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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 22, № 2' 2023

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические исследования

Экспериментальные и лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 22, № 2' 2023
СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Подписной индекс по каталогу
ООО «Урал-пресс округ» – 46827.

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

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

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

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

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:

Дата выхода 28.04.2023 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 22,75; усл. печ. л. 21,25; уч.-изд. л. 21,75.
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, № 2 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., член-корр. РАН, 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. Аппафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
Е.В. Денисов, *д.б.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. Москва, Россия)*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
А.В. Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*
Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
И.В. Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*
В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
Ж.А. Старцева, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*
С.А. Тюляндин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*
В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*
Е.А. Усынин, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*
О.В. Черемисина, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*
Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)*
С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*
М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*
В. Кесик, *д.м.н., профессор (Хорватия)*
Ю. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*
Т. Кондо, *профессор (Япония)*
Г. Марголин, *профессор (Швеция)*
Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*
М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*
Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*
Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*
А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 22, № 2 2023

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

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

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

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

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

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

Printed: 28.04.2023
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

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

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

Гогиева Э.Х., Романов И.С., Станякина Е.Е., Бердников С.Н., Пименова Е.Л., Умарова А.И. Роль исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи при высокодифференцированном раке щитовидной железы 5

Денисова Н.В., Гурко М.А., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Жеравин А.А., Самойлова Е.А., Красильников С.Э. Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ 14

Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И., Бойко А.В., Каприн А.Д. Эффективность двухкомпонентного режима индукционной химиотерапии при лечении ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки 26

Селютина О.Н., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Пушкарева Т.Ф., Николаева Н.В., Камаева И.А., Саманова Н.Ю., Капуза Е.А. Экспрессия LAG-3 на В-лимфоцитах как маркер прогноза ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом 34

Михайлова И.Н., Стахеева М.Н., Шубина И.Ж., Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Зуков Р.А., Богдашин И.В., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Иммунная система вносит вклад в эффективность вакцинотерапии у больных метастатической меланомой. (на англ.) 43

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Барболина Т.Д., Джанян И.А. Клиническое значение легочного иммунного прогностического индекса и его модификации у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию 56

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Анисеня И.И., Ситников П.К. Экспериментальное изучение распределения температуры в длинных трубчатых костях при периоссальном расположении нагревателей 65

Топчу Ю.А., Тихомирова М.В., Булатов Э.Р., Абрамова З.И., Бумбер Я.А. Нокаут гистоновой метилтрансферазы *NSD1* приводит к снижению пролиферации и увеличению чувствительности к цисплатину клеток плоскоклеточного рака гортани 76

Moqadami A., Agah E.M., Khalaj-Kondori M. Полиморфизм вставки/делеции гена АПФ связан с глиобластомой у населения Ирана: исследование случай-контроль. (на англ.) 85

Ракина Ю.Ю., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Заблялов А.В., Вторушин С.В., Афанасьев С.Г., Заблялова М.В. Показатели экспрессии интегринов β1, β3, MMP2 и особенности морфологической гетерогенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, ассоциированные с гематогенным метастазированием 93

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Маменко И.С., Васильев И.В., Беляев Г.С., Мортада М.М., Нефедов А.О., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Криобиопсия в морфологической верификации центрального рака легких с некрозом 103

Алиев И.И., Смирнов А.А., Павлов Р.В., Комяк К.Н., Ивлев Д.А., Доманский Н.А., Шарыгин Г.А., Назимов А.И. Осложнения при формировании превентивных стом при хирургическом лечении рака прямой кишки 112

Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Мозерова Е.Я., Важенин А.В. Применение стереотаксической лучевой терапии в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки 120

ОБЗОРЫ

Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Базирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе 129

Дубровин В.Ю., Тымчук С.С., Давлетшина В.В., Павлов Р.В., Кащенко В.А. Современные возможности ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии 143

Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А. Вариабельность хирургических подходов к лечению больных метастатическим колоректальным раком (литературный обзор) 160

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Дроздов Е.С., Грищенко М.Ю., Харитонкин В.И., Лян Н.И., Бородин О.Ю., Фесик Е.А., Короткевич А.Г. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухолью большого дуоденального соска 168

Шилов А.В., Авдалян А.М., Шаргин А.С., Левицкий А.В., Проценко Д.Н. Редкий случай липофиброаденомы тимуса 175

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Писаревой Л.Ф. 181

Памяти профессора Андреева В.Г. 183

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Gogieva E.Kh., Romanov I.S., Stanyakina E.E., Berdnikov S.N., Pimenova E.L., Umarova A.I. The role of the study of the level of thyroglobulin in the washout fluid of the needle aspiration for the detection of cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer 5

Denisova N.V., Gurko M.A., Minin S.M., Anashbaev Zh.Zh., Zheravin A.A., Samoilova E.A., Krasilnikov S.E. Potentials of computer simulation of lung tumors in comparison with ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT data 14

Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Deshkina T.I., Boyko A.V., Kaprin A.D. The effectiveness of a dual-component regimen of induction chemotherapy in the treatment of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma 26

Selyutina O.N., Lysenko I.B., Guskova N.K., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu., Puchkareva T.F., Nikolaeva N.V., Kamaeva I.A., Samaneva N.Yu., Kapuza E.A. Expression of LAG-3 on B-lymphocytes as a marker for prediction of response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia 34

Mikhaylova I.N., Stakheyeva M.N., Shubina I.Zh., Chkadua G.Z., Borunova A.A., Zukov R.A., Bogdashin I.V., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V. The immune system contributes to the effectiveness of vaccine therapy in patients with metastatic melanoma 43

Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Barbolina T.D., Djanyan I.A. Evaluation and modification of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy 56

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Pakhmurin D.O., Pakhmurina V.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K. Experimental study of the temperature distribution in long tubular bones with a periossal arrangement of heaters 65

Topchu I.A., Tikhomirova M.V., Bulatov E.R., Abramova Z.I., Boumber Y.A. Knockout of the histone methyltransferase *NSD1* leads to a decrease in cell proliferation and an increase in sensitivity to cisplatin in laryngeal squamous cell carcinoma 76

Moqadami A., Agah E.M., Khalaj-Kondori M. Ace gene insertion/deletion polymorphism is associated with glioblastoma in an Iranian population: a case-control study 85

Rakina Yu.Yu., Krakhmal N.V., Pismenny D.S., Zavyalov A.V., Vtorushin S.V., Afanasyev S.G., Zavyalova M.V. Expression levels of β1, β3 integrins and MMP2 and features of morphological heterogeneity of pancreatic ductal adenocarcinoma associated with distant metastasis 93

PRACTICE OF ONCOLOGY

Mamenko I.S., Vasilev I.V., Belyaev G.S., Mortada M.M., Nefedov A.O., Novitskaya T.A., Yablonskiy P.K. Cryobiopsy in morphological verification of central lung cancer with necrosis 103

Aliev I.I., Smirnov A.A., Pavlov R.V., Komyak K.N., Ivlev D.A., Domanskiy N.A., Sharygin G.A., Nazmiev A.I. Complications from the formation of preventive stomas in the surgical treatment of rectal cancer 112

Sabelnikova Zh.E., Saryeheva M.M., Mozerova E.Ya., Vazhenin A.V. Stereotactic body radiation therapy for inoperable localized kidney cancer 120

REVIEWS

Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of the microbiota in oncogenesis 129

Dubrovin V.Yu., Tymchuk S.S., Davletshina V.V., Pavlov R.V., Kashchenko V.A. The role of ICG-fluorescence imaging in abdominal surgical oncology 143

Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Babyshkina N.N., Ponomareva A.A. Variability in surgical treatment of metastatic colorectal cancer (literature review) 160

CASE REPORTS

Drozdov E.S., Grishchenko M.Yu., Kharitonkin V.I., Lyan N.I., Borodin O.Yu., Fesik E.A., Korotkevich A.G. A rare clinical case of a patient with mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the ampulla of vater 168

Shilov A.V., Avdalyan A.M., Shargin A.S., Levitsky A.V., Protsenko D.N. A rare case of thymus lipofibroadenoma ... 175

OBITUARY

In memory of Professor L.F. Pisareva 181

In memory of Professor V.G. Andreev 183

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13
УДК: 616.441-006.6-033.2:611-018.98

Для цитирования: *Гогиева Э.Х., Романов И.С., Станякина Е.Е., Бердников С.Н., Пименова Е.Л., Умарова А.И.* Роль исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи при высокодифференцированном раке щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13
For citation: *Gogieva E.Kh., Romanov I.S., Stanyakina E.E., Berdnikov S.N., Pimenova E.L., Umarova A.I.* The role of the study of the level of thyroglobulin in the washout fluid of the needle aspiration for the detection of cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13

РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ТИРЕОГЛОБУЛИНА В СМЫВЕ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Х. Гогиева, И.С. Романов, Е.Е. Станякина, С.Н. Бердников, Е.Л. Пименова, А.И. Умарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: elizagogieva535@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – оценить информативность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 64 больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с интактной щитовидной железой и 71 регионарным лимфатическим узлом, визуализируемым по данным ультразвукового исследования. Пациентам одномоментно выполнены тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием и исследование уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы. По результатам верификации метастатического поражения 38 пациентам выполнено хирургическое вмешательство на первичном очаге и путях лимфатического оттока. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43 случаях из 71. **Результаты.** С помощью метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы были выявлены или исключены метастазы высокодифференцированного рака щитовидной железы. Чувствительность, специфичность, точность методов тонкоигольной аспирационной биопсии и исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы составили 88,5; 56,3; 76,2 и 100 % соответственно. Количество ложноположительных результатов в отношении высокодифференцированного рака щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии составило 16 %. Определено пороговое значение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы – 7,4 нг/мл, позволяющее повысить чувствительность и специфичность метода до 100 %. Отмечено, что наличие циркулирующих антител к тиреоглобулину в сыворотке крови не влияет на информативность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы (p=0,421). Не выявлено статистически значимых различий в значениях тиреоглобулина в смыве пункционной иглы между пациентами групп с АТ-ТГ выше и ниже референсных значений – 3,9 [0,47; 39,9] нг/мл против 12,3 [0,57; 294,8].

Ключевые слова: тиреоглобулин в смыве из пункционный иглы, тонкоигольная аспирационная биопсия, высокодифференцированный рак щитовидной железы.

Гогиева Элиза Хампашевна, elizagogieva535@gmail.com

THE ROLE OF THE STUDY OF THE LEVEL OF THYROGLOBULIN IN THE WASHOUT FLUID OF THE NEEDLE ASPIRATION FOR THE DETECTION OF CERVICAL LYMPH NODE METASTASES IN WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER

E.Kh. Gogieva, I.S. Romanov, E.E. Stanyakina, S.N. Berdnikov , E.L. Pimenova, A.I. Umarova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: elizagogieva535@gmail.com

Abstract

The study objective: to assess the diagnostic value of measuring the concentration of thyroglobulin (Tg) in the washout fluid of the fine needle aspiration (FNA) for the detection of well-differentiated thyroid cancer regional metastases. **Material and Methods.** The study included 64 patients with well-differentiated thyroid cancer. Ultrasound examination revealed 71 enlarged regional lymph nodes. The patients underwent simultaneous FNA cytology examination of lymph nodes and the study of Tg concentration in the washout fluid of the needle aspiration. Regional lymph node metastases were verified in 38 patients. These patients underwent surgery. Histological examination of surgical specimens was performed in 43 out of 71 cases. **Results.** The sensitivity, specificity, and accuracy of the FNA biopsy and the study of the concentration of thyroglobulin in the in the washout fluid of FNA were 88.5 %, 56.3 %, 76.2 % and 100 %, respectively. The rate of false-positive results of thyroid FNA biopsy was 16 %. The optimal cutoff value for FNA-Tg measurement was 4 g/ml. This made it possible to increase the sensitivity and specificity of the method to 100 %. It was found that the presence of circulating antibodies to Tg in the blood serum had no effect on the diagnostic value of FNA-Tg measurement (p=0.421). There were no statistically significant differences in the levels of thyroglobulin in the in the washout fluid of FNA between patients with Tg concentration above and below the cutoff values (3.9 [0.47; 39.9] ng/ml *vs* 12.3 [0.57; 294.8] ng/ml).

Key words: thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy, fine-needle aspiration biopsy, highly differentiated thyroid cancer.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной эндокринной неоплазией. В подавляющем большинстве случаев встречается высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), на его долю приходится более 90 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы [1]. Заболеваемость РЩЖ имеет тенденцию к росту во всем мире. Так, в России с 2010 по 2020 г. ежегодная заболеваемость увеличилась с 4,55 до 5,52 случая на 100 тыс. населения [2]. В 30–80 % первичных случаев регистрируется метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) шеи [3]. Важным элементом успешного лечения являются также длительное наблюдение и своевременная диагностика рецидивов, частота развития которых достигает 35 % [4].

Основой диагностики являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) увеличенных лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием. В литературе приводятся различные данные об эффективности ТАБ, чувствительность варьирует от 76 до 91 % и специфичность – от 66 до 100 % [5, 6]. Существуют сложности в верификации поражения из-за недостаточного эпителиального клеточного материала, особенно в случае кистозной трансформации метастатических узлов и усиленной васкуляризации. По данным H. Khadra et al., чувствительность цитологического исследования составила 80 %, при этом ложноотрицательный результат при ТАБ был у 14 ЛУ, из которых 10 (71,4 %) имели кистозную структуру [5]. И наконец, при наличии нескольких злокачественных новообразований и подозрении на метастатическое поражение ЛУ применение только цитологического исследования не всегда позволяет определить органопринадлежность метастазов. Все вышеописанные факторы влияют на частоту получения неинформативных результатов до 7 % и ложноотрицательных до 9 % [7].

С целью повышения диагностической эффективности было предложено использовать определение тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ) в качестве маркера высокодифференцированного рака щитовидной железы. Принцип метода основан на способности опухоли и ее метастазов синтезировать тиреоглобулин – высокомолекулярный гликопротеин, который продуцируется только нормальными тироцитами или клетками ВДРЩЖ.

В 1992 г. F. Pacini et al. провели исследование с целью повышения точности диагностики путем проведения дифференциальной диагностики между опухолями шеи тиреоидного и нетиреоидного происхождения путем определения уровня ТГ в смыве иглы. По результатам исследования чувствительность ТАБ составила 85 %, ТАБ-ТГ – 100 % [8].

E. Bakuła-Zalewska et al. провели анализ чувствительности и специфичности ТАБ, ТАБ-ТГ и сочетания данных методов. В результате, чувствительность и специфичность для ТАБ составили 97 и 99 %; для ТАБ-ТГ – 92 и 93 %; при их комбинации (ТАБ + ТАБ-ТГ) – 99 % соответственно. Таким образом, сочетание ТАБ + ТАБ-ТГ увеличило чувствительность по сравнению с изолированной ТАБ или ТАБ-ТГ [9].

Исследования в других центрах продемонстрировали, что метод ТАБ-ТГ позволяет идентифицировать метастазы ВДРЩЖ в ЛУ шеи с более высокой чувствительностью и точностью, чем ТАБ [8, 10–15]. По данным Z. Al-Hilli et al., при совместном использовании ТАБ и ТАБ-ТГ показатели чувствительности и точности повысились до 100 и 97 % [16]. J. Li et al. оценили эффективность диагностики метастатического поражения 163 лимфатических узлов: чувствительность, специфичность и точность ТАБ составили 85,7; 87,8 и 71,6 %; метода ТАБ-ТГ – 80,5; 87 и 82,8 %, сочетание ТАБ и ТАБ-ТГ – 97,1; 96,3 и 95,7 % соответственно. Из вышесказанного следует вывод, что диагностическая чувствительность, специфичность и точность ТАБ + ТАБ-ТГ значительно выше ($p<0,01$) [10]. Данный метод включен в перечень диагностических процедур при подозрении на метастатическое поражение ЛУ шеи больных ВДРЩЖ [17]. Тем не менее сохраняются разногласия относительно оптимального порогового значения ТАБ-ТГ, различий в пороговом значении в зависимости от статуса щитовидной железы, влияния уровня антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови на результат ТАБ-ТГ.

Целью исследования явилась оценка информативности метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Материал и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование по оценке диагностической эффективности метода ТАБ, ТАБ-ТГ в диагностике метастазов ВДРЩЖ.

В исследование были включены истории болезни пациентов, которые добровольно выразили согласие на использование своей медицинской информации в научных целях.

В исследование включено 64 больных ВДРЩЖ с интактной щитовидной железой и подозрением на метастатическое поражение ЛУ шеи, из которых у 6 были в анамнезе опухоли других локализаций (табл. 1). Пациенты наблюдались и получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2019 по 2022 г. У всех пациентов по данным УЗИ выявлена лимфаденопатия. Одномоментно были выполнены ТАБ с последующим цитологическим исследованием и ТАБ-ТГ. При верификации метастатического поражения одним из методов предоперационного исследования (ТАБ/ТАБ-ТГ) пациенту выполнялось хирургическое вмешательство.

Всем пациентам было выполнено УЗИ шеи с высоким разрешением с использованием высокочастотных линейных датчиков 7–13 МГц. Оценивались структура щитовидной железы, ЛУ шеи с 2 сторон от верхней апертуры грудной клетки до уровня нижней челюсти и наружных границ бокового треугольника шеи. При выполнении УЗИ особое внимание уделялось оценке структуры ЛУ, его формы, интенсивности отражения, размеру и т. д. В реактивных ЛУ диффузно-усиленный кровоток до коркового слоя; в патологических ЛУ кровоток фрагментарный с локально расширенными сосудистыми структурами. При выявлении подозрительных сонографических признаков, таких как округлая, а не овальная форма, гипоэхогенность, кистозные изменения, кальцификации и периферическая васкуляризация, было рекомендовано выполнение ТАБ.

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследованной группы

Characteristics of the studied group

Признак/Sign	Пациенты/Patients (n=64)
Пол/Gender	
Мужской/Male	23 (35,9 %)
Женский/Female	41 (64,1 %)
Возраст/Age	
<55 лет/<55 years old	44 (68,75 %)
>55 лет/>55 years old	20 (31,25 %)
Тактика ведения/Management tactics	
Операция/Surgery	38 (59,4 %)
Наблюдение/Follow-u	26 (40,6 %)

ТАБ проводилась под УЗ-контролем с помощью иглы 22-го калибра, присоединенной к одноразовому пластиковому шприцу объемом 20 мл. Материал был взят из области ободка ЛУ, совершалось не менее 3–5 тракций. При попадании в канюлю шприца большого количества крови проводилась повторная пункция во избежание недостоверных результатов. Пунктат, полученный после ТАБ, сразу же после аспирации наносился на предметные стекла и высушивался на воздухе. В дальнейшем предметные стекла направлялись в цитологическую лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где проводилось последующее окрашивание азуром и эозином по методу Лейшмана. Цитологические препараты были исследованы несколькими цитологами. Результаты были разделены на три диагностические категории:

– неинформативные или недиагностические: наличие клеток крови без эпителиальных клеток;

– реактивный лимфаденит (отрицательная цитология): наличие элементов лимфатического узла без злокачественных эпителиальных клеток;

– положительная цитология метастазов ВДРЩЖ – наличие клеток со злокачественными цитологическими характеристиками.

После пункции содержимое пункционной иглы промывали 0,5 мл изотонического физиологического раствора, и смыв отправляли для измерения уровня ТГ в смыве из пункционной иглы непосредственно в лабораторию радиоизотопной диагностики. Пациентам также выполнялось исследование уровня АТ-ТГ в сыворотке крови. Измерения уровней ТГ проводились иммунорадиометрическим методом с помощью коммерческих наборов Institute of Isotopes, IRMA, Венгрия, калиброванных по международному стандарту CRM 457, аналитическая чувствительность набора 0,03 нг/мл, референсные значения <70,0 нг/мл. Определение уровней АТ-ТГ проводилось с помощью коммерческих наборов Anti-hTG IRMA KIT (фирма Beckman Coulter, Czech Republic), аналитическая чувствительность набора 2,02 МЕ/мл, референсные значения <29,0 МЕ/мл.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,050$. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение или медиана [квартили].

Результаты

Всего по данным УЗИ выявлен и пунктирован 71 увеличенный ЛУ у 64 пациентов с первично выявленным ВДРЩЖ. Во всех случаях выполнены исследования ТАБ и ТАБ-ТГ. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43 случаях из 71 (табл. 2).

Концентрация ТГ в смывах для 71 образца в среднем составила 227,3 ± 391,7 (от 0,18 до 1426,4) нг/мл, медиана – 3,45 [0,5; 250,6]. Для 43 пациентов с результатами гистологического исследования данный показатель составил 367,5 ± 451,1 (от 0,18 до 1426,4) нг/мл, медиана – 162,8 [1,06; 688,1]. Распределение показателя отличается от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова $d=0,23125$, $p<0,05$; вероятность Лилиефорса $p<0,01$, критерий Шапиро–Уилка $W=0,79196$, $p<0,0001$), поэтому далее будем представлять его в виде медианы и квартилей (рис. 1).

Таблица 2/Table 2

Результаты исследований ТАБ, ТАБ-ТГ, гистологического исследования

Results of studies of FNA, FNAB-Tg, histological examination

Признак/Sign	Количество образцов/ Number of samples (n=71)
Результат ТАБ/The result of FNA	
Положительный/Positive	31 (43,66 %)
Отрицательный/Negative	31 (43,66 %)
Неинформативный/Uninformative	9 (12,68 %)
Результат ТАБ-ТГ/The result of FNAB-Tg	
Положительный/Positive	33 (46,5 %)
Отрицательный/Negative	38 (53,5 %)
Гистологическое исследование/Histological examination	
Выполнено/Completed:	43 (60,6 %)
Положительный/Positive	27 (62,8 %)
Отрицательный/Negative	16 (37,2 %)
Не выполнено/Not completed	28(39,4 %)

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy.

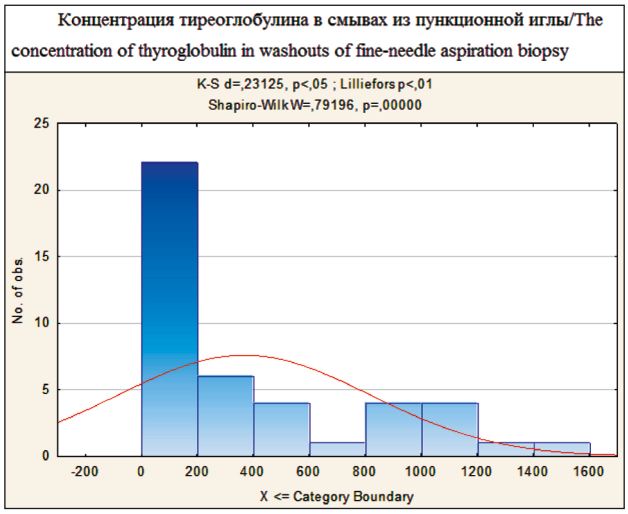


Рис. 1. Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы
Fig. 1. The concentration of thyroglobulin in washouts of fine-needle aspiration biopsy

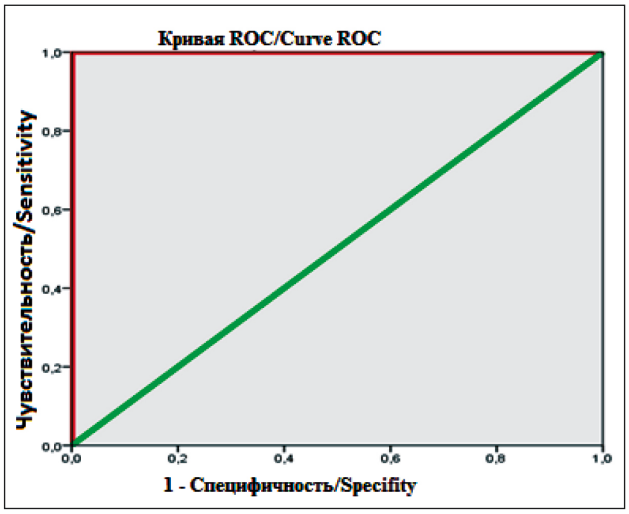


Рис. 2. ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве пункционной иглы
Fig. 2. ROC-curve of the study of the level of thyroglobulin in the washouts of the puncture needle

На первом этапе мы определили зависимость уровня ТГ в смывах от наличия метастатического поражения по данным послеоперационного гистологического исследования. С помощью ROC-кривой (площадь под кривой составила 1,000 (95 % ДИ 1,000–1,000), p<0,001) мы определили критическую точку по Юдену – значение ТГ 7,4 нг/мл, чувствительность в которой составила 100 % при специфичности 100 %. При уровне ТГ менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (0/16=0 %), а выше этого значения – высокая (27/27=100 %, p<0,001) (рис. 2).

На втором этапе мы сопоставили результаты 3 исследований. По данным ТАБ в 31 случае пунктат интерпретирован как метастатическое поражение, однако в 6 случаях у пациентов в анамнезе опухоли других локализаций и органопринадлежность метастазов не определена. В 9 случаях (12,68 %) получен неинформативный результат. Чувствительность и специфичность ТАБ составили 88,5 и 56,3 % соответственно (табл. 3, 4).

Используя пограничное значение уровня ТГ (7,4 нг/мл), для 71 пунктата получено:

– по данным исследования ТАБ-ТГ в 33 случаях (46,5 %) отмечены высокие значения ТГ (>7,4 нг/мл), в 38 (53,5 %) низкий уровень ТГ в смыве (< 7,4 нг/мл);

– из 33 случаев выявления высокого уровня ТГ при ТАБ-ТГ в 23 случаях отмечено совпадение результатов по данным ТАБ и послеоперационного гистологического исследования; в 1 случае получен неинформативный результат ТАБ, по данным гистологии соответствующий метастазу; чувствительность и специфичность ТАБ-ТГ составили 100 % (табл. 2, 4);

– в 28 (39,4 %) случаях получены данные о низком уровне ТАБ-ТГ (< 7,4 нг/мл) и отрицательный результат ТАБ, что интерпретировано как отсутствие метастатического поражения и пациентам рекомендовано динамическое наблюдение;

– в 6 случаях, когда по данным ТАБ был получен результат «метастаз», но органопринадлежность не была определена, получены данные о низком значении ТГ в смыве из пункционной иглы, что позволило исключить метастазы ВДРЩЖ и подтвердить прогрессирование второго опухолевого образования.

При анализе суммарной информативности сочетания двух методов исследования (ТАБ + ТАБ-ТГ) чувствительность и специфичность составили 100 и 93,8 % соответственно. Повышение специфичности комбинированного метода диагностики в отличие от изолированного применения методов отмечено за счет исключения ложноположительных результатов в отношении ВДРЩЖ по данным ТАБ, которые достигают 16 %. Повышение суммарной информативности отмечено также с исчезновением ложноотрицательных результатов.

В 27 случаях с положительным результатом исследования ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 497,6 [218,8; 987,5] нг/мл (от 10,6 до 1426,4 нг/мл); в 16 ЛУ с отрицательным результатом гистологии медиана ТГ составила 0,69 [0,3; 1,9] нг/мл (от 0,18 до 4,2 нг/мл). Наличие метастатического поражения значимо увеличивает показатели ТГ в смывах (p<0,001).

Уровни АТ-ТГ в сыворотке были определены в 45 случаях, из которых у 13 пациентов этот показатель был выше референсных значений (АТ-ТГ +) и у 32 пациентов уровни антител к тиреоглобулину находились в пределах нормальных значений (АТ-ТГ-). Уровни ТГ в смывах статистически значимо не отличались между пациентами группы АТ-ТГ+ и группы пациентов АТ-ТГ- и составляли соответственно 3,9 [0,47; 39,9] нг/мл против 12,3 [0,57;

Таблица 3/Table 3

Информативность методов исследования

Informative value of research methods

Информативность/ Informative	Метод/Method ТАБ/FNA	ТАБ-ТГ/ FNAB-Tg	ТАБ+ТАБ-ТГ/ FNA+FNAB-Tg
Количество образований/Number of formations	42	43	43
ИП/TP	23 (54,8 %)	27 (62,8 %)	27 (62,8 %)
ИО/TN	9 (21,4 %)	16 (37,2 %)	15 (34,9 %)
ЛП/FP	7 (16,7 %)	–	1 (2,3 %)
ЛО/FN	3 (7,1 %)	–	–

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы; ИП – истинно положительный диагноз; ЛП – ложноположительный диагноз; ИО – истинно отрицательный диагноз; ЛО – ложноотрицательный диагноз.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy; TP – True-positive; TN – True-negative; FP – False-positive; FN – False-negative.

Таблица 4 /Table 4

Сравнительная характеристика данных тонкоигольной аспирационной биопсии и определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

Comparative characteristics of the data of fine needle aspiration biopsy and measurement of thyroglobulin in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy

Метод/Method	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	Точность/ Accuracy	NPV	PPV
ТАБ/FNA	88,5 %	56,3 %	76,2 %	75,0 %	76,7 %
ТАБ-ТГ/FNAB-Tg	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
ТАБ+ТАБ-ТГ/FNA+ FNAB-Tg	100 %	93,8 %	97,7 %	100 %	96,4 %

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы; NPV – отрицательное прогностическое значение; PPV – положительное прогностическое значение.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value.

294,8]. Таким образом, уровень АТ-ТГ в сыворотке не влияет на уровень ТГ в смыве.

Обсуждение

Наличие метастатического поражения при РЩЖ определяет объем хирургического вмешательства и дальнейшую тактику лечения. Наиболее широко применяемыми методами предоперационной диагностики рака щитовидной железы и метастатического поражения ЛУ шеи являются УЗИ и ТАБ под контролем УЗИ [17].

Предоперационное УЗИ шеи обычно используется для выявления патологически измененных ЛУ [9, 17–19]. Подозрительные признаки метастатического ЛУ включают увеличение размеров, потерю жировых ворот, овальную форму, гиперэхогенность, кистозный состав, разрастания в области ободка, наличие кальцинатов и периферическую васкуляризацию. Однако ни один критерий УЗИ не является достаточно чувствительным или специфичным, чтобы подтвердить или исключить злокачественность [20].

Учитывая низкую точность УЗИ, необходимо выполнение ТАБ с последующим цитологическим исследованием, которая является определяющим методом диагностики, однако присутствуют случаи ложноотрицательных или неинформативных результатов, достигающие, по данным нашего исследования, 13 %. Таким образом, чувствительность и специфичность метода ТАБ составили 88,5 и 56,3 %.

С целью повышения диагностической эффективности внедряется в практику метод исследования уровня ТГ в смыве из пункционной иглы ЛУ, подозрительных в отношении метастатического поражения. Впервые исследование ТАБ-ТГ при ВДРЩЖ выполнили F. Pacini et al. в 1992 г. и отметили, что повышенный уровень ТГ в смыве указывает на высокую вероятность наличия метастазов в ЛУ, тогда как низкий уровень указывает на их отсутствие [8]. Метод ТАБ-ТГ особенно актуален при кистозных изменениях ЛУ и выраженной васкуляризации, когда затрудняется интерпретация цитологического исследования. Однако, несмотря на диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ, остаются споры относительно оптимального порогового значения; использования различных пороговых значений, основанных на статусе щитовидной железы; и влияния АТ-ТГ. Одной из задач исследования являлось определение оптимального порогового значения метода ТАБ-ТГ, позволяющего повысить чувствительность и специфичность

диагностики метастатического поражения при ВДРЩЖ. При пороговом уровне 7,4 нг/мл отмечено повышение эффективности ТАБ-ТГ. Сообщается о различных пороговых значениях ТАБ-ТГ. Это связано с тем, что уровни ТГ в смыве имеют широкий диапазон в метастатических и реактивных ЛУ, а также используются методы измерения с разной функциональной чувствительностью. При пороговом значении 1 нг/мл B. Kahramangil et al. получили данные о чувствительности 94 %, специфичности 96 %, точности 95 %; при значении 2,5 нг/мл – 94, 100 и 96 % соответственно [21]. X.H. Zhu et al. в метаанализе оценили диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ при различных пороговых значениях ТГ. При пороговом уровне 1 нг/мл чувствительность и специфичность метода составили 94 и 85 %; при 10 нг/мл – 84 и 97 %; при 20 нг/мл – 85 и 96 %; при 30 нг/мл – 82 и 96 %; при 40 нг/мл – 70 и 97 % [11].

M.C. Martins-Costa et al. приводят данные об оптимальном пороговом значении ТГ при ТАБ-ТГ 10 нг/мл, что позволило достичь чувствительности 74,6 %, специфичности –100 %. Однако при наличии циркулирующих в сыворотке крови АТ-ТГ чувствительность снизилась до 31,2 % [22]. В 2017 г. M.A. da Silveira Duval et al. оценили эффективность и определили пороговые значения для больных ВДРЩЖ и интактной ЩЖ. Пороговое значение 4,41 нг/мл имело чувствительность 98 % и специфичность 96 %. У всех пациентов без поражения ЛУ уровень ТГ в смыве был ниже 4,41 нг/мл. Из 119 пациентов у 13 были выявлены АТ-ТГ (10,9 %), а у 9 из них были обнаружены метастазы в ЛУ. У пациентов с подтвержденными метастатическими узлами (n=65) медиана ТАБ-ТГ не отличалась между пациентами с АТ-ТГ + и АТ-ТГ- (88,8 нг/мл [4,64–13 015] против 3 263,0 нг/мл [448,0–18 791,0] соответственно; p=0,570) [23]. Вывод согласуется с нашими собственными результатами – значимых различий уровня ТГ в смыве не выявлено между пациентами с АТ-ТГ+ (3,9 [0,47; 39,9] нг/мл) и АТ-ТГ- (12,3 [0,57; 294,8] нг/мл) в сыворотке крови (p=0,421).

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что использование метода ТАБ-ТГ повышает эффективность предоперационной диагностики при выявлении метастатических ЛУ у пациентов с ВДРЩЖ. Диагностическая точность выше при использовании порогового значения ТГ при ТАБ-ТГ – 7,4 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sherman S.I.* Thyroid carcinoma. Lancet. 2003; 361(9356): 501–11. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12488-9.

2. *Злокачественные новообразования в России* в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].

3. *Eun N.L., Son E.J., Kim J.A., Gweon H.M., Kang J.H., Youk J.H.* Comparison of the diagnostic performances of ultrasonography, CT and fine needle aspiration cytology for the prediction of lymph node metastasis in patients with lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma: A retrospective cohort study. Int J Surg. 2018; 51: 145–50. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.036.

4. *Mazzaferri E.L., Kloos R.T.* Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(4): 1447–63. doi: 10.1210/jcem.86.4.7407.

5. *Khadra H., Mohamed H., Al-Qurayshi Z., Sholl A., Killackey M., Kandil E.* Superior detection of metastatic cystic lymphadenopathy in patients with papillary thyroid cancer by utilization of thyroglobulin washout. Head Neck. 2019; 41(1): 225–9. doi: 10.1002/hed.25488.

6. *Liu R.B., Zhou D.L., Xu B.H., Yang X.H., Liu Q., Zhang X., Tang T., Ye Z.L., Li Y.* Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. Eur Radiol. 2021; 31(5): 2903–14. doi: 10.1007/s00330-020-07400-9.

7. *Ton Eryilmaz O., Ucak R., Ozagari A.A., Kabukcuoglu F.* Diagnostic value of lymph node fine-needle aspiration cytology. Cytojournal. 2021; 18: 8. doi: 10.25259/Cytojournal_1_2020.

8. *Pacini F., Fugazzola L., Lippi F., Ceccarelli C., Centoni R., Miccoli P., Elisei R., Pinchera A.* Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74(6): 1401–4. doi: 10.1210/jcem.74.6.1592886.

9. *Bakuła-Zalewska E., Żyłka A., Długosińska J., Musiał E., Gałczyński J., Dedecjus M.* Thyroglobulin measurements in washouts of fine-needle aspiration biopsy in the monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma. Endokrynol Pol. 2021; 72(6): 601–8. doi: 10.5603/EP.a2021.0077.

10. *Li J., Zhang K., Liu X., Hao F., Liu Z., Wang Z.* Cervical lymph node thyroglobulin measurement in washout of fine-needle aspirates for diagnosis of papillary thyroid cancer metastases. Br J Biomed Sci. 2016; 73(2): 79–83. doi: 10.1080/09674845.2016.1173334.

11. *Zhu X.H., Zhou J.N., Qian Y.Y., Yang K., Wen Q.L., Zhang Q.H., Xia L., Ge M.H., Sun C.X.* Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. Endocr J. 2020; 67(2): 113–23. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0558.

12. *Jun H.H., Kim S.M., Kim B.W., Lee Y.S., Chang H.S., Park C.S.* Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Yonsei Med J. 2015; 56(1): 182–8. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.182.

13. *Yu J., Song Y., Jiang Z.* Usefulness of thyroglobulin in cervical lymph node fine-needle aspirations at initial thyroidectomy for the diagnosis of metastases in papillary thyroid cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55(1): 85–8. doi: 10.5414/CP202642.

14. *Xiao J., Meng S., Zhang M., Li Y., Yan L., Li X., Yang Z., Zhang Y., Luo Y.* Optimal method for detecting cervical lymph node metastasis from papillary thyroid cancer. Endocrine. 2023; 79(2): 342–8. doi: 10.1007/s12020-022-03213-6.

15. *Cignarelli M., Ambrosi A., Marino A., Lamacchia O., Campo M., Picca G., Giorgino F.* Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. Thyroid. 2003; 13(12): 1163–7. doi: 10.1089/10507250360731578.

16. *Al-Hilli Z., Strajina V., McKenzie T.J., Thompson G.B., Farley D.R., Regina Castro M., Algeciras-Schimnich A., Richards M.L.* Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration Improves the Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2017; 24(3): 739–44. doi: 10.1245/s10434-016-5625-1.

17. *Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

18. *Li F., Pan D., He Y., Wu Y., Peng J., Li J., Wang Y., Yang H., Chen J.* Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. BMC Surg. 2020; 20(1): 315. doi: 10.1186/s12893-020-00974-7.

19. *Xing Z., Qiu Y., Yang Q., Yu Y., Liu J., Fei Y., Su A., Zhu J.* Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis. Eur J Radiol. 2020; 129. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.

20. *Melany M., Chen S.* Thyroid Cancer: Ultrasound Imaging and Fine-Needle Aspiration Biopsy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017; 46(3): 691–711. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.011.

21. *Kahramangil B., Kose E., Donmez M., Aydin H., Reynolds J.P., Krishnamurthy V., Jin J., Shin J., Siperstein A., Berber E.* Thyroglobulin washout from cervical lymph node fine needle aspiration biopsies in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of different expressions to use in post-total thyroidectomy follow-up. Surgery. 2020; 167(1): 34–9. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.083.

22. *Martins-Costa M.C., Maciel R.M.B., Kasamatsu T.S., Nakabashi C.C.D., Camacho C.P., Crispim F., Ikejiri E.S., Mamone M.C.O., Andreoni D.M., Biscolla R.P.M.* Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma. Arch Endocrinol Metab. 2017; 61(2): 108–14. doi: 10.1590/2359-3997000000241.

23. *da Silveira Duval M.A., Zanella A.B., Cristo A.P., Faccin C.S., Graudenz M.S., Maia A.L.* Impact of Serum TSH and Anti-Thyroglobulin Antibody Levels on Lymph Node Fine-Needle Aspiration Thyroglobulin Measurements in Differentiated Thyroid Cancer Patients. Eur Thyroid J. 2017; 6(6): 292–7. doi: 10.1159/000479682.

Поступила/Received 26.12.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 01.03.2023
Принята к публикации/Accepted 20.03.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гогиева Элиза Хампашевна, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: elizagogieva535@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6007-0885.
Романов Илья Станиславович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5421-5985.
Станякина Елена Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0949-0320.
Бердников Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2586-8562.
Пименова Евгения Львовна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9538-3408.
Умарова Айна Ильясовна, ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2269-4739.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гогиева Элиза Хампашевна: анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи.
Романов Илья Станиславович: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.
Станякина Елена Евгеньевна: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста.
Бердников Сергей Николаевич: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.
Пименова Евгения Львовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.
Умарова Айна Ильясовна: редактирование текста статьи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соблюдение прав пациентов
Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

ABOUT THE AUTHORS

Eliza Kh. Gogieva, Post-graduate student, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: elizagogieva535@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6007-0885.
Ilya S. Romanov, MD, DSc, Senior Researcher, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5421-5985.
Elena E. Stanyakina, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0949-0320.
Sergey N. Berdnikov, MD, PhD, Head of Department, Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2586-8562.
Evgenia L. Pimenova, MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9538-3408.
Aina I. Umarova, intern, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2269-4739.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Eliza Kh. Gogieva: data analysis, writing and revision of the manuscript.
Ilya S. Romanov: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Elena E. Stanyakina: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Sergey N. Berdnikov: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Evgenia L. Pimenova: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Aina I. Umarova: editing of the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Compliance with patient rights
The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25
УДК: 616.24-006-073.756.8

Для цитирования: *Денисова Н.В., Гурко М.А., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Жеравин А.А., Самойлова Е.А., Красильников С.Э.* Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 14–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25
For citation: *Denisova N.V., Gurko M.A., Minin S.M., Anashbaev Zh.Zh., Zheravin A.A., Samoilova E.A., Krasilnikov S.E.* Potentials of computer simulation of lung tumors in comparison with ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT data. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 14–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-МИБИ

Н.В. Денисова[1], М.А. Гурко[1], С.М. Минин[2], Ж.Ж. Анашбаев[2], А.А. Жеравин[2], Е.А. Самойлова[2], С.Э. Красильников[2]

ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН, г. Новосибирск, Россия[1]
Россия, 630090, г. Новосибирск, Институтская, 4/1. E-mail: nvdenisova2011@mail.ru[1]
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия[2]
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15[2]

Аннотация

Целью исследования явились разработка и валидация программного комплекса (ПК) для имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с раком легких и оценки точности реконструкции опухолевых поражений. **Материал и методы.** Была проведена сцинтиграфия органов грудной клетки пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) с использованием высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ и радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-Технетрил (МИБИ, “Диамед”, Москва). Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной системы Xeleris 4.0 фирмы “GE” (США). Создан ПК, который включает программу генерирования воксельного фантома («виртуальный пациент»), программу моделирования сбора «сырых» проекционных данных («виртуальный томограф») и программу реконструкции изображений на основе алгоритма OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization). С целью валидации созданного ПК выполнено имитационное компьютерное моделирование клинического случая. Полуколичественный сравнительный анализ изображений основывался на оценке опухоль/фон. **Результаты.** Наблюдается достаточно хорошая корреляция между клиническими «сырыми» данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с «виртуального пациента». Результаты сравнительного анализа показали, что на реконструированных изображениях оценка опухоль/фон занижена. **Заключение.** Вопрос о точности реконструкции опухолевых поражений при использовании стандартных алгоритмов реконструкции OSEM не изучен. Этот вопрос важен при ведении пациентов с опухолевыми поражениями легких и требует изучения и систематизации. Разработанный ПК будет использоваться в последующих исследованиях для изучения ошибок и артефактов на изображениях опухолевых поражений, а также разработки подходов для их преодоления.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, математический фантом, воксельный фантом человека, итерационный алгоритм реконструкции, ОФЭКТ/КТ, рак легкого.

Денисова Наталья Васильевна, nvdenisova2011@mail.ru

POTENTIALS OF COMPUTER SIMULATION OF LUNG TUMORS IN COMPARISON WITH ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT DATA

N.V. Denisova[1], M.A. Gurko[1], S.M. Minin[2], Zh.Zh. Anashbaev[2], A.A. Zheravin[2], E.A. Samoilova[2], S.E. Krasilnikov[2]

Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia[1]
4/1, Institutskaya St., 630090, Novosibirsk, Russia. E-mail: nvdenisova2011@mail.ru[1]
E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia, Novosibirsk, Russia[2]
15, Rechkunovskaya St., 630055, Novosibirsk, Russia[2]

Abstract

The aim of the study was to develop and validate a software package (SP) for computer simulation of the procedure for examining patients with lung cancer by SPECT/CT and assessing the accuracy of reconstruction of tumor lesions. **Material and Methods.** Lung scintigraphy for a patient with peripheral squamous cell carcinoma of the upper lobe of the right lung was performed using a two-detector gamma camera GE Discovery NM/CT 670 DR (USA) with high-resolution collimators for an energy of 140 KeV and a radiopharmaceutical (RP) ^{99m}Tc-Technetril (MIBI, Diamed, Moscow). The data obtained were subjected to computer processing using a specialized Xeleris 4.0 system from GE (USA). The SP included a program for generating a voxel phantom ("virtual patient"), a program for modeling the "raw" data acquisition ("virtual tomograph") and an image reconstruction based on the OSEM algorithm (Ordered Subset Expectation Maximization). In order to validate the created SP, computer simulation of the above clinical case was performed. The semi-quantitative comparative image analysis was based on a tumor/background score. **Results.** There was a good correlation between clinical "raw" data recorded from a real patient and projection data calculated by the Monte Carlo method from a "virtual patient". The results of the comparative analysis showed that the tumor/background assessment was underestimated in the reconstructed images. **Conclusion.** The problem of the accuracy of the tumor lesions reconstruction by using standard OSEM reconstruction algorithms has not been studied. This issue is important in the management of patients with tumor lesions of the lungs and requires study and systematization. The SP will be used in further studies to analyze errors and artifacts in images of tumor lesions, as well as to develop approaches to overcome them.

Key words: computer simulation, mathematical phantom, voxel human phantom, iteration reconstruction algorithm, SPECT/CT, lung cancer.

Введение

В мире рак легкого (РЛ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием с высокими показателями смертности. В России в структуре онкологических заболеваний мужчин рак легкого занимает 1-е место. С учетом этих данных развитие методов диагностики для обнаружения опухолевых поражений, планирования терапии и мониторинга ее эффективности является актуальной задачей современной медицины. Классификация TNM [1] базируется на оценке трех параметров: T – размер и локализация первичной опухоли, N – вовлечение лимфатических узлов средостения, M – наличие отдаленных метастазов в другие органы, в том числе и в другое легкое. Ключевыми факторами диагностики РЛ являются: дифференцирование злокачественных и доброкачественных поражений, определение точного размера первичной опухоли, оценка распространенности опухолевого процесса (стадирование).

Для диагностики РЛ наиболее широко используется метод компьютерной томографии (КТ). Однако при наличии высокой чувствительности специфичность КТ органов грудной клетки остается довольно низкой, что диктует необходимость в изучении, внедрении и использовании новых современных технологий. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с Тс-МИБИ широко применяется для оценки перфузии миокарда левого желудочка, а в последнее десятилетие этот метод активно внедряется в клиническую практику диагностики опухолевых поражений легких. Анализ работ, посвященных применению метода ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Тс-МИБИ в оценке опухолевого поражения легких [2–8], показывает, что исследования сильно отличались по величине дозы вводимого препарата (335–1000 МБк) и параметрам записи сырых данных (60–120 ракурсов, время экспозиции 10–30 сек, интервал времени между введением трассера и сканированием 5–40 мин). Практически отсутствует информация о характеристиках используемых алгоритмов реконструкции (число подмножеств subsets, номер итерации останова), от которых может сильно зависеть полученное решение. Полуколичественный анализ изображений основывался на расчете коэффициентов, равных отношению активности в

очаге к активности в выбранной области нормальной ткани и симметричных участках контралатерального легкого. Несмотря на вышеуказанные различия в протоколе обследований, полученные во всех работах результаты, особенно высокие значения специфичности, указывают на перспективность метода ОФЭКТ/КТ с Тс-МИБИ для диагностики рака легких. Однако многие вопросы требуют дальнейшего изучения и систематизации.

Среди важных вопросов стоит назвать выявление опухолевых очагов малых размеров, точное количественное определение активности в опухолевых очагах, стадирование опухолевого процесса, мониторинг эффективности противоопухолевой терапии. Остаются также нерешенными вопросы о точности оценки параметра «опухоль/фон», поскольку этот параметр является определяющим при дифференцировании злокачественных и доброкачественных поражений. Для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования с заданным известным источником – фантомом, имитирующим накопление РФП в органах пациента, что позволит количественно оценивать точность реконструированных изображений. Такие исследования могут проводиться на клинических установках с использованием вещественных фантомов (*in vitro*), однако они ограничены высокой стоимостью и невозможностью изучить решения для разнообразных клинических случаев. Единственной альтернативой является метод компьютерного моделирования (*in silico*) с использованием вычислительных фантомов, имитирующих пациентов с разным телосложением и опухолевыми поражениями различной локализации и размера. Метод имитационного компьютерного моделирования («Virtual Clinical Trials») активно развивается в течение последних 20 лет в центрах высокотехнологичной ядерной медицины США, странах Европейского Союза, Японии и Китая [9]. В России такие исследования начали развиваться относительно недавно. В работе методом компьютерного моделирования было выполнено исследование ложного апикального дефекта на ОФЭКТ/КТ изображениях перфузии миокарда в ядерной кардиологии [10].

Целью исследования явились разработка и валидация программного комплекса (ПК) для имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с опухолевыми поражениями легких. Валидация развитого ПК выполнена путем сравнения результатов имитационного моделирования с клиническим случаем исследования пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на установке ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro.

Материал и методы

В отделении ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина пациенту Н., 63 года, с диагнозом: Периферический рак верхней доли правого легкого T3N1M0 IIIA st. ДН 2, проведено ОФЭКТ/КТ с 600 МБк ^{99m}Тс-МИБИ на аппарате ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с параметрами: матрица 128×128 пикселов, 30 с на кадр, оборот каждого детектора 180º. На серии томосцинтиграмм в верхней доле правого легкого определяется атипичная зона среднеинтенсивного повышенного накопления ^{99m}Тс-МИБИ, совпадающая с периферическим объемным образованием, размерами ~7×6×6 см, имеющая четкие и лучистые контуры, и центральная зона некроза, размерами ~7×6×6 см (рис. 1). Для выполнения компьютерного имитационного

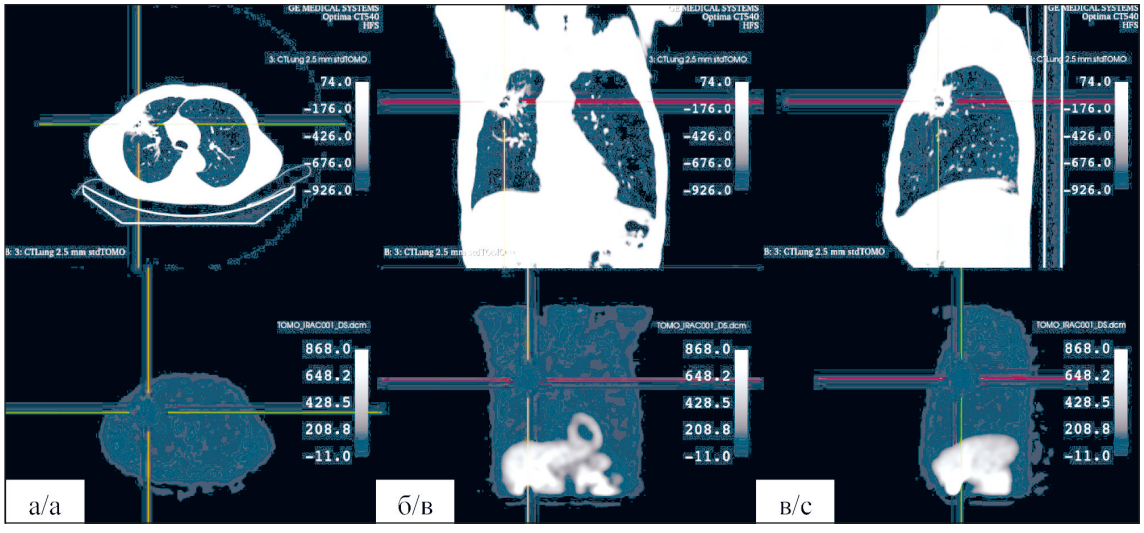


Рис. 1. КТ-снимки (сверху) и ОФЭКТ-изображения (снизу) пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. Аксиальное (а), коронарное (б) и сагиттальное (в) сечения КТ и ОФЭКТ 3D реконструированных изображений. Изображения получены в НМИЦ им. акад. Мешалкина на установке ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670

Fig. 1. CT scans (top) and SPECT images (bottom) of a patient with peripheral squamous cell carcinoma of the upper lobe of the right lung. Axial (a), coronary (b) and sagittal (c) sections of CT and SPECT 3D reconstructed images. The images were obtained at E. Meshalkin National Medical Research Center on the SPECT/CT GE Discovery NM/CT 670

моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с опухолевыми поражениями легких в данной работе создан специализированный программный комплекс, состоящий из 3 базовых блоков: «виртуальный пациент», «виртуальный томограф», алгоритм реконструкции.

Вычислительный фантом – «виртуальный пациент»

В наших предыдущих работах для выполнения исследований в области ядерной кардиологии был развит математический стилизованный антропоморфный фантом – математическая модель торса (ММТ) [10–12]. Этот фантом был создан на основе уравнений аналитической геометрии и логических булевых операторов и использовался в качестве «виртуального пациента» в имитационном компьютерном моделировании исследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ/КТ с Тс-МИБИ [10]. Однако математические стилизованные фантомы имеют ограничения в детальном анатомическом описании. Реалистичные виртуальные исследования требуют репрезентативных моделей пациентов с патологиями, особенно если имитационные исследования нацелены на конкретную задачу.

Нами представлена разработка нового поколения фантомов – персонифицированная воксельная модель торса (ВМТ) на основе КТ-изображений реального пациента. На рис. 1 представлены клинические ОФЭКТ- и КТ-изображения пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. Фактически вычислительный фантом ВМТ описывает анатомическое строение внутренних органов и патологических поражений конкретного пациента. Процесс создания фантома представляет собой сегментацию трехмерного изображения, т. е. процесс разбиения изображения на сегменты по определенным признакам с целью выделения интересующих участков. Использовались инструменты сегментации изображений, предоставляемые модулем Segment Editor, входящим в бесплатный программный пакет с открытым исходным кодом 3D Slicer [13].

Формирование фантома проходило в 2 этапа. На первом этапе проводилась сегментация КТ-снимков с выделением структур, различающихся по плотности тканей. Было выбрано 5 типов структур: воздух, легкие, кости, мягкие и жировые ткани. На рис. 2 представлен воксельный фантом – «виртуальный пациент», сгенерированный на основе КТ-изображений. Фантом задан на сетке 128×128×128 в декартовой системе координат. Размер стороны вокселя в плоскости поперечного сечения составлял 4,4 мм.

Для исследований в области ядерной медицины, в частности методом ОФЭКТ, необходима не анатомическая модель, а модель, описывающая трехмерное распределение радиофармпрепарата в органах «виртуального пациента» – 3D «карта накопления РФП». Кроме того, для учета ослабления

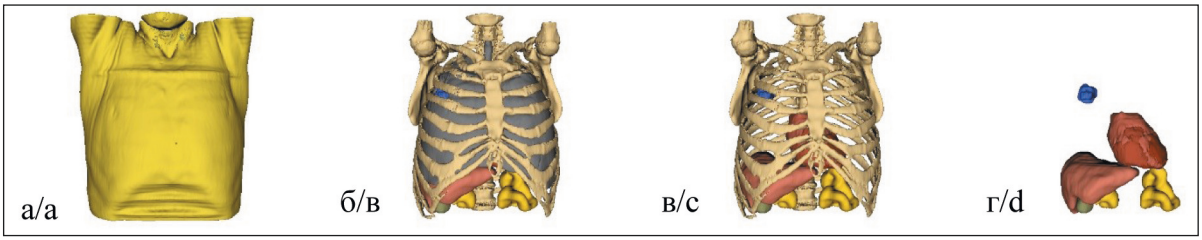


Рис. 2. Воксельный фантом ВМТ (воксельная модель торса), созданный на основе данных КТ пациента с опухолевым поражением правого легкого. Полный фантом (в одежде) (а), фантом с исключенными мягкими и жировыми тканями (б), с исключенными легкими (в) и без костной структуры (г). Фантом задан на сетке 128×128×128 в декартовой системе координат
Fig. 2. Voxel phantom of the VMT (Voxel Model of the Torso), based on CT data of a patient with a tumor of the right lung. Whole phantom (in clothes) (a), phantom with excluded soft and adipose tissue (b), with excluded lungs (c) and without bone structure (d). The phantom is set on a 128×128×128 grid in a Cartesian coordinate system

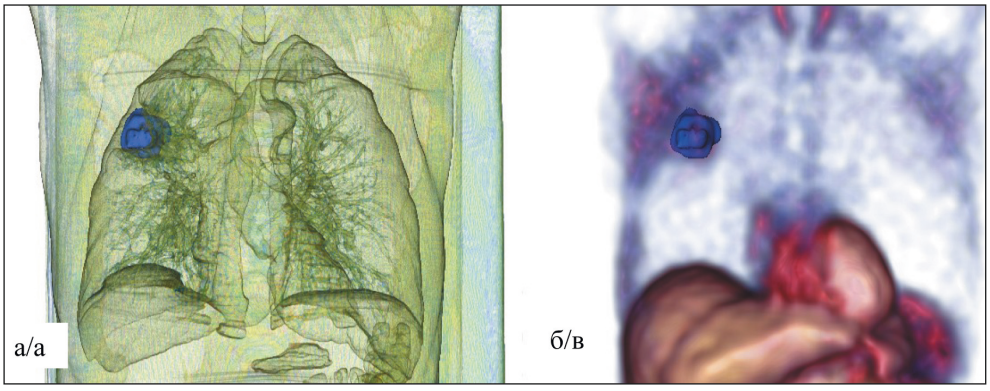


Рис. 3. Клинические изображения КТ (а) и ОФЭКТ (б) опухолевого поражения правого легкого
Fig.3. CT (a) and SPECT (b) images of the right lung tumor

гамма-излучения в биологических тканях необходима 3D «карта ослабления». Поэтому на втором этапе выделяются области накопления радиофармпрепарата. Для решения этой задачи используются ОФЭКТ-изображения того же пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. К наиболее практичным инструментам на этом этапе можно отнести обычные средства оконтуривания (paint, erase), межслойного заполнения (fill between slices) и сглаживания (smoothing). Выделенные сегменты далее могут быть использованы инструментом mask volume для заполнения изображений заданными значениями, например, для создания 3D «карты ослабления» или 3D «карты накопления РФП». На рис. 3 представлены ОФЭКТ- и КТ-изображения выделенных фрагментов с опухолевым поражением.

Значения накопленной активности в единицах импульс/воксел определялись из клинических реконструированных изображений реального пациента в плоскостях (axial, coronal, sagittal) как средние значения по выделенной области (органу). Однако значения накопления и соотношения между значениями накопления в разных органах (в частности, отношение «опухоль/фон») на клинических ОФЭКТ-изображениях могут не соответствовать истинным отношениям накопления. Это обусловлено ошибками реконструкции, особенно небольших очагов со скачками накопления РФП. Ошибки возникают из-за ограничений алгоритма OSEM, а также отсутствия поправок на рассеяние гамма-излучения РФП в тканях организма, на эффекты частичного объема и мертвого времени регистрации импульсов. В этом смысле более правильно ориентироваться на клинические измеренные «сырые» данные. В данной работе рассчитывались «сырые» данные с «карты накопления» фантома, которые сравнивались с реальными клиническими «сырыми» данными. По результатам сравнения вводились соответствующие поправки в «карту накопления». Например, отношение усредненных значений опухоль/фон, равных отношению накопления в очаге к накоплению в выбранной области

Таблица 1/Table 1

Относительные значения концентрации РФП Tc-МИБИ в «органах» воксельной модели торса (ВМТ)

Relative values of the concentration of the radiopharmaceutical Tc-MIBI in the «organs» of the Voxel Torso Model (VMT)

Орган/ткань/ Organ/tissue	Относительная активность (импульс/воксель)/ Relative activity (count/voxel)
Воздух/Air	0
Легкие/Lung	10
Жировые ткани/Adipose tissue	40
Мягкие ткани/Soft tissue	50
Кости/Bone	20
Печень/Liver	700
Кишечник/Colon	1200
Желчный пузырь/Gallbladder	10000
Рак/Cancer	200
Кровь в желудочках сердца/ Blood in ventricle of heart	40
Левый желудочек/Left ventricle	450
Правый желудочек / Right ventricle	220

нормальной ткани легких на реконструированном клиническом изображении, составляло примерно 4. Для такой «карты накопления» опухолевые образования просто не визуализировались на рассчитанных «сырых» проекционных данных. Можно предположить, что на реконструированных изображениях значения накопления в опухолевом очаге занижены, что приводит к снижению оценки опухоль/фон. Численные эксперименты показали, что рассчитанные «сырые» данные соответствовали клиническим данным в области опухолевого очага при значении отношения опухоль/фон, равном 20. Значения накопленной активности

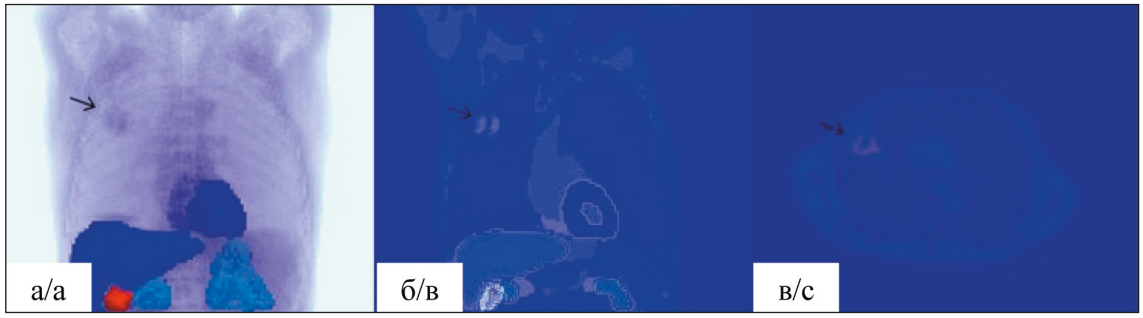


Рис. 4. «Карта накопления Tc-МИБИ» модели ВМТ – 3D-распределение относительных значений концентрации РФП Tc-МИБИ в органах грудной клетки с опухолью в верхней доле правого легкого (а), коронарный (б) и аксиальный (в) срезы. Опухоль указана стрелками

Fig. 4. The «Tc-MIBI uptake map» of the Voxel Model of Torso (VMT) is a 3D distribution of the relative values of the uptake of Tc-MIBI in tumor of the right lung (a), coronary (b) and axial (c) sections. The arrows point to the tumor

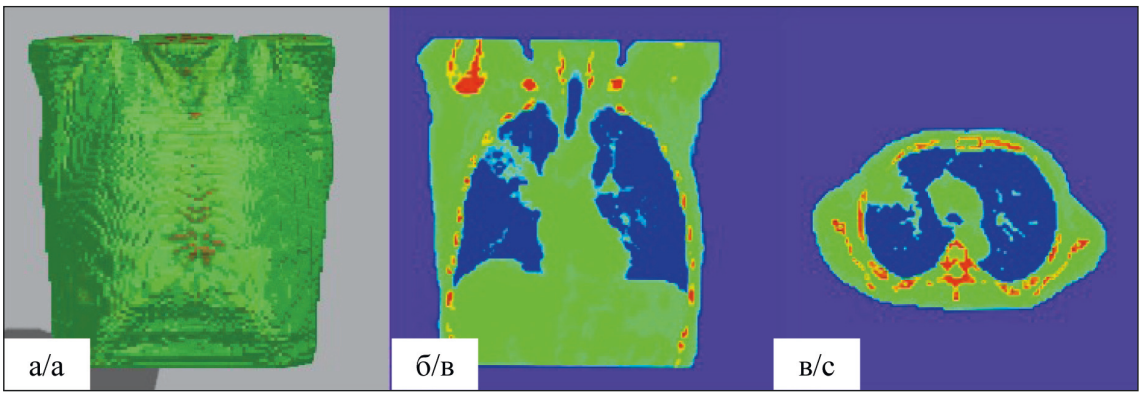


Рис. 5. «Карта ослабления», сгенерированная на основе КТ-данных. 3D-распределение коэффициентов ослабления для фотонов с энергией 140 кэВ (а), коронарный (б) и аксиальный (в) срезы
Fig. 5. «Attenuation map» based on CT data. 3D distribution of attenuation coefficients for photons with an energy of 140 keV (a), coronary (b) and axial (c) slices

Таблица 2/Table 2

Значения коэффициентов ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ (технеций)
Values of attenuation coefficients for gamma radiation with an energy of 140 keV (technetium)

Название материала (база данных)/ Material name (database)	Линейный коэффициент ослабления для 140 кэВ, $см^{-1}$/ Linear attenuation coefficient for 140 keV, cm^{-1}
Сухой воздух/ Dry Air (ICRU-44)	<0,001 ≈ 0
Легкие/Tissue of lung (ICRU-44) *	0,035
Жировые ткани/Adipose tissue (ICRU-44)	0,146
Мягкие ткани/Soft tissue (ICRU-44)	0,162
Кортикальная кость/Cortical bone (ICRU-44)	0,298

Примечание: * – плотность уменьшена на ~2 порядка для соответствия известным значениям линейного коэффициента ослабления легких (0,035–0,04 $см^{-1}$).

Note: * – density reduced by ~2 orders of magnitude to match known values of linear lung attenuation coefficient (0.035–0.04 cm^{-1}).

в различных органах и тканях «виртуального пациента» в единицах импульс/воксел, которые использовались для создания «карты накопления РФП», представлены в табл. 1. 3D «карта накопления Tc-МИБИ» представлена на рис. 4а. Также на рис. 4 показаны коронарный (б) и аксиальный (в) срезы, которые выбраны таким образом, чтобы продемонстрировать опухоль в верхнем сегменте правого легкого.

Для учета ослабления гамма-излучения в биологических тканях разной плотности используются данные КТ, с помощью которых генерируется индивидуальная «карта ослабления» для каждого пациента. В данной работе 3D «карта ослабления» была сгенерирована на основе КТ-данных пациента. В табл. 2 представлены используемые значения коэффициентов ослабления (в 1/см) для гамма-излучения с энергией 140 кэВ [14]. 3D «карта ослабления» и изображения сечений, соответствующих сечениям «карты накопления Tc-МИБИ», включающим опухолевое поражение, представлены на рис. 5. На 3D «карте ослабления» пациент представлен в одежде, поскольку ее рентгеновская плотность близка к плотности жировой ткани/кожи, что затрудняет исключение одежды из фантома.

Моделирование сбора проекционных данных – «виртуальная система ОФЭКТ/КТ»

В наших предыдущих исследованиях [10, 11] моделирование сбора «сырых» данных осуществлялось на основе метода режекции Неймана. В рамках этого подхода вначале рассчитываются точные данные, а потом они «зашумляются пуассоновским шумом». Такой метод имеет определенные ограничения. Более продвинутым подходом, наиболее приближенным к клинической процедуре записи данных в методе ОФЭКТ, является статистический метод Монте-Карло. В данной работе развит подход к расчету «сырых» проекционных данных на основе метода Монте-Карло [15]. Моделировалась установка ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro с низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения (LEHR) и кристаллом детектора 3/8” (табл. 3).

Процедура обследования включала круговую орбиту с пошаговым сканированием по дуге 360° с шагом в 3°. Аналогично клиническим исследованиям в численном моделировании имитировалась процедура записи данных с одинаковым временем сканирования на каждом из 120 ракурсов. Общее набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов составило 10 500 000, что соот-

Таблица 3/Table 3

Параметры используемого коллиматора

Parameters of the used collimator

Наименование/ Name	Поле видимости, см/ Field of view, cm	Чувствительность (cps/MBq)/ Sensitivity (cps/ MBq)*	Диаметр канала, мм/ Channel diameter, mm	Толщина септы, мм/ Septa thickness, mm	Длина канала, мм/ Channel length, mm
LEHR	54×40	72	1,5	0,2	35

Примечание: * – на расстоянии 100 мм от лицевой поверхности коллиматора для кристалла 3/8”.

Note: * – at a distance of 100 mm from the front surface of the collimator for a 3/8” crystal.

Таблица 4/Table 4

Параметры сканирования

Scan options

Количество ракурсов/ Number of angles	Угол между ракурсами/ Angle between views	Радиус орбиты, мм/ Orbit radius, mm	Время сбора на ракурс, сек/ Acquisition time per view, s	Число отсчетов на ракурс, тыс./ Number of counts per angle, thousand	Общее число зарегистрированных гамма-квантов, млн/ Total number of registered gamma quanta, million
120	3°	233	5	~110	~13

ветствует клиническому случаю. Среднее число импульсов на каждый ракурс составляло примерно 87 000. Именно эти цифры – набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов и примерное среднее число импульсов на каждый ракурс – определяют нормировку для приближения имитационного моделирования к реальным клиническим исследованиям. Полученные данные представлены в матрицах 128×128 с размером пикселя 4,4 мм. Параметры процедуры сканирования представлены в табл. 4.

Сравнение клинических проекционных данных и данных, полученных методом моделирования Монте-Карло, представлено на рис. 6. Показаны данные 3 проекций из 120. Для большей наглядности на изображениях пропорционально повышены яркость и контрастность. Красной окружностью выделена область повышенного накопления радиофармпрепарата в легких. Наблюдается достаточно хорошее согласие между клиническими сырыми данными, записанными с реального пациента, и аналогичными проекционными данными, рассчи-

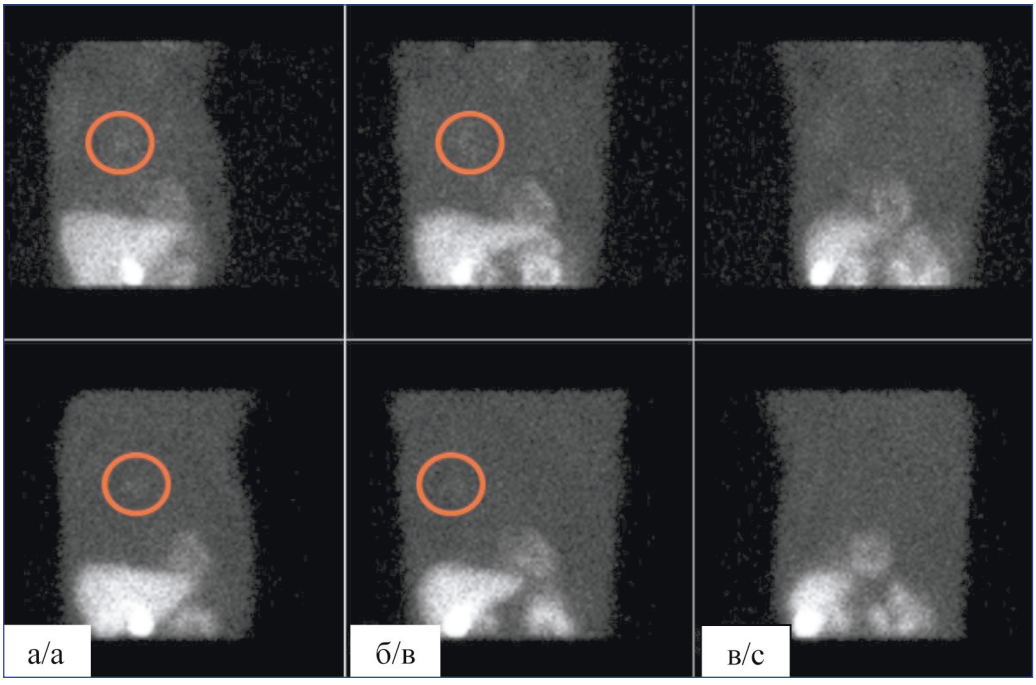


Рис. 6. Клинические (верхний ряд) и полученные в результате моделирования методом Монте-Карло (нижний ряд) проекционные данные. Левая передняя косая (а), фронтальная (б) и правая передняя косая (в)
Fig. 6. Clinical (upper row) and projection data obtained of Monte Carlo simulation (lower row). Left front oblique (a), front (b) and right front oblique (c)

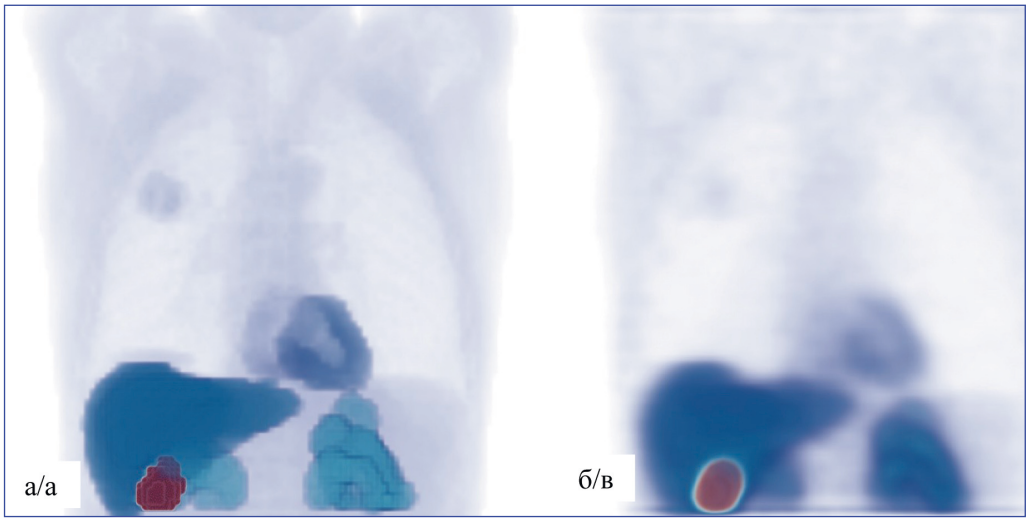


Рис. 7. Сравнение заданной «карты накопления Tc-МИБИ» виртуального пациента (а) и реконструированных изображений, полученных в результате имитационного моделирования (б)
Fig. 7. Comparison of a assigned «Tc-MIBI uptake map» of a virtual patient (a) and reconstructed images obtained as a result of simulation modeling (b)

танными методом Монте-Карло с использованием «виртуального пациента».

Алгоритм реконструкции

Для реконструкции 3D-изображений из сырых данных, рассчитанных методом Монте-Карло, использовался стандартный базовый алгоритм реконструкции OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) [16]. На абсолютном большинстве современных коммерческих ОФЭКТ/КТ систем установлены алгоритмы реконструкции, основанные на OSEM (Astonish на Philips BrightView XCT, Evolution на GE Discovery NM/CT 670 Pro, Flash 3D на Symbia Intevo Siemens). Различия заключаются в использовании (или неиспользовании) различных сглаживающих фильтров, а также в расчете системной матрицы, входящей в алгоритм реконструкции. Системная матрица учитывает физические процессы, связанные с получением «сырых» данных. В работе в алгоритме OSEM использовалась системная матрица с учетом эффекта ослабления потока гамма-квантов в биологических тканях, который в англоязычной литературе принято обозначать как Attenuation Correction (AC). Также учитывался эффект прохождения через коллиматор и детектор, который описывался с помощью функции рассеяния точки (ФРТ). В англоязычной литературе учет ФРТ обозначается как Resolution Recovery (RR). Не учитывалась поправка на рассеяние гамма-излучения РФП в тканях организма (Scatter Correction), не учитывался эффект частичного объема (Partial Volume Effect), не учитывалось влияние мертвого времени регистрации импульсов на гамма-камере. Эти 3 последних эффекта не были включены в алгоритм реконструкции на клинической установке GE Discovery NM/CT 670 Pro, на которой проводились клинические исследования пациента, представленные в данной работе.

Реконструкция осуществлялась с использованием алгоритма OSEM с учетом ослабления (AC) и восстановления разрешения (RR). Изображение формировалось на матрице 128×128×128, размер стороны воксела в поперечном сечении изображения составлял 4,4 мм. Поскольку изображение опухоли получалось «зашумленным», осуществлялось сглаживание полученного изображения с помощью медианной фильтрации. В настоящее время не существует определенного руководства по протоколу обследования пациентов с поражением легких методом ОФЭКТ/КТ, в данной работе реконструкция выполнялась в режиме 30 subsets, номер итерации останова варьировался в интервале 3–10.

На рис. 7 представлено сравнение реконструированного изображения с заданной «картой накопления Tc-МИБИ» в фантоме. Изображения были нормированы по максимальному значению. Видно, что опухоль уверенно диагностируется на реконструированном изображении. На рис. 8 представлено сравнение клинических ОФЭКТ-изображений распределения активности РФП Tc-МИБИ в органах грудной клетки пациента с опухолью в верхней доле правого легкого и реконструированных изображений, полученных в результате имитационного моделирования данного клинического случая. Визуально наблюдается достаточно хорошая корреляция этих изображений.

Результаты и обсуждение

Создан программный комплекс для имитационного компьютерного моделирования процедуры ОФЭКТ/КТ обследования больных раком легких и выполнена его валидация путем сравнения результатов моделирования с клиническим случаем пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на установке

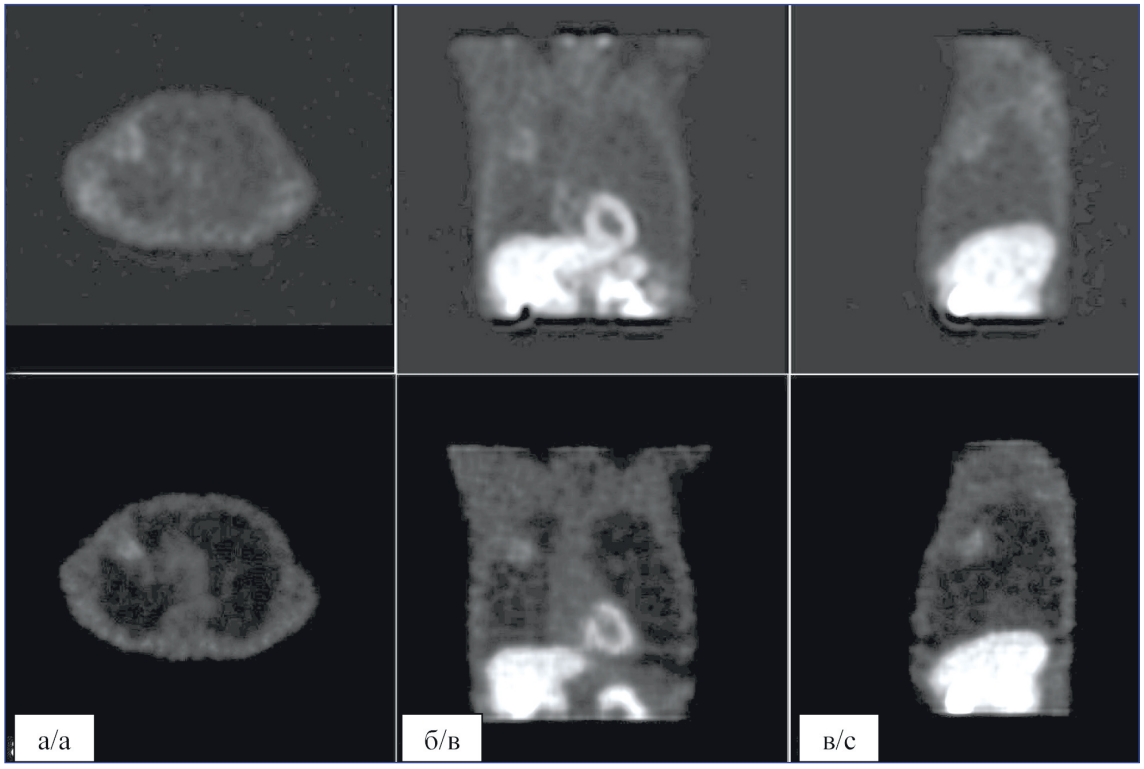


Рис. 8. Сравнение клинических ОФЭКТ-изображений накопления РФП Tc-МИБИ в органах грудной клетки с опухолью в верхней доле правого легкого (верхний ряд) и реконструированных изображений, полученных в имитационном моделировании (нижний ряд). Срезы, проходящие через опухоль: поперечный (а), коронарный (б) и сагиттальный (в)
Fig. 8. Comparison of clinical SPECT images of the Tc-MIBI uptake in the chest organs with a tumor in the upper lobe of the right lung (upper row) and reconstructed images obtained in simulation (lower row). Sections passing through the tumor lesion are shown: transverse (a), coronal (b) and sagittal (c)

ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro. Получены следующие результаты:

– Разработана и протестирована методология создания персонализированных воксельных фантомов («виртуальных пациентов») для исследований в области диагностической ядерной медицины. Создание «карты накопления РФП» необходимо контролировать с помощью сравнения рассчитанных и клинических «сырых» данных, чтобы учитывать ошибки на реконструированных изображениях, особенно в опухолевых очагах.

– Разработана и протестирована программа расчета «сырых» данных на основе метода Монте-Карло с нормировкой на конкретный клинический случай, которая задается общим числом зарегистрированных импульсов за время записи данных. Сравнение клинических «сырых» данных и рассчитанных методом Монте-Карло с «виртуального пациента» является тестовой проверкой правильности задания «карты накопления РФП». В численных экспериментах вначале было получено несоответствие данных в зоне опухолевого поражения. Для устранения этого несоответствия в фантоме было изменено значение накопления Tc-МИБИ в опухоли.

– Разработана программа расчета системной матрицы для алгоритма реконструкции изображений OSEM с учетом ослабления (AC) и восстановления разрешения (RR). Выполнена реконструкция изображения из рассчитанных методом Монте-Карло «сырых» данных для «виртуального пациента». Выполнены оценки отношения опухоль/фон для усредненных значений накопления активности в опухоли и в нормальной зоне в легких. Эти оценки составляли 20.0 в фантоме и 5.91 и 6.48 на реконструированных изображениях после 5-й и 10-й итераций соответственно.

Таким образом, в численных имитационных исследованиях были получены заниженные значения накопления в опухоли, что подтверждает вышесказанное предположение о том, что на реконструированных клинических изображениях накопление в опухоли занижено по сравнению с реальным. Причиной этого могут быть ограничения алгоритма OSEM, а также сглаживание, которое проводилось из-за «зашумленности» изображения опухоли. В наших предыдущих исследованиях показано, что сглаживание может приводить к заниженной оценке накопления РФП в опухоли [17]. Также указывалось, что сглаживание артефактов Гиббса, возникающих на изображениях опухоли, может привести к заниженным значениям накопления в опухоли и, как результат, заниженной величине отношения «опухоль/фон» [18]. Требуются дальнейшие детальные исследования этой проблемы. Следует отметить, что вопрос о точ-

ности реконструкции опухоли при использовании стандартных алгоритмов реконструкции OSEM не изучен. Одной из главных проблем современных ОФЭКТ (и ПЭТ)-систем являются недостатки (недоработки) статистических итерационных алгоритмов OSEM. С точки зрения фундаментальной математической теории задача реконструкции изображений в методе ОФЭКТ принадлежит к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными, решение которых должно быть основано на методе статистической регуляризации. Метод статистической регуляризации Maximum a Posteriori (MAP) активно развивается, но существуют нерешенные проблемы, которые сдерживают применение MAP алгоритмов на коммерческих ОФЭКТ и ПЭТ системах. Решение OSEM не является регуляризированным. Фактически при клинических применениях алгоритма OSEM осуществляется грубая регуляризация за счет прерывания итерационного процесса на итерации с наиболее «подходящим» изображением. В ядерной кардиологии область выделенного интереса – сердце – заранее известна, поэтому номер итерации останова определяется производителем оборудования с помощью исследований на вещественных антропоморфных фантомах и волонтерах. Этот номер останова (в зависимости от условий сбора данных и параметров алгоритма) рекомендуется в протоколе обследований. В случае онкологических поражений положение и размер опухоли могут быть абсолютно разными, поэтому в общем случае трудно определить подходящий номер останова итерационного процесса. Дополнительную трудность создают краевые артефакты, известные в литературе как артефакты Гиббса, искажающие оценку «опухоль/фон». Как отмечено выше, при сглаживании изображения оценка «опухоль/фон» становится заниженной. При реконструкции без сглаживания возникает проблема выбора номера итерации останова. При останове на основании общей визуальной оценки всего изображения оценка «опухоль/фон» может оказаться завышенной или заниженной в зависимости от размеров опухоли. Необходимо изучить эту проблему, чтобы сформулировать критерии останова итерационного процесса для получения наилучшего решения именно в области опухолевого поражения. Такие исследования предполагается выполнить с помощью развитого программного пакета. В последующих исследованиях предполагается исследовать модели опухолевых поражений разного размера, разной локализации и с разным накоплением РФП.

Заключение

Метод имитационного компьютерного моделирования имеет большой потенциал в качестве инструмента исследования и развития в области ядерной медицины. Данная работа является пионерской. Впервые разработан программный комплекс для математического моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ больных раком легких и выполнена его валидация путем сравнения с клиническим случаем. «Узким местом» в диагностической ядерной медицине является количественная оценка опухолевых поражений, связанная с неустойчивостью алгоритма реконструкции изображений OSEM. Решение этой проблемы может быть достигнуто только на междисциплинарной основе с участием математиков, физиков и клиницистов. Разработанный в данной работе программный комплекс является современным инструментом для таких исследований и будет использоваться в нашей последующей работе для изучения ошибок и артефактов на изображениях опухолевых поражений, а также для оценки возможности выявления опухолевых очагов малых размеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67(2): 93–9. doi: 10.3322/caac.21388.

2. *Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н.* Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 83–91. [*Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigorev E.G., Velichko S.A., Churuksaeva O.N.* Novel approaches to diagnostic imaging of locally advanced cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(2): 83–91. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-83-91.

3. *Канаев С.В., Нажмудинов Р.А., Новиков С.Н., Левченко Е.В., Бейнусов Д.С.* Диагностическая ценность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в оценке опухолевого поражения регионарных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого. Человек и его здоровье. 2015; (2): 29–34. [*Kanaev S.V., Nazhmudinov R.A., Novikov S.N., Levchenko E.V., Beynusov D.S.* The diagnostic ability of single-photon emission computed tomography – computed tomography (SPECT-CT) in evaluation of tumor involvement of regional lymph nodes in patients with NSCLC. Man and His Health. 2015; (2): 29–34. (in Russian)].

4. *Кундин В.Ю., Сатыр М.И., Неверко И.В.* Совмещенная технология ОФЭКТ/КТ в диагностике, стадировании и дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных поражений легкого. Клиническая онкология. 2013; 9(1): 152–156. [*Kundin V.Yu., Satyr M.I., Neverko I.V.* Combined SPECT/CT technology in the diagnosis, staging and differential diagnosis of malignant and benign lung lesions. Clinical Oncology. 2013; 9(1): 152–156. (in Russian)].

5. *Nikoletić K., Mihailović J., Srbovan D., Kolarov V., Zeravica R.* Lung tumors: early and delayed ratio of 99mTc-methoxy-2-isobutylisonitrile accumulation. Vojnosanit Pregl. 2014; 71(5): 438–45.

6. *Nosotti M., Santambrogio L., Gasparini M., Baisi A., Bellaviti N., Rosso L.* Role of (99m)tc-hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer. Chest. 2002; 122(4): 1361–4. doi: 10.1378/chest.122.4.1361.

7. *Santini M., Fiorelli A., Vicidomini G., Laperuta P., Busiello L., Rambaldi P.F., Mansi L., Rotondo A.* F-18-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography compared to technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile single photon emission chest tomography in the diagnosis of indeterminate lung lesions. Respiration. 2010; 80(6): 524–33. doi: 10.1159/000321373.

8. *Zhang S., Liu Y.* Diagnostic Performances of 99mTc-Methoxy Isobutyl Isonitrile Scan in Predicting the Malignancy of Lung Lesions: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016; 95(18): 3571. doi: 10.1097/MD.0000000000003571.

9. *Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottenus N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E.* Virtual clinical trials in medical

imaging: a review. J Med Imaging (Bellingham). 2020; 7(4). doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.

10. *Denisova N.V., Ansheles A.A.* A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT. Biomed. Phys. Eng. Express. 2018; 4(6). doi: 10.1088/2057-1976/aae414.

11. *Denisova N., Ondar M., Kertesz H., Beyer T.* Development of anthropomorphic mathematical phantoms for simulations of clinical cases in diagnostic nuclear medicine. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization. 2022; 1–9. doi: 10.1080/21681163.2022.2074308.

12.*Денисова Н.В.* Вычислительные фантомы для медицинской радиологии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022; 67(6): 51–61. [*Denisova N.V.* Computational Phantoms for Medical Radiology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022; 67(6): 51–61. (in Russian)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61.

13. *Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R.* 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. 2012; 30(9): 1323–41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

14. *Berger M.J., Hubbell J.H., Seltzer S.M., Chang J., Coursey J.S., Sukumar R., Zucker D.S., Olsen K.* XCOM-Photon Cross Sections Database, NIST Standard Reference Database 8. National Institute of Standards and Technology. 1987. doi: 10.18434/T48G6X.

15. *Гурко М.А., Денисова Н.В.* Моделирование сбора «сырых» проекционных данных в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Журнал технической физики. 2022; 92(5): 747. [*Gurko M.A., Denisova N.V.* The Modelling of the acquiring of "raw" projection data in single-photon emission computed tomography. Journal of Applied Physics. 2022; 92(5): 747. (in Russian)]. doi: 10.21883/JTF.2022.05.52381.264-21.

16. *Shepp L.A., Vardi Y.* Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. IEEE Trans Med Imaging. 1982; 1(2): 113–22. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.

17. *Нестерова А.В., Денисова Н.В.* «Подводные камни» на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. Журнал технической физики. 2022; 92(7): 1018. [*Nesterova A.V., Denisova N.V.* «Pitfalls» in the path of quantitative assessment of the severity of oncological lesions in diagnostic nuclear medicine. Journal of Applied Physics. 2022; 92(7): 1018. (in Russian)]. doi: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21.

18. *Nuyts J.* Unconstrained image reconstruction with resolution modelling does not have a unique solution. EJNMMI Physics. 2014; 1: 98. doi: 10.1186/s40658-014-0098-4.

Поступила/Received 17.10.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 02.03.2023
Принята к публикации/Accepted 14.03.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисова Наталья Васильевна, доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: nvdenisova2011@mail.ru. SPIN-код: 4928-8185. Author ID (Scopus): 7005765197. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Гурко Михаил Адамович, инженер-исследователь, ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3214-5765. Author ID (Scopus): 57224186631. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Минин Станислав Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1405-8735. Author ID (Scopus): 12773062000. ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Анашбаев Жанат Жуманалиевич, врач-радиолог отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): AFG-5234-2022. Author ID (Scopus): 57223349321. ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2858-7175. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Самойлова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2724-3700.

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 24461871200. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

ВКЛАД АВТОРОВ

Денисова Наталья Васильевна: разработка концепции и планирование научной работы, написание черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Гурко Михаил Адамович: разработка концепции, планирование и написание черновика рукописи, математическое моделирование.

Минин Станислав Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Анашбаев Жанат Жуманалиевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жеравин Александр Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Самойлова Елена Анатольевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Красильников Сергей Эдуардович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Работа была выполнена с использованием ресурсов ЦКП «Сибирский суперкомпьютерный центр» ИВМиМГ СО РАН.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Denisova, Professor, Leading Researcher of the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: nvdenisova2011@mail.ru. Author ID (Scopus): 7005765197. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Mikhail A. Gurko, Research Engineer, Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224186631. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Stanislav M. Minin, MD, PhD, Researcher, Department of Oncology and Radiotherapy, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 12773062000. ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Zhanat Zh. Anashbaev, MD, Radiologist, Radiotherapy Department, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AFG-5234-2022. Author ID (Scopus): 57223349321. ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Aleksandr A. Zheravin, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Elena A. Samoylova, MD, PhD, Head of the Radiotherapy Department, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia).

Sergey E. Krasilnikov, MD, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 24461871200. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia V. Denisova: concept development, planning and drafting of the manuscript, final approval of the published version.
Mikhail A. Gurko: concept development, planning and drafting of the manuscript, mathematical modeling.
Stanislav M. Minin: analysis of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Zhanat Zh. Anashbaev: analysis of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Aleksandr A. Zheravin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Elena A. Samoylova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Sergey E. Krasilnikov: 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.

Acknowledgment

The authors express gratitude for the use of the resources the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (SB RAS) Siberian Supercomputer Center.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33
УДК: 616.31+616.321]-006.61-08:615.28

Для цитирования: *Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И., Бойко А.В., Каприн А.Д.* Эффективность двухкомпонентного режима индукционной химиотерапии при лечении ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33
For citation: *Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Deshkina T.I., Boyko A.V., Kaprin A.D.* The effectiveness of a dual-component regimen of induction chemotherapy in the treatment of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХКОМПОНЕНТНОГО РЕЖИМА ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-ПОЗИТИВНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ

П.В. Голубев[1], Л.В. Болотина[1], А.Р. Геворков[1], Т.И. Дешкина[1], А.В. Бойко[1], А.Д. Каприн[1,2,3]

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3. E-mail: golubev194@gmail.com[1]
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия[2]
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4[2]
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия[3]
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6[3]

Аннотация

Учитывая благоприятный прогноз течения заболевания у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, активно обсуждается вопрос о возможности редукции объема лечения для данной когорты больных. В данной статье представлены промежуточные результаты собственного исследования, направленного на изучение возможности успешного применения двукомпонентного режима ИХТ по схеме TP. **Цель исследования –** оценить результаты лечения местнораспространенного ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки путем оптимизации режима индукционной химиотерапии, в частности использования двухкомпонентной схемы. **Материал и методы.** С 2021 г. в исследование включено 27 пациентов с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (T3–4N0–1 либо T1–4N2–3), которым на первом этапе комбинированного лечения проводилось 3 курса ИХТ по схеме TP. Для оценки эффективности и токсичности двухкомпонентной схемы ИХТ сформирована контрольная группа, получающая стандартный режим ИХТ по схеме TPF. **Результаты.** В настоящий момент проведена оценка объективного ответа для всех больных исследуемой и контрольной групп. Контроль над заболеванием достигнут у 100 % пациентов обеих групп. В исследуемой группе: полный ответ по первичной опухоли и лимфатическим узлам получен у 3 (11 %), частичный ответ – у 17 (63 %), стабилизация – у 7 (26 %) больных. В группе контроля: полный ответ по первичной опухоли и лимфатическим узлам отмечен у 4 (20 %), частичный ответ – у 13 (60 %), стабилизация – у 4 (20 %) пациентов. Медиана времени наблюдения в исследуемой группе составляет 9 мес (от 2 до 22 мес). Показатель 1-годичной ВБП оценен для 15 больных и составил 88,2 %, ОВ – 100 %. Медиана времени наблюдения для группы контроля составляет 12 мес (от 5 до 22 мес), при этом ОВ – 100 %, 1-годичная ВБП (17 пациентов) – 84,4 %. **Заключение.** Исследовательский двухкомпонентный режим ИХТ продемонстрировал высокие показатели объективного ответа, 1-годичной общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимые со стандартной схемой TPF.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, индукционная химиотерапия, токсичность, выживаемость.

Голубев Павел Вячеславович, golubev194@gmail.com

THE EFFECTIVENESS OF A DUAL-COMPONENT REGIMEN OF INDUCTION CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HPV-POSITIVE OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

P.V. Golubev[1], L.V. Bolotina[1], A.R. Gevorkov[1], T.I. Deshkina[1], A.V. Boyko[1], A.D. Kaprin[1,2,3]

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia[1]
3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia.
E-mail: golubev194@gmail.com[1]
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia[2]
4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia[2]
RUDN University, Moscow, Russia[3]
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia[3]

Abstract

Given the favorable prognosis associated with HPV-positive oropharyngeal cancer, cancer care professionals are actively discussing the feasibility of de-escalating treatment strategy for this cohort of patients. **The purpose of the study** was to improve the treatment outcomes in patients with locally advanced HPV- positive oropharyngeal squamous cell carcinoma by identifying the optimal induction chemotherapy (ICH) regimen, in particular, by using a two-drug ICH. **Material and Methods.** The study included 27 patients with locally advanced (T3–4N0–1, or T1–4N2–3) P16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. All patients received 3 cycles of ICT according to the TP (docetaxel + cisplatin) regimen. To assess the effect and toxicity of two-drug ICH, a control group of patients, who received ICH according to the standard three-drug TPF (docetaxel, cisplatin and 5FU) regimen, was formed. **Results.** In the TP group, complete response (CR) was achieved in 3 (11 %) patients, partial response (PR) in 17 (63 %), stable disease (SD) in 7 (26 %) patients. In the control group: CR 4 (20 %) patients, PR – 13 (60 %), SD – 4 (20 %) patients. The median follow-up time in the TP group was 9 months (range: 2 to 22 months). The 1-year progression-free (PFS) and overall survival (OS) rates were 88.2 % and 100 %, respectively. In the TPF group, the PFS and OS rates were 84.4 % and 100 %, respectively. **Conclusion.** The results revealed that TP ICH regimen was non-inferior to the standard TPF regimen in the rates of the objective response, 1-year OS and PFS.

Key words: squamous cell carcinoma, oropharyngeal carcinoma, human papillomavirus, induction chemotherapy, toxicity, survival.

Введение

Лечение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи является актуальной проблемой современной онкологии. Согласно данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире выявлено 98 412 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) орофарингеальной области (ОФО). Заболеваемость раком ротоглотки в мире составляет 1,1 на 100 000 населения, смертность – 0,51. Для нашей страны эти показатели несколько выше и определяются на уровне 1,8 на 100 000 населения и 0,82 соответственно. В то же время, несмотря на визуальную локализацию, порядка 80 % пациентов на момент первичного обращения к врачу имеют уже местнораспространенный процесс [1, 2].

Согласно современным данным, в 25–30 % случаев опухоли головы и шеи (ОГШ) ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Частота ассоциации различается в зависимости от локализации опухолевого процесса. Наиболее высокий показатель наблюдается при раке ротоглотки – 40–60 % [3–6]. Наименьший – при опухолях полости рта (от 5,8 до 23,5 %), гортани (от 3,3 до 24 %) и мягкого неба (до 3,1 %) [3, 4, 7]. Существует и географическая неоднородность распространенности ВПЧ при ОГШ. Так, в США 59,3 % опухолей ротоглотки ассоциированы с ВПЧ, в то время как в Европе данный показатель составляет 31,1 %, а в странах Южной Америки – 4,1 %. [3, 8]. Известно около 120 генотипов ВПЧ [9]. Но подавляющее большинство ВПЧ-положительных раков ротоглотки (83 %) приходится на 16-й тип [10].

Не остается сомнений в том, что опухоли с ВПЧ-положительным и отрицательным статусом стоит рассматривать как 2 различные подгруппы рака ротоглотки. ВПЧ-ассоциированные опухоли ротоглотки имеют ряд особенностей как в показателях выживаемости, так и в течении самого онкологического процесса. Показано, что у пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 81 %, выживаемость без прогресси-

рования (ВБП) – 76 %. Для ВПЧ-негативных – 48 и 46 % соответственно. Кроме того, для ВПЧ-ассоциированных опухолей характерны массивное поражение регионарного лимфоколлектора при относительно небольшом размере первичного очага, а также высокая чувствительность к консервативным методам лечения. Данная гетерогенность нашла свое отражение и в 8-й классификации TNM, где данные биологические типы рака ротоглотки имеют индивидуальное стадирование. Без сомнений можно утверждать, что ВПЧ является благоприятным прогностическим фактором течения заболевания [11–15].

Согласно современным клиническим рекомендациям, больные с положительным и отрицательным ВПЧ-статусом не имеют различий в тактике лечения. Им могут быть предложены лучевая терапия (ЛТ), хирургическое вмешательство, а у пациентов с массивным местнораспространенным процессом оправдан комбинированный подход [16–18]. Одним из эффективных вариантов является применение на первом этапе индукционной химиотерапии (ИХТ), позволяющей добиться контроля опухолевого роста не только в области первичного очага и регионарных лимфатических узлов, но и в зонах субклинического отдаленного метастазирования, а также реализовать у пограничо курабельных пациентов на втором этапе химиолучевую терапию (ХЛТ) [19, 20].

Учитывая благоприятный прогноз течения заболевания у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, активно обсуждается вопрос о возможности редукции объема лечения для данной когорты больных [21–23]. В настоящее время все чаще публикуются результаты исследований, которые демонстрируют возможность деэскалации объема лечения без снижения показателей выживаемости. Так, в исследовании II фазы «OPTIMA» (NCT02258659), включавшем 62 пациента с ВПЧ-позитивным местнораспространенным плоскоклеточным раком ОФО, было показано, что редукция объема ХЛТ со снижением дозы или отказом от радиомодификации после проведенной ИХТ не привела к снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости [24]. В текущем году коллективом авторов из США опубликованы результаты собственного исследования, которые также продемонстрировали возможность деэскалации дозы и уменьшения полей облучения при ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки без снижения показателей выживаемости [22].

К сожалению, данных о возможности редукции объема индукционной химиотерапии при комбинированном лечении ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки не опубликовано. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям для пациентов с ОГШ может быть предложена единственная схема химиотерапии на этапе индукции – TPF (доцетаксел – 75 мг/м^2, цисплатин – 75–100 мг/м^2 и 96-часовая внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сут) [25, 26]. Данный режим является крайне токсичным. По данным ряда авторов, частота нейтропении и лейкопении III–IV степени достигает 79 %, а фебрильная нейтропения регистрируется у 15 % больных, что требует обязательного профилактического введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Кроме этого, отмечается частая гастроинтестинальная и нефрологическая токсичность значимых степеней, в связи с чем данная схема может быть предложена далеко не всем больным [27].

Учитывая отсутствие в мировой практике убедительных данных о возможности безопасной деэскалации объема ИХТ, высокую токсичность существующего режима, а также наличие благоприятного прогностического фактора (ВПЧ-инфекции), в отделении химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2021 г. стартовало проспективное исследование, направленное на изучение возможности применения двукомпонентного режима ИХТ. Нами предложена деэскалированная схема TP (доцетаксел – 75 мг/м^2 + цисплатин – 75 мг/м^2, цикл 21 день), т.е. режим с исключением длительных 96-часовых инфузий 5-фторурацила.

Целью исследования является улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки путем оптимизации режима индукционной химиотерапии, в частности, использования двухкомпонентной схемы, что дает возможность снизить токсичность лечения без потери его эффективности.

В данной статье мы представляем промежуточные результаты исследования, а именно: частоту объективного ответа (ЧОО) ИХТ по схеме TP, токсичность на фоне ИХТ, а также 1-годичные показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Материал и методы

С 2021 г. в исследование включено 27 пациентов с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (T3–4N0–1M0 либо T1–4N2–3M0). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНИОИ им П.А. Герцена.

Медиана возраста пациентов составила 54 года. Доля мужчин – 75 %, женщин – 25 %. Все пациенты на момент проведения лечения имели удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1). Практически половина больных (43 %) имели в анамнезе длительный стаж курения. Обращает на себя внимание, что у большей части пациентов (87 %) отмечалось метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора, при этом наиболь-

Таблица /Table

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Patient characteristics enrolled in the trial

Характеристика пациентов/ Patient characteristics	Исследуемая группа (TP)/ TP group (n=27)	Контрольная группа (TPF)/ TPF group (n=20)
Пол (М/Ж)/Gender (M/F)	18/9	17/3
Медиана возраста, лет/ Median age, years	54 (36–71)	50 (37–59)
Стаж курения/Smoking:		
не курит/never	15	12
до 10 лет/less 10 years	4	2
более 10 лет/over 10 years	8	6
Статус ECOG 0–1/ECOG 0–1	26/1	19/1
Стадия T: T0/T1/T2/T3/T4/ Tumor status: T0/T1/T2/T3/T4	1/1/6/12/7	0/1/3/10/6
Стадия N: N0/N1/N2/N3/ Node status: N0/N1/N2/N3	3/10/9/5	3/7/8/2
Гистологический тип/ Histology	Плоскоклеточный/ Squamous cell carcinoma	Плоскоклеточный/ Squamous cell carcinoma
Иммуногистохимия/ Immunohistochemistry	p16-позитивный/ p16-positive	p16-позитивный/ p16-positive
Количество курсов ИХТ/ Cycles of chemotherapy	3	3

ший размер первичной опухоли (T4) наблюдался у 28 % больных. Описанная клиническая ситуация характерна для ВПЧ-ассоциированных опухолей ротоглотки, когда при относительно небольшом размере первичной опухоли наблюдается массивное поражение регионарных лимфатических узлов. Для проведения сравнительной оценки эффективности и токсичности двухкомпонентной схемы ИХТ нами была сформирована группа контроля: пациенты, получавшие ИХТ по стандартной трехкомпонентной схеме TPF (таблица).

Пациентам исследуемой группы на первом этапе комбинированного лечения проводилось 3 курса ИХТ по схеме TP: доцетаксел – 75 мг/м^2 + цисплатин – 75 мг/м^2, цикл 21 день, с последующей первичной профилактикой нейтропении путем введения Г-КСФ. Больным контрольной группы проводилось 3 курса ИХТ по схеме TPF: доцетаксел – 75 мг/м^2 + цисплатин – 75 мг/м^2 + 5-фторурацил – 1000 мг/м^2/сут 1–4-й дни, цикл 21 день, с последующим профилактическим введением Г-КСФ. На втором этапе комбинированного лечения пациентам обеих групп проведена стандартная ХЛТ СОД 66–70 Гр, на фоне радиомодификации карбоплатином AUC 1,5–2,0, еженедельно.

Результаты

В настоящий момент проведена оценка объективного ответа для всех больных исследовательской и контрольной групп. Контроль над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация) достигнут у 100 % пациентов обеих групп. Объективный ответ оценивался по критериям RECIST 1.1 с использованием инструментальных методов диагностики.

В исследуемой группе: полный ответ со стороны первичной опухоли и лимфатических узлов отмечен у 3 (11 %), частичный ответ – у 17 (63 %), стабилизация – у 7 (26 %) больных. Следует отметить, что при частичном ответе у 3 пациентов отмечен полный ответ по первичному очагу и частичный ответ по лимфатическим узлам, у 2 больных – полная резорбция лимфоузлов и частичный ответ по первичному очагу. У одного пациента после завершения первого этапа комбинированного лечения зафиксировано увеличение размеров опухоли на 10 %, что соответствует стабилизации по критериям RECIST 1.1. Однако, учитывая большую начальную распространенность опухолевого процесса, а также рост образования на фоне лечения, в проведении химиолучевой терапии ему отказано. Пациент завершил участие в исследовании, ему назначена 2-я линия лекарственного лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (рис. 1).

В группе контроля: полный ответ по первичной опухоли и лимфатическим узлам отмечен у 4 (20 %), частичный ответ – у 13 (60 %), стабилизация – у 4 (20 %) пациентов. При частичном ответе у 3 пациентов отмечен полный ответ по первичной опухоли и частичный ответ по лимфатическим узлам, у 1 пациента – полная резорбция лимфоузлов и частичный ответ по первичному очагу (рис. 2).

Оценка токсичности проводилась по шкалам CTC – NCIC V5.0. Всем пациентам через 24–72 ч

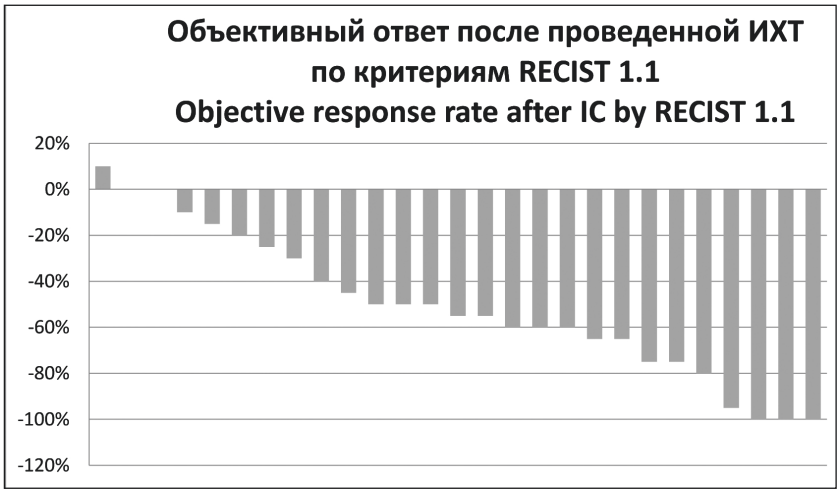


Рис. 1. Объективный ответ после ИХТ в исследуемой группе
Fig. 1. Objective response rate after IC in the research arm

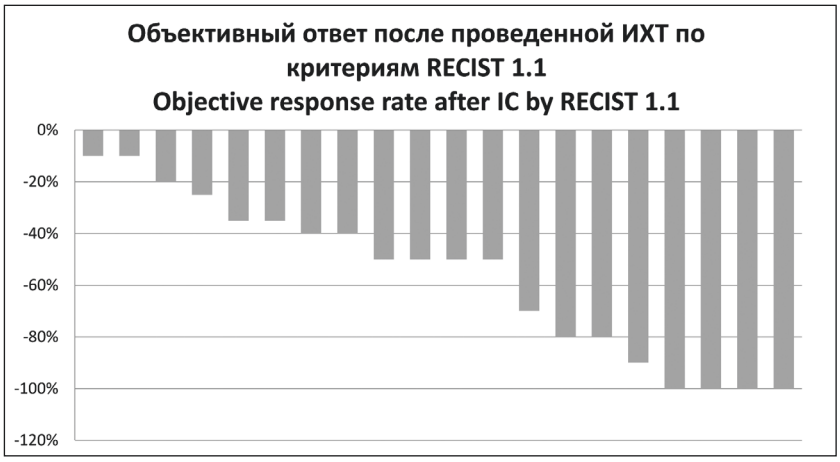


Рис. 2. Объективный ответ после ИХТ в контрольной группе
Fig. 2. Objective response rate after ICH in the control arm

после завершения каждого курса ИХТ проводилась первичная профилактика Г-КСФ (филграстим) 5 мг/кг 1 раз в сут до достижения уровня нейтрофилов 10×10^9/л. На этом фоне не отмечено ни одного случая фебрильной нейтропении в обеих группах, однако в группе контроля, несмотря на первичную профилактику Г-КСФ, у 1 (5 %) пациента к началу очередного курса отмечалась нейтропения III степени, что потребовало увеличения длительности межкурсового интервала. Анемия I–II степени наблюдалась у 8 (29 %) пациентов исследуемой и у 10 (50 %) больных контрольной группы, тромбоцитопения I степени – у 3 (11 %) и 5 (25 %) пациентов, мукозит I–II степени – у 4 (22 %) и 6 пациентов (30 %) соответственно. У 2 (10 %) больных группы контроля отмечалось развитие мукозита III степени. Кроме этого, у пациентов контрольной группы (n=10, 50 %) чаще фиксировалась астения I–II степени по сравнению с исследуемой (n=6, 22 %). Явления астении III степени наблюдались у 4 (20 %) пациентов контрольной группы и ни у одного из больных, получавших экспериментальный режим. Также у одной пациентки из группы стандартной индукции было реализовано всего два курса (из трех запланированных) ИХТ по схеме TPF из-за развившейся токсичности.

К настоящему времени медиана времени наблюдения в исследовательской группе составляет 9 мес (от 2 до 22 мес). Показатель 1-годичной ВБП оценен для 15 больных и составил 88,2 %, ОВ – 100 %. Медиана времени наблюдения в группы контроля составляет 12 мес (от 5 до 22 мес), ОВ

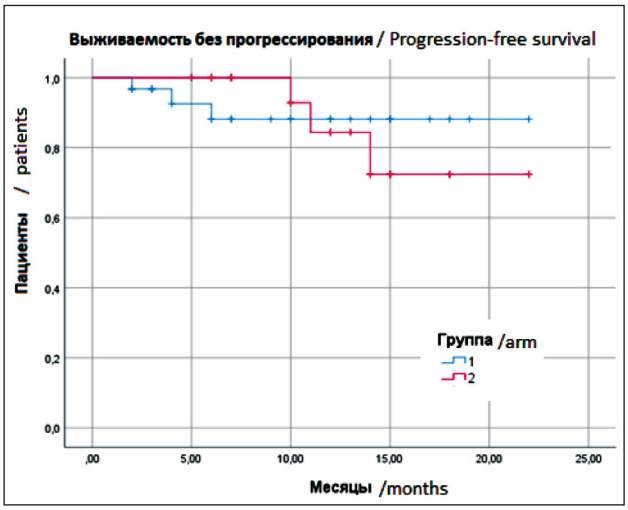


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования:
группа 1 – исследуемая, группа 2 – контрольная
Fig. 3. Progression-free survival:
arm 1 – research arm, arm 2 – control arm

зарегистрирована на уровне 100 %, 1-годичная ВБП (17 пациентов) составила 84,4 % (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности редукции объема лечения для пациентов с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком ротоглотки. Однако до сих пор не существует рандомизированных исследований, доказавших возможность деэскалации объема ИХТ при комбинированном консервативном лечении данной когорты больных как с точки зрения показателей общей и безрецидивной выживаемости, так и с точки зрения безопасности терапии.

В 2019 г. исследователи Американского общества клинической онкологии опубликовали метаанализ по деэскалации объема лечения для пациентов с p16-позитивным статусом рака ОФО благоприятного прогноза. Авторами допускается возможность редукции объема лечения для пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ОФО в связи с тем, что такой подход не приводит к снижению показателей выживаемости и в то же время характеризуется уменьшением проявления токсических реакций. Однако, по мнению авторов, данный подход не является стандартным и должен применяться только в рамках клинических исследований [28].

В нашей работе мы попытались ответить на вопрос о возможности деэскалации объема ИХТ. Конечно, однозначные выводы делать преждевременно, необходим больший набор больных и более длительное время наблюдения, но предварительные выводы сделать уже возможно. Анализируя показатели ЧОО в исследуемой и контрольной группах, можно утверждать, что значимых отличий не было. Обе схемы одинаково эффективны на первом этапе комбинированного лечения, что позволило реализовать ХЛТ на втором этапе лечения практически у всех пациентов. Что касается показателей общей и безрецидивной выживаемости, то можно заметить, что значимых отличий в результатах на данном этапе исследования также не наблюдается. В то же время следует отметить лучшую переносимость ИХТ по схеме TP. Частота токсических реакций в исследуемой группе была значительно ниже, чем в группе контроля.

Заключение

Исследовательский двухкомпонентный режим ИХТ продемонстрировал высокие показатели объективного ответа, 1-годичной общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимые со стандартной схемой TPF. Кроме того, новый режим индукции оказался менее токсичным по сравнению с существующим стандартом. После получения окончательных результатов исследования и тщательного анализа предложенная нами схема ИХТ может быть рассмотрена как новый стандарт (для реальной клинической практики) лечения пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным ВПЧ-позитивным раком ротоглотки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи* населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [*The status of cancer care* for the population of Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2019. 236 p. (in Russian)].

2. *Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Комендант В.В., Гончар А.Г., Чистяков А.А., Ползиков Г.Н.* Современные аспекты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Новообразование. 2018; 10(2): 44–50. [*Sedakov I.E., Semikoz N.H., Komendant V.V., Gonchar A.H., Chistiakov A.A., Polzikov G.N.* Modern aspects of treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. Novoobrazovanie. 2018; 10(2): 44–50. (in Russian)]. doi: 10.26435/neoplasm.v10i2.250.

3. *Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S.* Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(2): 467–75. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.

4. *Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D.C., Gheit T., Olshan A.F., Wisniewski K., Wunsch-Filho V., Toporcov T.N., Tajara E.H., Levi J.E., Moyses R.A., Boccia S., Cadoni G., Rindi G., Ahrens W., Merletti F., Conway D.I., Wright S., Carreira C., Renard H., Chopard P., McKay-Chopin S., Scelo G., Tommasino M., Brennan P., D'Souza G.* Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. Int J Cancer. 2017; 140(9): 1968–75. doi: 10.1002/ijc.30608.

5. *Haeggblom L., Ramqvist T., Tommasino M., Dalianis T., Näsman A.* Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. Papillomavirus Res. 2017; 4: 1–11. doi: 10.1016/j.pvr.2017.05.002.

6. *Charfi L., Jouffroy T., de Cremoux P., Le Peltier N., Thioux M., Fréneaux P., Point D., Girod A., Rodriguez J., Sastre-Garau X.* Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. Cancer Lett. 2008; 260(1–2): 72–8. doi: 10.1016/j.canlet.2007.10.028.

7. *Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A., Fakhry C., Bishop J.A., Westra W.H.* Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. Am J Surg Pathol. 2017; 41(12): 1722–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000929.

8. *Abogunrin S., Di Tanna G.L., Keeping S., Carroll S., Iheanacho I.* Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. BMC Cancer. 2014; 14: 968. doi: 10.1186/1471-2407-14-968.

9. *Винокурова С.В., Катаргин А.Н.* Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Голова и шея. 2023; 11(1): 62–73. [*Vinokurova S.V., Katargin A.N.* Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Head and Neck. 2023; 11(1): 62–73. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.62-73.

10. *Sastre-Garau X., Harlé A.* Pathology of HPV-Associated Head and Neck Carcinomas: Recent Data and Perspectives for the Development of Specific Tumor Markers. Front Oncol. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.528957.

11. *Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П., Болотина Л.В., Волченко Н.Н., Ребрикова И.В., Лемешко А.М., Шашков С.В.* ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи. 2019; 9(2): 71–80. [*Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P., Bolotina L.V., Volchenko N.N., Rebrikova I.V., Lemeshko A.M., Shashkov S.V.* HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostkally unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). Head and Neck Tumors. 2019; 9(2): 71–80. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80.

12. *Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Корниецкая А.Л., Кравцов С.А., Устинова Т.В., Пайчадзе А.А., Каприн А.Д., Феденко А.А.* Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2020; 10(2): 10–21. [*Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kornietskaya A.L., Kravtsov S.A., Ustinova T.V., Paychadze A.A., Kaprin A.D., Fedenko A.A.* Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and Neck Tumors. 2020; 10(2): 10–21. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21.

13. *Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И.* Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021; 10(3): 47–53. [*Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Deshkina T.I.* A current view on the possibility of treatment volume de-escalation in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2021; 10(3): 47–53. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20211003147.

14. *Thompson L.D.R., Burchette R., Iganej S., Bhattasali O.* Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome. Head Neck Pathol. 2020; 14(3): 666–88. doi: 10.1007/s12105-019-01096-0.

15. *Ang K.K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D.I., Nguyen-Tân P.F., Westra W.H., Chung C.H., Jordan R.C., Lu C., Kim H., Axelrod R., Silverman C.C., Redmond K.P., Gillison M.L.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010; 363(1): 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.

16. *Nakano K., Seto A., Sasaki T., Shimbashi W., Fukushima H., Yonekawa H., Mitani H., Takahashi S.* Predictive Factors for Completion of TPF Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. Anticancer Res. 2019; 39(8): 4337–42. doi: 10.21873/anticanres.13601.

17. *Gau M., Karabajakian A., Reverdy T., Neidhardt E.M., Fayette J.* Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. Oral Oncol. 2019; 95: 164–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.015.

18. *Saito Y., Ando M., Omura G., Yasuhara K., Yoshida M., Takahashi W., Yamasoba T.* Induction Chemotherapy for p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Head and Neck, and Tumor Biology 2016; 1(2): 28–32. doi: 10.1002/lio2.18.

19. *Bhattasali O., Han J., Thompson L.D.R., Buchschacher G.L. Jr, Abdalla I.A., Iganej S.* Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease. Oral Oncol. 2018; 78: 151–5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.031.

20. *Tam M., Hu K.* Regional Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. Semin Radiat Oncol. 2019; 29(2): 126–36. doi: 10.1016/j.semradonc.2018.11.011.

21. *Misiukiewicz K., Gupta V., Miles B.A., Bakst R., Genden E., Selkridge I., Surgeon J.T., Rainey H., Camille N., Roy E., Zhang D., Ye F., Jia R., Moshier E., Bonomi M., Hwang M., Som P., Posner M.R.* Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. Oral Oncol. 2019; 95: 170–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021.

22. *Tsai C.J., McBride S.M., Riaz N., Kang J.J., Spielsinger D.J., Waldenberg T., Gelblum D., Yu Y., Chen L.C., Zakeri K., Wong R.J., Dunn L., Pfister D.G., Sherman E.J., Lee N.Y.* Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy. JAMA Oncol. 2022; 8(3): 364–72. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6416.

23. *Schaner P.E., Chandra R.A.* Decreasing the Dose and Volume of Elective Nodal Radiotherapy in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: How Low Can We Go? JAMA Oncol. 2022; 8(3): 372–3. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6411.

24. *Seiwert T.Y., Foster C.C., Blair E.A., Karrison T.G., Agrawal N., Melotek J.M., Portugal L., Brisson R.J., Dekker A., Kochanny S., Gooi Z., Lingen M.W., Villaflor V.M., Ginat D.T., Haraf D.J., Vokes E.E.* OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. Ann Oncol. 2019; 30(2): 297–302. doi: 10.1093/annonc/mdy522. Erratum in: Ann Oncol. 2019; 30(10): 1673.

25. *Blanchard P., Bourhis J., Lacas B., Posner M.R., Vermorken J.B., Cruz Hernandez J.J., Bourredjem A., Calais G., Paccagnella A., Hitt R., Pignon J.P.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group.* Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2854–60. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7802.

26. *Janoray G., Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., Alfonsi M., Sire C., Jadaud E., Calais G.* Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2015; 108(4). doi: 10.1093/jnci/djv368.

27. *Patel R.R., Ludmir E.B., Augustyn A., Zaorsky N.G., Lehrer E.J., Ryali R., Trifiletti D.M., Adeberg S., Amini A., Verma V.* De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. Oral Oncol. 2020; 103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104608.

28. *Adelstein D.J., Ismaila N., Ku J.A., Burtness B., Swiecicki P.L., Mell L., Beitler J.J., Gross N., Jones C.U., Kaufman M., Le Q.T., Semrad T.J., Siu L.L., Ridge J.A.* Role of Treatment Deintensification in the Management of p16+ Oropharyngeal Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2019; 37(18): 1578–89. doi: 10.1200/JCO.19.00441.

Поступила/Received 25.11.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 31.01.2023
Принята к публикации/Accepted 20.01.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубев Павел Вячеславович, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9592-7730. ORCID: 0000-0003-3532-6476.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Геворков Артем Рубенович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4561-1466. ORCID: 0000-0002-9181-7811.

Дешкина Татьяна Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5950-5474. ORCID: 0000-0002-3371-7548.

Бойко Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой терапии с модификацией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5279-3580. ORCID: 0000-0003-1766-0059.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); заведующий кафедрой онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Голубев Павел Вячеславович: написание текста статьи, сбор и обработка материала.
Болотина Лариса Владимировна концепция и дизайн исследование, редактирование.
Геворков Артем Рубенович: концепция и дизайн исследование, редактирование.
Дешкина Татьяна Игоревна: проведение лечения, редактирование.
Бойко Анна Владимировна: концепция и дизайн исследование, редактирование.
Каприн Андрей Дмитриевич: научное консультирование.

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

ABOUT THE AUTHORS

Pavel V. Golubev, MD, Resident, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3532-6476.
Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3532-6476.
Artem R. Gevorkov, MD, PhD, Senior Researcher, Radiotherapy with Modification Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9181-7811.
Tatyana I. Deshkina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3371-7548.
Anna V. Boyko, MD, Professor, Head of Radiotherapy with Modification Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1766-0059.
Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); 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 CONTRIBUTIONS

Pavel V. Golubev: drafting of the manuscript, data collection and analysis.
Larisa V. Bolotina: study conception and design, editing of the manuscript.
Artem R. Gevorkov: study conception and design, editing of the manuscript.
Tatyana I. Deshkina: treatment, editing of the manuscript.
Anna V. Boyko: study conception and design, editing of the manuscript.
Andrey D. Kaprin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-34-42
УДК: 616.155.392.2-08-037

Для цитирования: *Селютина О.Н., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Пушкарева Т.Ф., Николаева Н.В., Камаева И.А., Саманева Н.Ю., Капуза Е.А.* Экспрессия LAG-3 на В-лимфоцитах как маркер прогноза ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 34–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-34-42
For citation: *Selyutina O.N., Lysenko I.B., Guskova N.K., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu., Pushkareva T.F., Nikolaeva N.V., Kamaeva I.A., Samaneva N.Yu., Kapuza E.A.* Expression of LAG-3 on B-lymphocytes as a marker for prediction of response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 34–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-34-42

ЭКСПРЕССИЯ LAG-3 НА В-ЛИМФОЦИТАХ КАК МАРКЕР ПРОГНОЗА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

О.Н. Селютина, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник, Т.Ф. Пушкарева, Н.В. Николаева, И.А. Камаева, Н.Ю. Саманева, Е.А. Капуза

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

Аннотация

Цель исследования – изучить уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах и возможность его применения в качестве маркера прогноза ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). **Материал и методы.** В исследование включены 40 больных с впервые установленным диагнозом ХЛЛ. Пациенты были разделены на две группы: I – ХЛЛ стадии А по Binet, которым не требовалось проведение терапии, II – ХЛЛ стадии С, которым проводилась иммунохимиотерапия в режимах RB и FCR. В зависимости от схемы лечения и гематологического ответа больных на терапию выделены 4 подгруппы: IIA-RB, IIA-FCR, IIБ-RB, IIБ-FCR. В контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, вошли 20 человек без злокачественных заболеваний. Исходно во всех группах методом проточной цитофлюориметрии определены иммунофенотип и уровень В-лимфоцитов, экспрессия LAG-3, а также минимальная остаточная болезнь в группе II после 6-го курса иммунохимиотерапии. Данные оценены в программе Statistica 13.0. **Результаты.** Во всех группах больных ХЛЛ до лечения обнаружена экспрессия LAG-3 на В-лимфоцитах в отличие от контрольной группы. Более высокий уровень экспрессии отмечен у больных ХЛЛ стадии С по Binet по сравнению с пациентами с ХЛЛ стадии А. Данные демонстрируют отличия в уровне экспрессии LAG-3 у больных с разным ответом на проводимую терапию. Так, исходно более высокий уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах наблюдается у больных ХЛЛ стадии С по Binet с неудовлетворительным ответом на терапию. Установлено, что при уровне экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах в пределах 14,57 ± 0,66 % можно предполагать хороший гематологический ответ независимо от схемы проводимой терапии, а при значениях 41,95 ± 1,62 % – неудовлетворительный ответ на лечение. **Заключение.** Исходный уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах у больных хроническим лимфолейкозом может быть использован в качестве маркера для прогнозирования и мониторинга ответа на лечение независимо от используемого режима иммунохимиотерапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, проточная цитофлуориметрия, LAG-3, минимальная остаточная болезнь, иммунофенотипические прогностические маркеры, иммунохимиотерапия.

Селютина Олеся Николаевна, selyutinalesya@yandex.ru

EXPRESSION OF LAG-3 ON B-LYMPHOCYTES AS A MARKER FOR PREDICTION OF RESPONSE TO THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

O.N. Selyutina, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, I.A. Novikova, E.Yu. Zlatnik, T.F. Pushkareva, N.V. Nikolaeva, I.A. Kamaeva, N.Yu. Samaneva, E.A. Kapuza

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: selyutinalesya@yandex.ru

Abstract

Purpose: to study the level of LAG-3 expression on B-lymphocytes and the feasibility of using it as a marker for predicting response to therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Material and Methods.** The study included 40 patients with newly diagnosed CLL. All patients were divided into two groups: group I: patients with Binet stage A, who did not receive therapy and group II: patients with Binet stage C, who received immunochemotherapy in RB and FCR regimes. According to the treatment regimen and hematological response to therapy, 4 subgroups were distinguished: IIA-RB, IIA-FCR, IIB-RB, and IIB-FCR. The control group consisted of 20 people matched in age and gender without cancer. The immunophenotype, level of B-lymphocytes, LAG-3 expression, and the minimal residual disease in group II after the 6th course of immunochemotherapy were initially determined in all groups by flow cytometry. The data were evaluated using Statistica 13.0. **Results.** Compared to the control group, the LAG-3 expression on B-lymphocytes was found in all groups of CLL patients before treatment. The expression level was higher in patients with Binet stage C than in patients with Binet stage. The data demonstrated differences in the level of LAG-3 expression in patients with different hematological responses to therapy. The initially higher level of LAG-3 expression on B-lymphocytes was observed in patients with Binet stage C CLL with an unfavorable response to therapy. A good hematological response was found can be achieved at the level of LAG-3 expression within 14.57 ± 0.66 % regardless of the therapy regimen, and unfavorable response to therapy at the level of 41.95 ± 1.62 %. **Conclusion.** The initial level of LAG-3 expression on B-lymphocytes in patients with CLL can be used as a marker for predicting and monitoring response to treatment, regardless of the immunochemotherapy regimen used.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, flow cytometry, LAG-3, minimal residual disease, immunophenotypic prognostic markers, immunochemotherapy.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением в периферической крови, костном мозге, селезенке и других лимфоидных тканях небольших, зрелых опухолевых моноклональных лимфоидных клеток с иммунофенотипом В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки [1, 2]. Для опухолевых моноклональных В-лимфоцитов при ХЛЛ характерны: яркая экспрессия CD19, CD5, CD23, CD43; слабая экспрессия CD20 и CD22 и отсутствие экспрессии FMC7 [3–6]. ХЛЛ относят к чрезвычайно гетерогенным заболеваниям, течение которого может варьировать от индолентного, не проявляющего себя в течение ряда лет, до агрессивного, требующего незамедлительного начала терапии [7]. Одной из основных задач на момент установления диагноза и до начала лечения является поиск маркеров ответа больных на проводимую терапию и оценки риска прогрессирования заболевания [8, 9].

К наиболее известным прогностическим биомаркерам ХЛЛ относят время удвоения лимфоцитов, уровень бета-2 микроглобулина, экспрессию CD38, ZAP-70, статус мутации гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IgHV) и другие генетические аномалии [10–12]. Используют также международный прогностический индекс (ХЛЛ – IPI), включающий 5 параметров: делеция/мутация 17p/TP53; статус IgVH; уровень β2-микроглобулина сыворотки крови; возраст; стадию по Binet или Rai. С учетом этих показателей выделяют 4 группы риска: низкую, промежуточную, высокую и очень высокую [13]. Вместе с тем, системы стадирования Rai и Binet не могут выступать единственным критерием прогноза. ПЦР, секвенирование или вестерн-блоттинг, используемые для выявления мутаций и делеций, остаются дорогостоящими, трудозатратными, длительными по времени выполнения методами, имеющими также целый ряд ограничений.

Стандартом терапии первой линии у больных ХЛЛ моложе 65–70 лет с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин-циклофосфамид-ритуксимаб) [14]. При невозможности проведения режима FCR альтернативным

вариантом первой линии терапии может быть режим BR – комбинация бендамустина и ритуксимаба [15, 16].

Важнейшим этапом в оценке эффекта после завершения иммунохимиотерапии является количественная оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). Минимальная остаточная болезнь – чувствительный и высокопрогностический суррогатный параметр ответа на терапию при хроническом лимфолейкозе, который позволяет прогнозировать выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость за более короткий срок по сравнению с клиническим наблюдением [17]. Продемонстрировано, что МОБ является полезным маркером ответа на терапию, поскольку химиотерапия в сочетании с моноклональным антителом против CD20 ритуксимаб способны достигать необнаруживаемой МОБ при ХЛЛ [18–21]. Достижение МОБ-отрицательной полной ремиссии является независимым прогностическим фактором длительной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови <0,01 % свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии более 5 лет; МОБ 0,01–0,90 % характеризует группу пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования около 3 лет, что позволяет рассматривать возможность поддерживающей терапии; МОБ>1 % предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии [22]. Эти данные указывают на необходимость поиска маркеров, позволяющих прогнозировать течение опухолевого процесса и ответ на терапию при мониторинге МОБ.

В современных условиях активно и всесторонне изучаются роль иммунных контрольных точек (ИКТ) в патогенезе хронического лимфолейкоза и возможности их использования в качестве прогностических маркеров. Наибольший интерес с этой точки зрения представляет белок LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3) или CD223, являющийся ингибирующим рецептором, впервые описанным в активированных *in vitro* Т-клетках [23]. Показано, что при ХЛЛ высокие уровни поверхностного и растворимого LAG-3 на опухолевых лимфоцитах связаны с более короткой медианой времени от постановки диагноза до начала первого лечения [24]. Установлена также корреляция повышенного уровня экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах с немутированным статусом вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (UM-IGHV) и сниженной выживаемостью до прогрессирования у пациентов с ХЛЛ [25].

В этой связи изучение уровня экспрессии LAG-3 на лимфоцитах периферической крови во взаимосвязи с ответом больных ХЛЛ на проводимую противоопухолевую терапию при мониторинге МОБ, на наш взгляд, является перспективным для установления возможности его применения в качестве маркера прогноза.

Цель исследования – изучить уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах и возможность его применения в качестве маркера прогноза ответа на терапию у больных хроническим лимфолейкозом.

Материал и методы

В исследование включены 40 больных с впервые установленным диагнозом хронический лимфолейкоз (24 мужчины, 16 женщин), находящихся под наблюдением в НМИЦ онкологии в период с 2019 по 2022 г. Средний возраст пациентов составил 66,8 ± 2,3 года. Больные разделены на 2 группы: группа I (n=10) – пациенты с ХЛЛ стадии А по J. Binet, которым не требовалось проведение специфической терапии; группа II (n=30) – пациенты с ХЛЛ стадии С по J. Binet, которым планировали проведение иммунохимиотерапии в двух режимах: 6 курсов по схеме RB (Ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м^2, внутривенно капельно, в 1-й день, последующие циклы: 500 мг/м^2, внутривенно капельно или 1600 мг, подкожно, в 1-й день. Бендамустин – 90 мг/м^2, внутривенно капельно, в 1, 2-й дни) или 6 курсов по схеме FCR (Ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м^2, внутривенно капельно, в 1-й день, последующие циклы: 500 мг/м^2, внутривенно капельно или 1600 мг подкожно, в 1-й день. Флударабин – 25 мг/м^2, внутривенно капельно, в 1–3-й дни. Циклофосфамид – 250 мг/м^2, внутривенно капельно, в 1–3-й дни) [26].

Для определения количества оставшихся после терапии опухолевых В-лимфоцитов, которое невозможно оценить классическими морфологическими методами, исследовали уровень МОБ методом 10-цветной проточной цитофлюориметрии. В зависимости от схемы проводимой ИХТ выделены 2 группы: II-RB (n=12) и II-FCR (n=18), каждая из которых, в свою очередь, в зависимости от ответа больных на лечение была распределена еще на 2 подгруппы: IIА (n=19) – с хорошим ответом (МОБ – от 0,90 до 0 %); IIБ (n=11) – с неудовлетворительным ответом (МОБ>1 %). Таким образом, проведен анализ данных по 4 подгруппам больных: IIА-RB (n=8) и IIА-FCR (n=11), IIБ-RB (n=4) и IIБ-FCR (n=7). В контрольную группу вошли 20 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без злокачественных новообразований.

Исходно во всех группах исследованы содержание В-лимфоцитов, их иммунофенотип с оценкой экспрессии LAG-3. Подсчет произведен в процентах от всех лимфоцитов. В группе II после 6-го курса ИХТ определена минимальная остаточная болезнь с применением цитофлуориметра Navios 10/3 (Beckman Coulter, США). Использованная комбинация моноклональных антител, меченных флюорохромами, включала: CD45 PB, CD19 ECD/PC7/APC, CD5 PC7/APC, CD10 PC5, CD20 PC5.5/PC7, CD22 PE, CD23 FITC/PE, CD38 FITC/PB, CD43 APC-A700, FMC7 FITC, CD3 PC7/

APC, CD223 PE, kappa FITC, lambda PE (Beckman Coulter, BD Biosciences, США). Для исследования взяты клетки венозной крови в растворе антикоагулянта K_2ЭДТА. Результаты анализировали с применением программного обеспечения Kaluza v2.1 (Beckman Coulter, США). Стратегию гейтирования проводили в соответствии с международным стандартизованным протоколом [27].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.0. Данные оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Выборки соответствовали нормальному распределению. Полученные результаты представлены в виде M ± m, где M – среднее арифметическое значение; m – стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) выполняли с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$. Сбор клинической информации, биологического материала, соблюдение правовых норм и правил выполнены, согласно разработанным алгоритмам действий подразделений исследовательских и клинических групп ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России [28].

Результаты

В группах больных ХЛЛ по результатам иммунофенотипирования обнаружена экспрессия LAG-3 на В-лимфоцитах (CD19+), которая отсутствовала в группе контроля (табл. 1, рис. 1). Обращало внимание, что уровень экспрессии LAG-3 на CD19+клетках у больных группы I был в 10 раз ниже, чем в группе II ($p<0,001$).

Эффект от проведенной терапии в группе II оценивали по результатам мониторинга МОБ (табл. 2). Определяли процент остаточной популяции опухолевых В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19+/CD5+/CD23+. Отмечены различия в количестве МОБ после 6 курсов ИХТ у больных, пролеченных с использованием разных схем терапии (RB и FCR) и с различным ответом на лечение. Количественная характеристика МОБ в группе IIA с хорошим ответом в 12,1 раза меньше, чем в группе IIБ с неудовлетворительным ответом на лечение. Подтверждением хорошего ответа пациентов на терапию и при RB, и при FCR режимах ИХТ явились существенные различия в значениях МОБ между подгруппами: процент остаточной популяции опухолевых В-лимфоцитов в подгруппе IIA-RB в 81 раз меньше, чем в IIБ-RB, а в IIA-FCR – в 112 раз меньше по сравнению с IIБ-FCR.

Особый интерес представляли результаты мониторинга МОБ у больных, получивших ИХТ в разных режимах. Так, в подгруппе IIA-FCR показатель МОБ в 4,5 раза был ниже значений в подгруппе IIA-RB ($p<0,001$). Вместе с тем, частота достижения хорошего ответа в подгруппе IIA-FCR была выше, чем в подгруппе IIA-RB, – у 57,9 и 42,1 % пациентов соответственно. Следует отметить, что только в подгруппе IIA-FCR в 36,4 % наблюдений отмечен МОБ-негативный статус, свидетельствующий об отсутствии в крови опухолевых В-лимфоцитов. В подгруппе IIБ-FCR показатель МОБ был в 3,2 раза меньше по сравнению с подгруппой IIБ-RB ($p<0,001$).

В связи с различным ответом на терапию проведен детальный анализ исходного уровня экспрессии LAG-3 у больных при разных режимах ИХТ: в IIA-RB, IIA-FCR, IIБ-RB, IIБ-FCR подгруппах (табл. 3). Обращает внимание, что независимо от схем проведенной терапии уровень экспрессии LAG-3 на CD19+клетках у больных группы IIA с хорошим ответом был в 2,8 раза ниже, чем у боль-

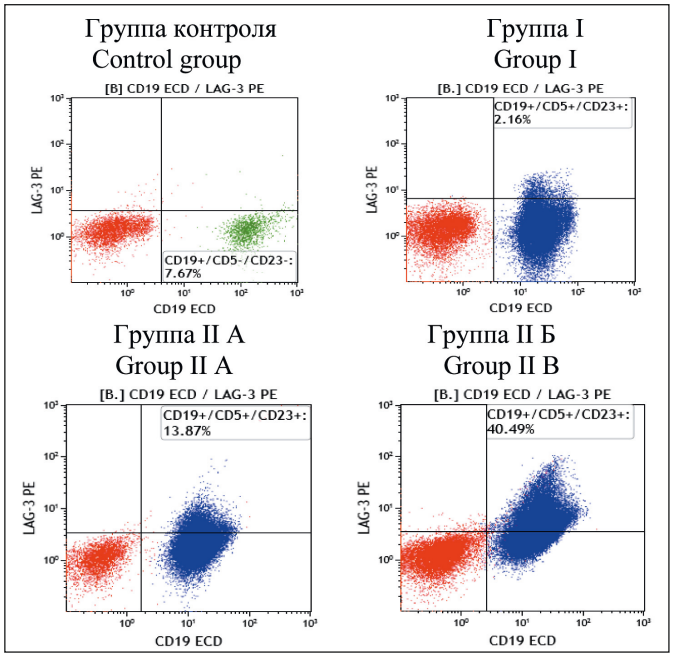


Рис. 1. Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов крови методом проточной цитометрии. Точечные графики экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах (CD19): синим цветом выделена популяция клеток хронического лимфолейкоза CD19+/CD5+/CD23+; зеленым – нормальные В-лимфоциты CD19+/CD5-/CD23-; красным цветом обозначены остальные лимфоидные элементы
Fig. 1. Immunophenotyping of blood lymphocytes by flow cytometry. Dot plots of LAG-3 expression on B-lymphocytes (CD19). The population of cells of chronic lymphocytic leukemia CD19+/CD5+/CD23+ is highlighted in blue, normal B-lymphocytes CD19+/CD5-/CD23- are highlighted in green. Other lymphoid elements are marked in red

Таблица 1/Table 1

Уровень экспрессии LAG-3 (CD223) на В-лимфоцитах у больных ХЛЛ до начала лечения, % от лимфоцитов

Level of LAG-3 (CD223) expression on B-lymphocytes in patients with CLL before treatment, % of lymphocytes

Обследованные группы/Study groups	n	CD19+/CD223+
Контроль/Control	20	0
Группа I/Group I	10	2,45 ± 0,56*
Группа II/Group II	30	24,62 ± 2,50*,**

Примечание: * – статистически значимые отличия от группы контроля (p<0,001); ** – статистически значимые отличия от больных группы I (p<0,001).

Note: * – statistically significant differences with the control group (p<0.001); ** – statistically significant differences with group I patients (p<0.001).

Таблица 2/Table 2

Количественная характеристика МОБ в крови больных ХЛЛ после 6-го курса ИХТ

Quantitative characteristics of MRD in the blood of patients with CLL after the 6th course of ICT

Группы больных/ Patient groups	Количественная характеристика МОБ на этапах обследования (% от ЯСК остаточной популяции клеток ХЛЛ – CD19+/CD5+/CD23+)/ Quantitative characteristics of MRD at the stages of the survey (% of NC of the residual CLL cell population –CD19+/CD5+/CD23+)	
	День 0/Day 0	После 6-го курса ИХТ/After the 6th course of ICT
IIA (n=19):	88,2 ± 1,13	0,15 ± 0,03*
IIA-RB (n=8)	87,3 ± 0,91	0,27 ± 0,02*
IIA-FCR (n=11)	90,4 ± 0,87	0,06 ± 0,02*, **
IIБ (n=11):	92,1 ± 1,26	12,25 ± 3,23*, ***
IIБ-RB (n=4)	89,3 ± 1,11	21,88 ± 6,22*, ****
IIБ-FCR (n=7)	92,6 ± 1,56	6,74 ± 1,76*,**, *****

Примечание: ЯСК – ядросодержащие клетки; * – значимые отличия МОБ от «день 0» (p<0,001); ** – значимые отличия МОБ при разных режимах ИХТ (p<0,05); *** – значимые отличия МОБ по сравнению с группой IIA (p<0,001); **** – значимые отличия МОБ по сравнению с группой IIA-RB (p<0,001); ***** – значимые отличия МОБ по сравнению с группой IIA-FCR.

Note: NC – nucleated cells; * – statistically significant differences between MRD and «day 0» (p<0.001); ** – statistically significant differences in MRD in different modes of ICT (p<0.05); *** – statistically significant differences in MRD in comparison with group IIA (p<0.001); **** – statistically significant differences in MRD in comparison with the IIA-RB group (p<0.001); ***** – statistically significant differences in MRD in comparison with the IIA-FCR group.

Таблица 3/Table 3

Уровень экспрессии LAG-3 LAG-3 (CD223) на В-лимфоцитах до лечения у больных ХЛЛ с различным ответом на ИХТ, % от лимфоцитов

Level of LAG-3 (CD223) expression on B-lymphocytes before treatment in CLL patients with different response to ICT, % of lymphocytes

Обследованные группы/Survey groups	CD19+/CD223+
IIA (n=19):	14,57 ± 0,66
IIA-RB (n=8)	16,73 ± 0,90
IIA-FCR (n=11)	13,01 ± 0,60*
IIБ (n=11):	41,95 ± 1,62**
IIБ-RB (n=4)	47,50 ± 1,66***
IIБ-FCR (n=7)	38,79 ± 1,12*, ****

Примечание: * – значимые отличия LAG-3 при разных режимах ИХТ (p<0,05); ** – значимые отличия LAG-3 по сравнению с группой IIA (p<0,001); *** – значимые отличия LAG-3 по сравнению с группой IIA-RB (p<0,001); **** – значимые отличия LAG-3 по сравнению с группой IIA-FCR (p<0,001).

Note: * – statistically significant differences in LAG-3 with different ICT regimens (p<0.05); ** – statistically significant differences in LAG-3 in comparison with the IIA group (p<0.001); *** – statistically significant differences in LAG-3 in comparison with the IIA-RB group (p<0.001); **** – statistically significant differences in LAG-3 in comparison with the IIA-FCR group (p<0.001).

ных группы IIБ с неудовлетворительным ответом, и составил в среднем 14,57 ± 0,66 % и 41,95 ± 1,62 % соответственно (p<0,001). Также отмечены различия в уровне экспрессии LAG-3 и между подгруппами, получающими одинаковую схему терапии, но с разным ответом. Так, в подгруппе IIA-RB экспрессия LAG-3 в 2,8 раза ниже значений в подгруппе IIБ-RB (p<0,001), а в подгруппе IIA-FCR в

3,0 раза ниже по сравнению с экспрессией LAG-3 в IIБ-FCR (p<0,001). Менее значительны различия в уровне экспрессии LAG-3 у больных, получивших ИХТ в разных режимах, но с одинаковым ответом на терапию. Так, экспрессия LAG-3 в подгруппе IIA-FCR в 1,3 раза ниже, чем в подгруппе IIA-RB (p<0,05), в подгруппе IIБ-FCR – в 1,2 раза ниже, чем в подгруппе IIБ-RB (p<0,05).

Обсуждение

В ряде исследований показано, что при ХЛЛ происходит нарушение регуляции LAG-3 на опухолевых В-клетках, связанное с повышением уровня поверхностной экспрессии этой молекулы [29, 30]. Учитывая известные к настоящему времени биологические свойства LAG-3 – угнетение апоптоза и стимуляция выживаемости клеток ХЛЛ при связывании с ними как растворимого, так и мембранного LAG-3 путем взаимодействия с экспрессированными на них молекулами MHCII, в чем могут также участвовать «истощенные» клетки иммунного микроокружения, гиперэкспрессирующие LAG-3 [24, 31, 32], – этот рецептор обоснованно считается одной из важнейших иммунных контрольных точек, антагонисты которых разрабатываются и исследуются как новые препараты для иммунотерапии [30, 33]. Описанная в литературе связь LAG-3 с другими молекулярными характеристиками опухолевых клеток, такими как мутация UM-IGHV, гиперэкспрессия PD-1/PD-L1 [17, 34, 35–38], предполагает более высокую эффективность комплексного воздействия на разные ИКТ. Негативное прогностическое значение LAG-3 при злокачественных опухолях, по-видимому, универсально, оно описано при раке молочной железы [39], меланоме [32], светлоклеточном раке почки [40], немелкоклеточном раке легкого [41], активно изучается при ХЛЛ [24, 25].

По результатам нашего исследования у больных ХЛЛ обнаружена экспрессия LAG-3 на поверхности CD19+клеток в отличие от здоровых лиц. При этом более высокий уровень экспрессии LAG-3 отмечен у больных группы II по сравнению с пациентами группы I. Кроме того, полученные данные демонстрируют отличия в уровне экспрессии LAG-3 у больных с разным ответом на проводимую терапию. Так, еще до начала лечения более высокий уровень экспрессии LAG-3 на CD19+клетках наблюдается у больных ХЛЛ стадии С по J. Binet, которые по уровню МОБ после проведенной ИХТ продемонстрировали неудовлетворительный ответ. МОБ-негативная ремиссия достигнута только среди пациентов, получающих ИХТ в режиме FCR, наряду с более высокой частотой достижения хорошего ответа в этой группе, что не противоречит литературным данным. B. Eichhorst et al. при изучении МОБ у больных ХЛЛ, сравнивая лечение по наиболее часто используемым в первой линии терапии схемам, содержащим ритуксимаб – BR и FCR, показали преимущество последней, т. к. МОБ-отрицательные ремиссии чаще наблюдались у пациентов, получавших лечение по схеме FCR, по сравнению с BR – 58,1 и 31,6 % соответственно (p<0,001) [42]. Нами обнаружено, что при исходном высоком уровне экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах после лечения наблюдается не просто МОБ-позитивность, а значительная доля клеток ХЛЛ (до 36,2 %). Установлено, что при уровне экспрессии LAG-3 (CD223) на В-лимфоцитах в пределах 14,57 ± 0,66 % можно предполагать хороший ответ на ИХТ по уровню МОБ у больных ХЛЛ вне зависимости от используемого режима терапии, а при значениях 41,95 ± 1,62 % – неудовлетворительный ответ. По нашим данным, в группе больных с хорошим ответом до начала терапии максимальный уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах составлял 19,6 %, а в группе с неудовлетворительным ответом на лечение минимальное значение уровня LAG-3 было 34,3 %, что свидетельствует о явных межгрупповых различиях. Четкое разграничение больных на группы с высоким и низким уровнем LAG-3+ на опухолевых В-лимфоцитах позволяет считать данный показатель прогностически перспективным. Учитывая, что опухолеассоциированные антигены признаны основными мишенями для терапии злокачественных опухолей [34], получение новых данных при изучении биомаркеров иммунных контрольных точек, включая LAG-3, может быть полезным при разработке целевых терапевтических агентов.

Заключение

Исходный уровень экспрессии LAG-3 на В-лимфоцитах у больных хроническим лимфолейкозом может быть использован в качестве маркера для прогнозирования и мониторинга ответа на лечение независимо от используемого режима иммунохимиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., Croce C.M., Packham G., Wierda W.G., O'Brien S., Gribben J., Rai K.* Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 1–22. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.

2. *Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M.* Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005; 352(8): 804–15. doi: 10.1056/NEJMra041720.

3. *Yosifov D.Y., Wolf C., Stilgenbauer S., Mertens D.* From Biology to Therapy: The CLL Success Story. Hemasphere. 2019; 3(2). doi: 10.1097/HS9.0000000000000175.

4. *Кравченко Д.В., Свирновский А.И.* Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение. Гомель, 2017. 117 с. [*Kravchenko D.V., Svirnovsky A.I.* Chronic lymphocytic leukemia: clinic, diagnosis, treatment. Gomel, 2017. 117 p. (in Russian)].

5. *Craig F.E., Foon K.A.* Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008; 111(8): 3941–67. doi: 10.1182/blood-2007-11-120535.

6. *Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Новикова И.А., Максимов А.Ю., Ноздричева А.С., Абакумова С.В.* Морфологические и иммунофенотипические особенности моноклональной популяции В-лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе. Южно-Российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 27–35. [*Guskova N.K., Selyutina O.N., Novikova I.A., Maksimov A.Yu., Nozdricheva A.S., Abakumova S.V.* Morphological and immunofenotypic features of the monoclonal population of B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(3): 27–35. (in Russian)]. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-3.

7. *Rodríguez-Vicente A.E., Díaz M.G., Hernández-Rivas J.M.* Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. Cancer Genet. 2013; 206(3): 49–62. doi: 10.1016/j.cancergen.2013.01.003.

8. *Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U.; ESMO Guidelines Committee.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(1): 23–33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.

9. *Baliakas P., Mattsson M., Stamatopoulos K., Rosenquist R.* Prognostic indices in chronic lymphocytic leukaemia: where do we stand how do we proceed? J Intern Med. 2016; 279(4): 347–57. doi: 10.1111/joim.12455.

10. *Brown J.R., Hillmen P., O'Brien S., Barrientos J.C., Reddy N.M., Coutre S.E., Tam C.S., Mulligan S.P., Jaeger U., Barr P.M., Furman R.R., Kipps T.J., Cymbalista F., Thornton P., Caligaris-Cappio F., Delgado J., Montillo M., DeVos S., Moreno C., Pagel J.M., Munir T., Burger J.A., Chung D., Lin J., Gau L., Chang B., Cole G., Hsu E., James D.F., Byrd J.C.* Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018; 32(1): 83–91. doi: 10.1038/leu.2017.175.

11. *Taghiloo S., Allahmoradi E., Ebadi R., Tehrani M., Hosseini-Khah Z., Janbabaei G., Shekarriz R., Asgarian-Omran H.* Upregulation of Galectin-9 and PD-L1 Immune Checkpoints Molecules in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18(8): 2269–74. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.8.2269.

12. *Mohammed Basabaeen A.A., Abdelgader E.A., Babekir E.A., Abdelrahim S.O., Eltayeb N.H., Altayeb O.A., Fadul E.A., Sabo A., Ibrahim I.K.* TP53 Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) Single Nucleotide Polymorphism Contribute to Increase the Risk of B-Chronic Lymphocytic Leukemia in the Sudanese Population. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(5): 1579–85. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1579.

13. *Joshi N.S., Cui W., Chandele A., Lee H.K., Urso D.R., Hagman J., Gapin L., Kaech S.M.* Inflammation directs memory precursor and short-lived effector CD8(+) T cell fates via the graded expression of T-bet transcription factor. Immunity. 2007; 27(2): 281–95. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.010.

14. *Fischer K., Bahlo J., Fink A.M., Goede V., Herling C.D., Cramer P., Langerbeins P., von Tresckow J., Engelke A., Maurer C., Kovacs G., Herling M., Tausch E., Kreuzer K.A., Eichhorst B., Böttcher S., Seymour J.F., Ghia P., Marlton P., Kneba M., Wendtner C.M., Döhner H., Stilgenbauer S., Hallek M.* Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208–15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.

15. *Fischer K., Cramer P., Busch R., Böttcher S., Bahlo J., Schubert J., Pflüger K.H., Schott S., Goede V., Isfort S., von Tresckow J., Fink A.M., Bühler A., Winkler D., Kreuzer K.A., Staib P., Ritgen M., Kneba M., Döhner H., Eichhorst B.F., Hallek M., Stilgenbauer S., Wendtner C.M.* Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012; 30(26): 3209–16. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2688.

16. *Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sökler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C.M., Klapper W., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG).* First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

17. *Al-Sawaf O., Hallek M., Fischer K.* The role of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2022; 20(2): 97–103.

18. *Böttcher S., Ritgen M., Fischer K., Stilgenbauer S., Busch R.M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Bühler A., Zenz T., Wenger M.K., Men-dila M., Wendtner C.M., Eichhorst B.F., Döhner H., Hallek M.J., Kneba M.* Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(9): 980–8. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9348.

19. *Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C.M., Chagorova T., de la Serna J., Dilhuydy M.S., Illmer T., Opat S., Owen C.J., Samoylova O., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Döhner H., Langerak A.W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M., Hallek M.* Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014; 370(12): 1101–10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.

20. *Kovacs G., Robrecht S., Fink A.M., Bahlo J., Cramer P., von Tresckow J., Maurer C., Langerbeins P., Fingerle-Rowson G., Ritgen M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., Klapper W., Wendtner C.M., Fischer K., Hallek M., Eichhorst B., Böttcher S.* Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. J Clin Oncol. 2016; 34(31): 3758–65. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1305.

21. *Dimier N., Delmar P., Ward C., Morariu-Zamfir R., Fingerle-Rowson G., Bahlo J., Fischer K., Eichhorst B., Goede V., van Dongen J.J.M., Ritgen M., Böttcher S., Langerak A.W., Kneba M., Hallek M.* A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. Blood. 2018; 131(9): 955–62. doi: 10.1182/blood-2017-06-792333.

22. *Molica S., Giannarelli D., Montserrat E.* Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19(7): 423–30. doi: 10.1016/j.clml.2019.03.014.

23. *Huard B., Tournier M., Hercend T., Triebel F., Faure F.* Lymphocyte-activation gene 3/major histocompatibility complex class II interaction modulates the antigenic response of CD4+ T lymphocytes. Eur J Immunol. 1994; 24(12): 3216–21. doi: 10.1002/eji.1830241246.

24. *Shapiro M., Herishanu Y., Katz B.Z., Dezorella N., Sun C., Kay S., Polliack A., Avivi I., Wiestner A., Perry C.* Lymphocyte activation gene 3: a novel therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2017; 102(5): 874–82. doi: 10.3324/haematol.2016.148965.

25. *Kotaskova J., Tichy B., Trbusek M., Francova H.S., Kabathova J., Malcikova J., Doubek M., Brychtova Y., Mayer J., Pospisilova S.* High expression of lymphocyte-activation gene 3 (LAG3) in chronic lymphocytic leukemia cells is associated with unmutated immunoglobulin variable heavy chain region (IGHV) gene and reduced treatment-free survival. J Mol Diagn. 2010; 12(3): 328–34. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090100.

26. *Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А., Мухортова О.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Самойлова О.С., Стадник Е.А., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г.* Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22(3): 24–44. [*Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritskii A.I., Iseber L., Kaplanov K.D., Lopatkina T.N., Lugovskaia S.A., Mukhortova O.V., Osmanov E.A., Poddubnaya I.V., Samoilova O.S., Stadnik E.A., Falaleeva N.A., Baikov V.V., Kovrigina A.M., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Z.V., Gevorkian T.G.* Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 24–44. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385.

27. *Rawstron A.C., Villamor N., Ritgen M., Böttcher S., Ghia P., Zehnder J.L., Lozanski G., Colomer D., Moreno C., Geuna M., Evans P.A., Natkunam Y., Coutre S.E., Avery E.D., Rassenti L.Z., Kipps T.J., Caligaris-Cappio F., Kneba M., Byrd J.C., Hallek M.J., Montserrat E., Hillmen P.* International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia. 2007; 21(5): 956–64. doi: 10.1038/sj.leu.2404584.

28. *Кит О.И., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Новикова И.А., Колесников Е.Н.* Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины. Современная онкология. 2022; 24(1): 6–11. [*Kit O.I., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Novikova I.A., Kolesnikov E.N.* The Biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: A review. Modern Oncology. 2022; 24(1): 6–11. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.1.201384.

29. *Wierz M., Pierson S., Guyonnet L., Viry E., Lequeux A., Oudin A., Niclou S.P., Ollert M., Berchem G., Janji B., Guérin C., Paggetti J., Moussay E.* Dual PD1/LAG3 immune checkpoint blockade limits tumor development in a murine model of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2018; 131(14): 1617–21. doi: 10.1182/blood-2017-06-792267.

30. *Sordo-Bahamonde C., Lorenzo-Herrero S., González-Rodríguez A.P., Payer Á.R., González-García E., López-Soto A., Gonzalez S.* LAG-3 Blockade with Relatlimab (BMS-986016) Restores Anti-Leukemic Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers (Basel). 2021; 13(9): 2112. doi: 10.3390/cancers13092112.

31. *Woo S.R., Turnis M.E., Goldberg M.V., Bankoti J., Selby M., Nirschl C.J., Bettini M.L., Gravano D.M., Vogel P., Liu C.L., Tangsombatvisit S., Grosso J.F., Netto G., Smeltzer M.P., Chaux A., Utz P.J., Workman C.J., Pardoll D.M., Korman A.J., Drake C.G., Vignali D.A.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. Cancer Res. 2012; 72(4): 917–27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.

32. *Grosso J.F., Kelleher C.C., Harris T.J., Maris C.H., Hipkiss E.L., De Marzo A., Anders R., Netto G., Getnet D., Bruno T.C., Goldberg M.V., Pardoll D.M., Drake C.G.* LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. J Clin Invest. 2007; 117(11): 3383–92. doi: 10.1172/JCI31184.

33. *Qi Y., Chen L., Liu Q., Kong X., Fang Y., Wang J.* Research Progress Concerning Dual Blockade of Lymphocyte-Activation Gene 3 and Programmed Death-1/Programmed Death-1 Ligand-1 Blockade in Cancer Immunotherapy: Preclinical and Clinical Evidence of This Potentially More Effective Immunotherapy Strategy. Front Immunol. 2021; 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.563258.

34. *Liu D.* Cancer biomarkers for targeted therapy. Biomark Res. 2019; 7: 25. doi: 10.1186/s40364-019-0178-7.

35. *Grzywnowicz M., Karabon L., Karczmarczyk A., Zajac M., Skorka K., Zaleska J., Wlasiuk P., Chocholska S., Tomczak W., Bojarska-Junak A., Dmoszynska A., Frydecka I., Giannopoulos K.* The function of a novel immunophenotype candidate molecule PD-1 in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2015; 56(10): 2908–13. doi: 10.3109/10428194.2015.1017820.

36. *Li M., Sun X.H., Zhu X.J., Jin S.G., Zeng Z.J., Zhou Z.H., Yu Z., Gao Y.Q.* HBcAg induces PD-1 upregulation on CD4+T cells through activation of JNK, ERK and PI3K/AKT pathways in chronic hepatitis-B-infected patients. Lab Invest. 2012; 92(2): 295–304. doi: 10.1038/labinvest.2011.157.

37. *McClanahan F., Riches J.C., Miller S., Day W.P., Kotsiou E., Neuberg D., Croce C.M., Capasso M., Gribben J.G.* Mechanisms of PD-L1/PD-1-mediated CD8 T-cell dysfunction in the context of aging-related immune defects in the Eμ-TCL1 CLL mouse model. Blood. 2015; 126(2): 212–21. doi: 10.1182/blood-2015-02-626754.

38. *Ramsay A.G., Clear A.J., Fatah R., Gribben J.G.* Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. Blood. 2012; 120(7): 1412–21. doi: 10.1182/blood-2012-02-411678.

39. *Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Чантурия Н.В., Захарова Е.Н., Воротников И.К., Сельчук В.Ю., Соколовский В.В., Петровский А.В.* Взаимосвязь экспрессии GITR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы. Современная онкология. 2021; 23(3): 457–65. [*Tabakov D.V., Zabotina T.N., Chanturia N.V., Zakharova E.N., Vorotnikov I.K., Selchuk V.Yu., Sokolovskiy V.V., Petrovsky A.V.* The relationship of GITR, Lag-3 and PD-1 expression with the main indicators of systemic and local immunity in patients with breast cancer. Modern Oncology. 2021; 23(3): 457–65. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.200809.

40. *Wang Q., Zhang J., Tu H., Liang D., Chang D.W., Ye Y., Wu X.* Soluble immune checkpoint-related proteins as predictors of tumor recurrence, survival, and T cell phenotypes in clear cell renal cell carcinoma patients. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 334. doi: 10.1186/s40425-019-0810-y.

41. *He Y., Wang Y., Zhao S., Zhao C., Zhou C., Hirsch F.R.* sLAG-3 in non-small-cell lung cancer patients' serum. Onco Targets Ther. 2018; 11: 4781–4. doi: 10.2147/OTT.S164178.

42. *Eichhorst B., Fink A.M., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M.G., Soekler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G.R.A., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C.M., Klapper W., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.* Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 study). Blood. 2014; 124 (21): 19. doi: 10.1182/blood.V124.21.19.19.

Поступила/Received 16.12.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 22.03.2023
Принята к публикации/Accepted 05.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селютина Олеся Николаевна, биолог клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: selyutinalesya@yandex.ru. SPIN-код: 4347-0302. Author ID (Scopus): 57194276434. ORCID: 0000-0001-6762-0835.

Лысенко Ирина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9510-3504. ORCID: 0000-0003-4457-3815.

Гуськова Наиля Катифовна, кандидат биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5407-6285. ORCID: 0000-0002-4222-1579.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432. ORCID: 0000-0002-1410-122X.

Пушкарева Татьяна Федоровна, врач-онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Николаева Надежда Владимировна, доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения онкогематологии, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4295-5920. ORCID: 0000-0001-7224-3106.

Камаева Инна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8953-3351. ORCID: 0000-0003-3001-0675.

Саманева Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1181-0659. Researcher ID (WOS): AAH-7905-2019. Author ID (Scopus): 57192874030. ORCID: 0000-0003-0843-6012.

Капуза Елена Анатольевна, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4430-1151. ORCID: 0000-0002-0761-2486.

ВКЛАД АВТОРОВ

Селютина Олеся Николаевна: разработка дизайна исследования, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи, перевод на английский язык, утверждение итогового текста статьи.

Лысенко Ирина Борисовна: разработка дизайна исследования, интерпретация и анализ данных, утверждение итогового текста статьи.

Гуськова Наиля Катифовна: систематизация и анализ полученных данных, редактирование статьи.

Новикова Инна Арнольдовна: систематизация и анализ полученных данных, редактирование статьи.
Златник Елена Юрьевна: интерпретация и анализ полученных данных, редактирование статьи.
Пушкарева Татьяна Федоровна: анализ данных, редактирование статьи.
Николаева Надежда Владимировна: интерпретация данных.
Камаева Инна Анатольевна: интерпретация данных.
Саманева Наталья Юрьевна: интерпретация и анализ данных.
Капуза Елена Анатольевна: редактирование статьи.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соблюдение прав пациентов
Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

ABOUT THE AUTHORS

Olesya N. Selyutina, Biologist, Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: selyutinalesya@yandex.ru. Author ID (Scopus): 57194276434. ORCID: 0000-0001-6762-0835.
Irina B. Lysenko, MD, Professor, Head of the Department of Hematology/Oncology, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-4457-3815.
Nailya K. Guskova, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4222-1579.
Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy General Director for Science, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-6496-9641.
Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Chief Researcher of Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603160432. ORCID: 0000-0002-1410-122X.
Tatyana F. Pushkareva, MD, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia).
Nadezhda V. Nikolaeva, MD, DSc, Hematologist, Department of Oncology/Hematology, Leading Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-7224-3106.
Inna A. Kamaeva, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3001-0675.
Natalya Yu. Samaneva, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Oncologist, Department of Oncology/Hematology, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-7905-2019. Author ID (Scopus): 57192874030. ORCID: 0000-0003-0843-6012.
Elena A. Kapuza, MD, Oncologist, Department of Oncology/Hematology, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0761-2486.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olesya N. Selyutina: development of research design, systematization and analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, translation into English, approval of the final version of the text of the manuscript.
Irina B. Lysenko: study conception, data interpretation and analysis, approval of the final version of the manuscript text.
Nailya K. Guskova: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Inna A. Novikova: data collection and analysis, editing of the manuscript.
Elena Yu. Zlatnik: data interpretation and analysis, editing of the manuscript.
Tatyana F. Pushkareva: data analysis, editing of the manuscript.
Nadezhda V. Nikolaeva: data interpretation.
Inna A. Kamaeva: data interpretation.
Natalya Yu. Samaneva: data interpretation and analysis.
Elena A. Kapuza: editing of the article.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Compliance with patient rights
The patients signed an informed consent to the publication of their data.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-43-55
УДК: 616-006.81-08:612.017.1:615.37

Для цитирования: *Михайлова И.Н., Стахеева М.Н., Шубина И.Ж., Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Зуков Р.А., Богдашин И.В., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.* Иммунная система вносит вклад в эффективность вакцинотерапии у больных метастатической меланомой. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 43–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-43-55

For citation: *Mikhaylova I.N., Stakheyeva M.N., Shubina I.Zh., Chkadua G.Z., Borunova A.A., Zukov R.A., Bogdashin I.V., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V.* The immune system contributes to the effectiveness of vaccine therapy in patients with metastatic melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 43–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-43-55

THE IMMUNE SYSTEM CONTRIBUTES TO THE EFFECTIVENESS OF VACCINE THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

I.N. Mikhaylova[1], M.N. Stakheyeva[2], I.Zh. Shubina[1], G.Z. Chkadua[1], A.A. Borunova[1], R.A. Zukov[3], I.V. Bogdashin[4], E.L. Choynzonov[2,5], N.V. Cherdyntseva[2,5,6]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia[1]
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: irmikhaylova@gmail.com[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia[2]
V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia[3]
1, P. Zeleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia[3]
Clinic of Immunopathology “Mira”, Omsk, Russia[4]
47-b, Kirova St., 644041, Omsk, Russia[4]
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia[5]
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia[5]
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia[6]
36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia[6]

Abstract

The aim of the study was to identify differences in the immune system parameters between metastatic melanoma patients who responded and did not respond to dendritic cell vaccination. **Material and Methods.** The study group included 20 patients with stage III–IV metastatic melanoma, who received vaccine therapy with dendritic cells (DC) in a prophylactic mode. The control groups included 13 patients who had symptoms of disease progression at the time of starting vaccine therapy, and 5 healthy donors. The DC-vaccine was prepared in the form of a suspension of the patient’s autologous dendritic cells loaded with tumor antigens *in vitro*. A single dose had 2 million dendritic cells in 1 ml of phosphate buffer solution, which was administered intradermally in the nearest site to the regional lymphatic collectors. The immune system status was assessed before starting vaccination. The immune system status was evaluated according to the indices of 25 peripheral blood cell populations using multicolor flow cytometry and integral characteristic in the form of the visual image generated by the visualization method of multidimensional data (NovoSpark, Canada). **Results.** The immune status in patients with metastatic melanoma at the start of DC-vaccination differed and was associated with the effectiveness of subsequent vaccine therapy. The response to vaccination was observed in patients whose immune system status was similar to that of healthy individuals. Low efficacy of DC-vaccine therapy was shown in patients whose immune system status corresponded to that of patients with disease progression. Alterations of the immune system in patients with metastatic melanoma were registered both at the level of individual immunological parameters and at the level of visualized integral characteristics. The integral characteristics of the immune system associated with the patient’s immunocompromised status can be considered as a criterion for stratification of patients with metastatic melanoma for the effective DC-vaccine therapy. **Conclusion.** The effectiveness of vaccine therapy with dendritic cells in patients with metastatic melanoma is associated with the immune system state before starting this therapy.

Key words: immune system, melanoma, vaccine therapy, dendritic cells, method for visualizing multidimensional data.

Михайлова Ирина Николаевна, irmikhaylova@gmail.com

ИММУННАЯ СИСТЕМА ВНОСИТ ВКЛАД В ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

И.Н. Михайлова[1], М.Н. Стахеева[2], И.Ж. Шубина[1], Г.З. Чкадуа[1], А.А. Борунова[1], Р.А. Зуков[3], И.В. Богдашин[4], Е.Л. Чойнзонов[2,5], Н.В. Чердынцева[2,5,6]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: irmikhaylova@gmail.com[1]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5[2]
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия[3]
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1[3]
Клиника иммунопатологии «Мира», г. Омск, Россия[4]
Россия, 644041, г. Омск, ул. Кирова, д. 47б[4]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[5]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[5]
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия[6]
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36[6]

Аннотация

Целью исследования явилось выявление различия состояния иммунной системы у больных метастатической меланомой с ответом на лечение или без него. **Материал и методы.** Основную группу исследования составили 20 больных метастатической меланомой III–IV стадии, получавших вакцинотерапию дендритными клетками в профилактическом режиме. Группами контроля стали 13 пациентов, имевших признаки прогрессирования на момент назначения вакцинотерапии, и 5 здоровых доноров. Применяемая вакцина представляла собой суспензию аутологичных дендритных клеток пациента, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro.* Разовая доза препарата составляла 2 млн дендритных клеток в 1 мл фосфатного буферного раствора, которая вводилась внутрикожно в непосредственной близости от регионарных лимфатических коллекторов. Состояние иммунной системы исследовали до начала вакцинотерапии. О состоянии иммунной системы судили по популяционной структуре клеток периферической крови, полученной методом многоцветной проточной цитометрии, и по визуальному образу, представляющему интегральную характеристику состояния исследуемой системы и полученному с использованием метода визуализации многомерных данных NovoSpark (Канада). **Результаты.** Состояние иммунной системы у больных метастатической меланомой на этапе назначения вакцинотерапии дендритными клетками различалось и было связано с эффективностью последующей вакцинотерапии. Пациенты, ответившие на вакцинотерапию, характеризовались показателями, близкими к таковым у здоровых лиц. Низкая эффективность терапии дендритными клетками характерна для больных, состояние иммунной системы которых совпадало с таковым у больных с прогрессирующим процессом заболевания. Различия в иммунной системе у больных метастатической меланомой проявлялись как на уровне отдельных иммунологических параметров, так и на уровне интегральной характеристики, отражаемой визуальным образом. Интегральная характеристика состояния иммунной системы, отражающая степень ее компрометированности, может служить критерием стратификации больных с метастатической меланомой для назначения эффективной вакцинотерапии на основе дендритных клеток. **Заключение.** Эффективность вакцинотерапии дендритными клетками у больных метастатической меланомой связана с состоянием иммунной системы до начала данного вида лечения.

Ключевые слова: иммунная система, меланома, вакцинотерапия, дендритные клетки, метод визуализации многомерных объектов.

Introduction

Melanoma is a type of skin cancer of neuroectodermal origin that develops from the pigment-producing cells known as melanocytes. Melanoma is considered to be an immunogenic tumor capable of eliciting an effective immune response against antigens associated with the tumor. The feasibility of inducing an immune response is associated with a relatively frequent spontaneous regression of the primary and metastatic disease [1].

The involvement of immunological mechanisms in the pathogenesis of melanoma suggests the feasibility of using various immunotherapeutic approaches. One of the immunotherapeutic strategies used to treat melanoma is the use of dendritic cell-based vaccines. The ability of dendritic cells to induce specific CD4+ and CD8+ T cells in cancer patients is confirmed by numerous in vivo experiments, as well as clinical trials [2, 3]. Several vaccine trials have demonstrated clinical efficacy in patients with advanced melanoma, but overall efficacy remains low [1]. An increase in the effectiveness of immunotherapy can be facilitated by the identification of patient stratification criteria that predict the expected result of the response to this type of treatment.

R. Dronka et al. [4] suggested that the state of the immune system is a significant factor determining the effectiveness of immunotherapy in patients with melanoma. Based on clinical and experimental data that included 52 indicators of systemic immunity (29 cytokines and 23 cell populations), the authors showed that the complex and dynamic interaction between the tumor and the immune system of melanoma patients consists of alternating the phase of tumor rejection by the immune system and inhibition of the immune response by the tumor. The authors believe that vaccine therapy will be effective when administered in the phase when the immune system realizes its antitumor potential [4–6].

We have previously shown that the immune system contributes to the clinical course of malignant neoplasms and the effectiveness of antitumor treatment [7]. We substantiated an original approach for assessing the integral state of the immune system in the form of a visual image obtained on the basis of visualization of multidimensional data characterizing different parts of immunity (NovoSpark), and showed the significance of the integral characteristic for predicting the clinical course of malignant tumors [8].

The aim of the study was to identify the differences in the immune system status between melanoma patients who responded to dendritic cell-based vaccine therapy and patients who did not respond to this therapy

Material and Methods

The study included 33 patients with stage III–IV metastatic melanoma, who received standard systemic drug treatment (chemotherapy/chemoimmunotherapy). The study group consisted of 20 patients who had no evidence of disease progression. They received vaccine therapy with autologous dendritic cells in a prophylactic mode. Patients in this group had a satisfactory general condition (0–2 according to the ECOG/WHO scale); adequate blood counts and biochemical parameters reflecting the normal functioning of organs and systems; had no need for systemic glucocorticosteroids, had no other malignant neoplasms. Clinical and morphological parameters of patients of the study group are presented in Table 1.

The control group consisted of 13 patients who had signs of progression at the time of starting vaccine therapy. They received vaccine therapy with dendritic cells in a therapeutic regimen. Clinical and morphological parameters of the control group are presented in Table 2. The study also included 5 healthy

Table 1/Таблица 1

Characteristics of patients in the prophylactic group (AJCC 2002)

Характеристика пациентов профилактической группы (AJCC 2002)

Characteristics/Характеристики			Number/Количество
Number of patients (estimated)/Количество пациентов (оценено)			20
Gender/Пол			
Male/Муж			11
Female/Жен			9
Age(years)/Возраст, годы			28–76
Tumor location/Локализация первичной опухоли			
Trunk/Туловище			7
Extremities/Конечности			10
Head and neck/Голова и шея			2
Without identified primary tumor/Без выявленного первичного очага			1
Stage of the disease at the time of vaccination/ Стадия заболевания на момент вакцинотерапии	III	B	4
		C	7
		III_{Tx}	2
	IV	M1a	6
		M1b	1
		M1c	0

Table 2/Таблица 2

Characteristics of patients in the therapeutic group (AJCC 2002)
Характеристика пациентов терапевтической группы (AJCC 2002)

Characteristics/Признак			Number/Количество (n=13)
Gender/Пол			
Male/Муж			6
Female/Жен			7
Age, years/Возраст, годы			32–59
Disease stage/ Стадия заболевания	III	B	0
		C	0
	IV	M1a	2
		M1b	4
		M1c	7
Prior therapy for metastatic melanoma/ Предшествующая терапия по поводу метастатической меланомы	CT		13
	IT		9
	>1 line of drug therapy/>1 линии лекарственной терапии		13
	Did not receive drug treatment/Не получали лекарственного лечения		0
	More than 1 surgery/Более 1 операции		13

Note: CT − chemotherapy; IT – immunotherapy.

Примечание: ХТ − химиотерапия; ИТ – иммунотерапия.

Table 3/Таблица 3

The studied immunological parameters
Изучаемые иммунологические показателели

Population/Популяция	Population characteristics/Характеристика популяции
CD3+cells	Mature T-lymphocytes/Зрелые Т-лимфоциты
CD4+cells	Mature T-helpers/Зрелые Т-хелперы
CD8+cells	Mature cytotoxic T-lymphocytes/Зрелые цитотоксические Т-лимфоциты
CD4+/CD8+ratio	Immunoregulatory index/Иммунорегуляторный индекс
CD4+CD8+ cells	Minor subpopulation of activated T-lymphocytes, with a double positive phenotype/ Минорная субпопуляция активированных Т-лимфоцитов, с двойным позитивным фенотипом
CD3+CD4+ cells	T-helpers/Т-хелперы
CD3+CD8+ cells	Cytotoxic T-lymphocytes/Цитотоксические Т-лимфоциты
CD3-CD8+ cells	Subpopulation of natural killers/Субпопуляция натуральных киллеров
CD8+Perforin+ cells	Subpopulation of effector T-lymphocytes containing perforin lytic granules in their cytoplasm/ Субпопуляция эффекторных Т-лимфоцитов, содержащих в своей цитоплазме литические гранулы перфорина
CD8 active cells	The proportion of functionally active effectors in the structure of CD8+ cells/ Доля функционально активных эффекторов в структуре CD8+ клеток
CD16+ cells	Total population of natural killer cells/Общая популяция натуральных киллерных клеток
CD16+Perforin+ cells	Subpopulation of natural killer cells containing perforin lytic granules in their cytoplasm/ Субпопуляция натуральных киллерных клеток, содержащих в своей цитоплазме литические гранулы перфорина
CD16 active cells	The proportion of functionally active effectors in the structure of natural killer cells/Доля функционально активных эффекторов в структуре натуральных киллерных клеток
CD8+CD16+ cells	Natural killer cells, natural killer T-lymphocytes/ Натуральные киллерные клетки, натуральные киллерные Т-лимфоциты
CD3+CD16+CD56+ cells	Natural killer T lymphocytes/Натуральные киллерные Т-лимфоциты
CD3-CD16+CD56+ cells	Natural killer cells/Натуральные киллерные клетки
CD3-CD19+ cells	B-lymphocytes/B-лимфоциты
CD25+ cells	Activated cells/Активированные клетки
CD4+CD25+ cells	Activated helper T lymphocytes/Активированные хелперные Т-лимфоциты
HLA-DR+ cells	Activated cells/Активированные клетки
CD3+DR+ cells	Activated T-lymphocytes/Активированные Т-лимфоциты
CD28+ cells	Lymphocytes capable of interacting with antigen-presenting cells/ Лимфоциты, способные к взаимодействию с антиген-презентирующими клетками
CD8+CD28+ cells	Naive T-lymphocytes/Наивные Т-лимфоциты
CD11b+ cells	Effector lymphocytes/Эффекторные лимфоциты
CD8+CD11b+ cells	Effector T-lymphocytes/Эффекторные Т-лимфоциты
Perforin+ cells	Cells containing perforin lytic granules in their cytoplasm/ Клетки, содержащие в своей цитоплазме литические гранулы перфорина

donors. All patients signed a written informed consent before participating in the study.

Vaccine therapy was carried out as part of a phase I clinical trial with an assessment of the safety and efficacy of a dendritic vaccine within the framework of the Protocols approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, in the Department of Tumor Biotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in compliance with GCP (Good clinical practice) standards (permission dated 08/06/2008 No. 371 and 06/21/2010 No. 286 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation).

The vaccine used is a suspension of the patient's autologous dendritic cells loaded with tumor antigens in vitro and reintroduced back to the patient. The vaccine for each patient participating in the study was prepared individually according to a general formalized protocol [9]. A single dose of the drug was 2 million dendritic cells in 1 ml of phosphate buffer solution, which was administered intradermally in close proximity to regional lymphatic collectors (shoulders, scapular region, thighs and abdomen).

Assessment of the status of the immune system

The immunological study was a multicolor phenotyping of peripheral blood cells by flow cytometry using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD25, CD28, CD11b, HLA-DR, and Perforin molecules. The studied molecular markers made it possible to identify 25 populations among circulating peripheral blood cells that differed in phenotypic and functional characteristics (parameters are presented in Table 3). The immunoregulatory index was calculated as CD4+/CD8+ ratio. Quantitative cytometric analysis was performed using a FACSCalibur flow cytometer (BDBiosciences, USA). At least 5000 events in the gate of CD45+/CD14- lymphocytes were accumulated and analyzed in each sample. The number of cells with the CD45+/CD14- phenotype was at least 95–97 %. Dot plot analysis was used, the relative number of positive cells (%) was taken into account. Appropriate isotype controls were used to discriminate against non-specific binding. Immunological parameters were assessed prior to treatment.

Method for visualizing multidimensional data

In our study, the status of the immune system, characterized by the phenotypic features of peripheral blood cells (n=26), was considered in each individual as a multidimensional dimension. For this, NovoSpark Corporation (Canada), the multidimensional data visualization method, was used. Visualization of a biosystem status, as a whole, involves displaying the totality of all parameters describing the state of the system in one "integral" image [10]. This method of visualization of multidimensional objects and processes is based on the isometry of two spaces, where objects of one space (data space) are considered originals, while another space objects play the role of images. The basis for identifying similarities or differences in the original data is the visual proximity of the images corresponding to these data, expressed in the Mahalanobis distance [8].

Fig. 1 shows an example of the presentation of three different cases, each of which is characterized by a certain set of immunological parameters (table at the bottom of the figure) and their corresponding visual image. Due to differences in immunological parameters, visual images have a different shape and location in multidimensional space. By entering 26 studied immunological parameters of each patient into the table of the NovoSpark Visualizer software,

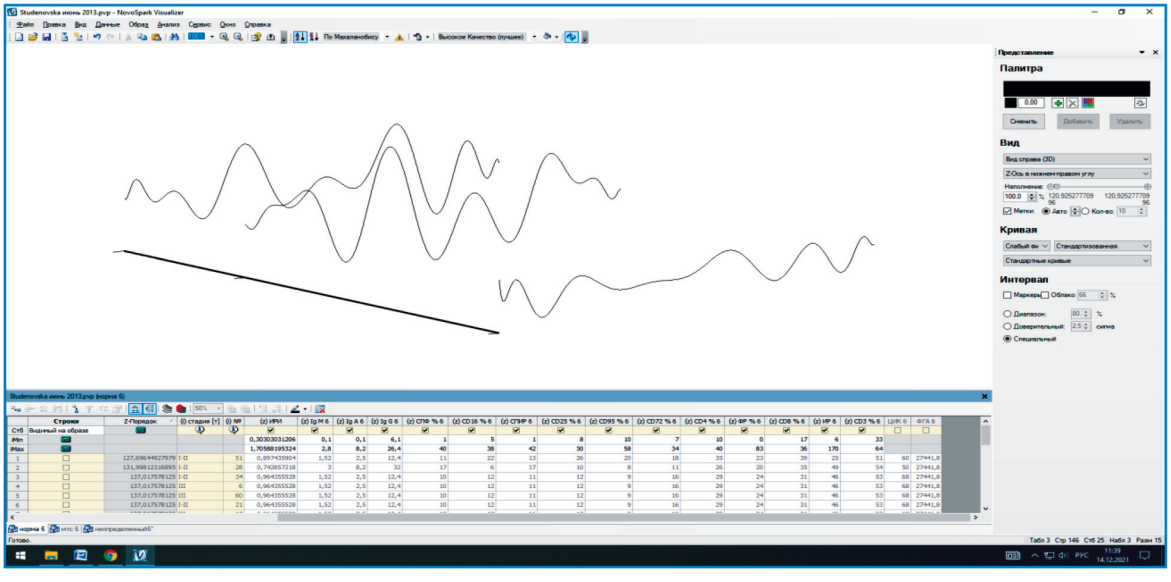


Fig. 1. An example of presenting the immune system status as a visual image using the NovoSpark Vizualizer software
Рис. 1. Пример представления состояния иммунной системы в виде визуального образа при использовании программы NovoSpark Vizualizer

we obtained individual curves having their own shape and position in the multidimensional data space, which are characteristics of the state of the immune system of each patient.

Statistical analysis was carried out using the standard Statistica 10 software package. To assess the significance of sample differences, the nonparametric Mann-Whitney test was used. P-values below 0.05 were considered statistically significant, and P-values below 0.1 were used as a statistical trend. To classify and describe the status of the immune system in patients with metastatic melanoma with different responses to vaccine therapy, the method of discriminant analysis was used. The statistical significance of the discriminatory power of the discriminant function was assessed using the value of Wilks' lambda [11].

Results

Survival rates in patients with melanoma who received prophylactic vaccine therapy

Vaccine therapy was carried out between 2005 and 2009. The follow-up time exceeded 156 months from the beginning of the study. The group of metastatic melanoma patients who received prophylactic vaccine therapy was heterogeneous in terms of the overall and disease-free survival rates. Of 20 melanoma patients, 13 showed no signs of disease progression during the entire follow-up period, all of them were alive at the time of the last examination. The relapse-free survival rates in the remaining 7 patients were significantly lower: median relapse-free and overall survival rates were 18 and 33 months, respectively (Fig. 2, 3, $p<0.001$ and $p=0.006$ for relapse-free and overall survival, respectively). The identified differences in survival were the basis for characterizing patients with long-term survival as responders to vaccine therapy, and patients with a short period of overall and disease-free survival as non-responders to this therapy.

State of the immune system in melanoma patients with different response to dendritic cell vaccine

The study revealed significant differences in the immunological parameters in patients who received prophylactic dendritic cell-based vaccine therapy (Table 4). Patients who responded to vaccine therapy had higher levels of CD3+, CD4+, CD3+4+, CD4+25+ lymphocytes, as well as higher levels of CD4/CD8 immunoregulatory index ($p<0.05$). However, populations of specialized cytotoxic lymphocytes, such as CD8+, CD3-8+, and PF+ (perforin secreting cells) were numerically smaller in responders than in non-responders at the level of statistical trend ($p<0.1$).

Visualization of the state of the immune system in metastatic melanoma patients with different responses to vaccine therapy

Visualization of the immune system state as a multidimensional observation makes it possible to demonstrate a qualitative difference in the immunological status in cancer patients [7, 12–14]. It is important that this methodological approach allows identification of immunological parameters that are statistically significant for discrimination of the immune system state in groups with various clinical manifestations.

Initially, when imaging the immune system in patients with metastatic melanoma, we used the entire range of studied immunological parameters. As can be seen in Fig. 4, visual images characterizing the immune system state in patients with and without response to vaccine therapy are located in overlaping regions of the space of multidimensional features.

Using the method of removing variables [12], we obtained the location of images of the immune system state of patients from the compared groups in different (non-overlapping) regions of the space of multidimensional features (Fig. 5). Therefore, despite the presence of common mechanisms for the involvement of the immune system in response to the presence of a tumor, there are marked differences in the immune system state in patients with or without response to dendritic cell-based vaccine therapy.

Discriminant model of the immune system status in patients with metastatic melanoma with different efficacy of dendritic cell vaccine therapy

For a formal description of the identified types of the immune system state, immunological parameters, the inclusion of which in the model provided a visual separation of the images of the immune system in patients with different responses to vaccine therapy, were used

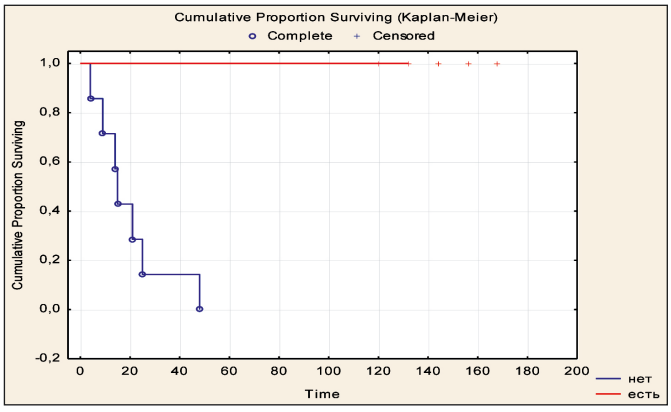


Fig. 2. Relapse-free survival in patients with metastatic melanoma who received prophylactic vaccine therapy in relation to the effectiveness of treatment.
Note: blue color – patients who did not respond to vaccine therapy, red color – patients who responded to vaccine therapy
Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у больных метастатической меланомой, получавших вакцинотерапию в профилактическом режиме, в зависимости от эффективности лечения.
Примечание: голубой цвет – пациенты, не ответившие на вакцинотерапию, красный цвет – пациенты, ответившие на вакцинотерапию

Table 4/Таблица 4

Immunological parameters in patients with melanoma associated with the response to vaccine therapy, Me (LQu–UpQu)

Иммунологические показатели у больных меланомой в зависимости от ответа на вакцинотерапию, Me (LQu–UpQu)

Immunological parameters/ Показатели	Patients who responded to vaccine therapy/ Пациенты, ответившие на вакцинотерапию	Patients who did not respond to vaccine therapy/ Пациенты без ответа на вакцинотерапию
CD3, %	**73.30 (68.90–77.40)**	**59.95 (54.80–67.90)****
CD4, %	**42.20 (35.40–45.90)**	**34.80 (28.20–37.50)****
CD8, %	**32.90 (28.90–36.80)**	**38.60 (33.30–45.50)***
CD4/CD8	**1.30 (1.10–1.40)**	**0.80 (0.70–0.90)***
CD16, %	27.00 (22.80–30.20)	31.20 (18.90–36.60)
CD3-19+, %	6.90 (5.40–9.70)	9.20 (5.90–15.60)
CD3+4+, %	**42.20 (35.40–45.50)**	**34.55 (28.20–36.40)****
CD3+8+, %	25.60 (24.00 – 29.00)	25.65 (17.80–30.10)
CD3-8+, %	**6.60 (5.00–7.50)**	**12.75 (5.20–18.00)***
CD4+8+, %	3.20 (1.70–3.70)	4.90 (1.90–6.30)
CD8+16+, %	8.60 (7.00–9.70)	10.90 (4.40–20.10)
CD3+16+56+, %	6.40 (4.20–8.90	5.15 (2.60–12.30)
CD3-16+56+, %	20.60 (16.30–22.20)	21.25 (16.70–26.60)
CD25+, %	19.20 (14.40–26.30)	13.70 (9.20–22.10)
CD4+25+, %	**9.40 (9.00–13.90)**	**6.95 (5.10–8.10)****
HLA-DR+, %	16.00 (10.20–17.10)	18.75 (10.30–36.90)
CD3+DR+, %	7.20 (6.20–9.40)	7.30 (3.10–18.10)
CD28+, %	41.10 (35.10–48.80)	43.60 (42.30–57.70)
CD8+CD28+, %	17.50 (14.30 ± 20.50)	16.95 (10.80–30.00)
CD11b+, %	51.30 (31.00–62.00)	35.75 (30.20–49.60)
CD8+11b+, %	12.10 (7.4–17.50)	8.95 (6.40–21.40)
PF+, %	**27.60 (24.70–32.00)**	**36.45 (30.00–42.50)***
CD8+PF+, %	12.30 (10.70–15.10)	13.35 (9.2–20.50)
CD16+PF+, %	18.00 (15.700–23.30)	24.05 (18.30–30.60)
CD8active, %	40.30 (39.10–44.20)	39.65 (23.10–47.60)
CD16active, %	65.80 (60.20–78.90)	78.45 (55.60–93.10)

Note: * – statistical trends (p<0.1); ** – statistical differences (p<0.05).

Примечание: * – статистические различия p<0,1; ** – различия статистически значимы (p<0,05).

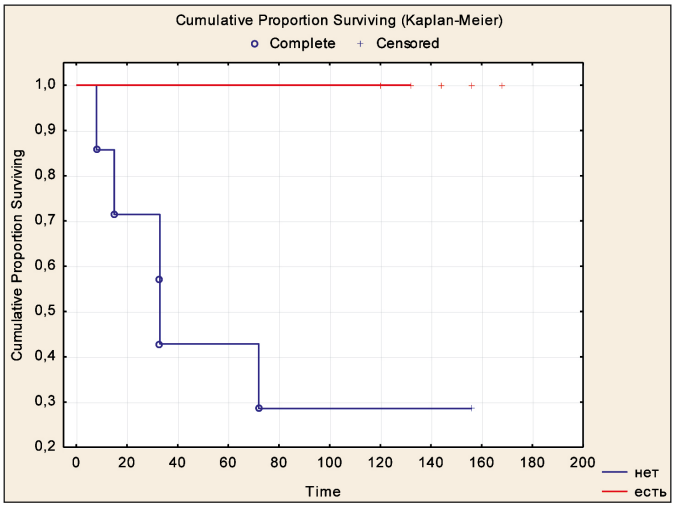


Fig. 3. Overall survival in patients with metastatic melanoma who received prophylactic vaccine therapy in relation to the effectiveness of treatment. Note: blue color – patients who did not respond to vaccine therapy, red color – patients who responded to vaccine therapy

Рис. 3. Общая выживаемость у больных метастатической меланомой, получавших вакцинотерапию в профилактическом режиме, в зависимости от эффективности лечения. Примечание: голубой цвет – пациенты, не ответившие на вакцинотерапию, красный цвет – пациенты, ответившие на вакцинотерапию

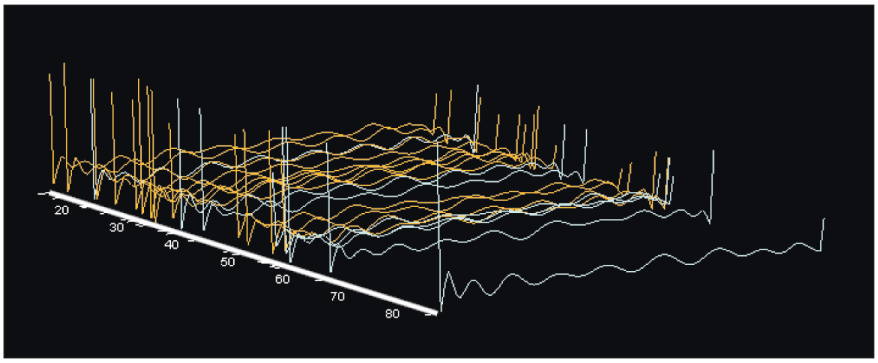


Fig. 4. Location of visual images representing the immune system state in patients with advanced melanoma without selection of significant variables. Note: Immune system images are shown in orange in melanoma patients who responded to vaccine therapy, in blue – in patients who did not respond to vaccine therapy

Рис. 4. Расположение визуальных образов, отражающих состояние иммунной системы у больных метастатической меланомой без отбора значимых переменных. Примечание: оранжевым цветом представлены образы иммунной системы у больных меланомой, ответивших на вакцинотерапию, голубым цветом – у пациентов без ответа на вакцинотерапию

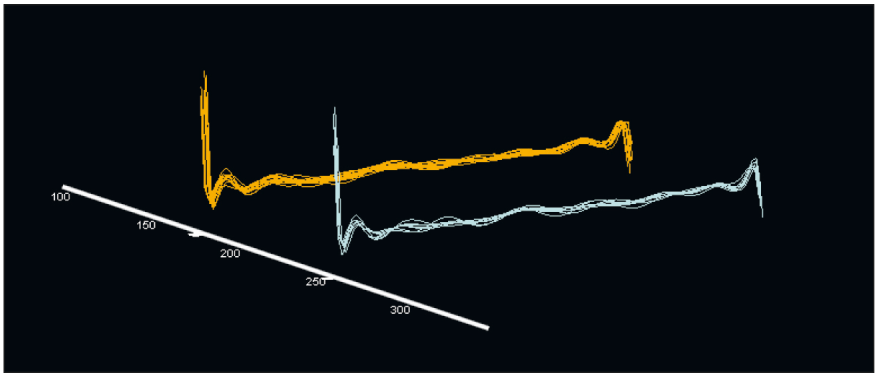


Fig. 5. The location of visual images reprsenting the immune system state in patients with advanced melanoma after the selection of significant variables. Note: Immune system images are shown in orange in melanoma patients who responded to vaccine therapy, in blue – in patients who did not respond to vaccine therapy

Рис. 5. Расположение визуальных образов, отражающих состояние иммунной системы у больных метастатической меланомой после отбора значимых переменных. Примечание: оранжевым цветом представлены образы иммунной системы у больных меланомой, ответивших на вакцинотерапию, голубым цветом – у пациентов без ответа на вакцинотерапию

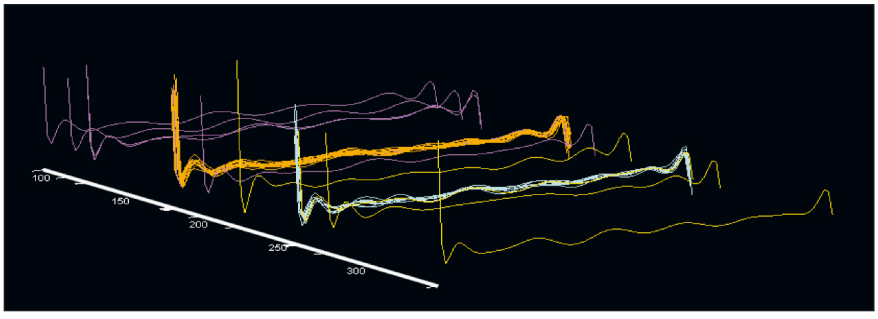


Fig. 6. Visualization of the immune system status in patients who responded (orange) and did not respond (blue) to vaccine therapy in relation to visual images of the immune system in healthy individuals (violet) and in patients with advanced melanoma (green)

Рис. 6. Визуализация состояния иммунной системы у пациентов, ответивших (оранжевый цвет) и не ответивших (голубой цвет) на вакцинотерапию, относительно визуальных образов иммунной системы у здоровых лиц (фиолетовый цвет) и у больных меланомой в состоянии прогрессирования (зеленый цвет)

as variables for the classification discriminant functions. The type of classification functions is shown in Table 5. Wilks' lambda was 0,022 (χ^2=43,79, p=0,001).

Variables excluded from the parameters when achieving visual separation of the immune system images in patients, depending on the response to vaccine therapy during the discrimination procedure, were the following immunological parameters: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD8+, CD8+Perforin+, CD16+Perforin+ , CD8activ, CD16activ peripheral blood cells.

Table 5/Таблица 5

Immunological parameters and their corresponding coefficients included in the classification discriminant functions of the immune system status in patients with advanced melanoma in relation to the effectiveness of vaccine therapy

Иммунологические показатели и соответствующие им коэффициенты, входящие в классификационные дискриминантные функции состояния иммунной системы у больных с распространенной меланомой в зависимости от эффективности вакцинотерапии

	Response to vaccine therapy/ Ответ на вакцинотерапию	No response to vaccine therapy/ Отсутствие ответа на вакцинотерапию
Parameters/Параметры	-808.168	-1051.58
CD3	11.867	14.11
CD4	4.015	3.51
CD8	18.682	28.45
ИРИ	95.549	114.66
CD16	8.093	-8.27
CD3-CD19+	-50.199	-62.10
CD4+CD8+	-8.355	-9.18
CD8+CD16+	-0.963	7.01
CD3+CD16+CD56+	-20.207	-13.96
CD3-CD16+CD56+	-2.223	11.49
CD25+	1.232	4.71
CD4+CD25+	-10.346	-22.19
HLA-DR+	57.587	65.53
CD3+DR+	-48.709	-49.62
CD28+	-6.815	-10.79
CD8+CD28+	9.543	11.17
CD11b+	-4.071	-6.62
CD8+CD11b+	1.759	-2.37
Perforin+	8.205	12.48

Comparison of the immune system state in melanoma patients with the health status of individuals and in patients with disease progression

We conducted a comparative analysis of the immune system state in melanoma patients with different responses to vaccine therapy with the immune system state in healthy individuals with no history of malignant neoplasms, and in patients with metastatic melanoma who had signs of disease progression at the time of vaccination appointment and receiving vaccine therapy.

Imaging of the immune system state showed that visual images in patients who responded to vaccine therapy were located in the area of the immune system state in healthy individuals, while in patients who did not respond to treatment, the location of the images coincided with the area in melanoma patients who had disease progression before starting vaccine therapy (Fig. 6).

The classification discriminant function characterizing the immune system status in patients who responded to vaccine therapy was applicable in 100 % of cases to describing the status of healthy individuals, and the function describing the health status in patients who did not respond to vaccine therapy classified patients with manifested metastasis in 80 % of cases.

Discussion

Melanoma is an immunogenic tumor, for which an immune response to tumor-specific antigens has been found [15]. A number of studies have shown the correlation of various parameters characterizing the immune response, both with the parameters of tumor progression and with overall and relapse-free survival in patients with melanoma [16, 17], on the basis of which a number of authors make a conclusion about the significance of immunological mechanisms in the pathogenesis of this disease [16–19].

It is quite obvious that the effectiveness of melanoma immunotherapy is closely related to the functional state of the immune system. Thus, in a study by T. García-Salum et al. (2018), which included 28 patients with advanced melanoma who received vaccine therapy with dendritic cells loaded with antigens from lysed melanoma cells, significant differences in the immunological parameters between patients who responded or did not respond to treatment were found [20]. It is assumed that in malignant neoplasms, effective immunotherapy and, in particular, dendritic cell-based vaccine therapy, is hindered by compromising the functional status of the immune system by the present tumor [21].

S.M. Lluesma et al. (2018) showed that if the immune system was competent against tumors, including melanoma, then this status positively

affected the therapeutic efficacy of dendritic cell-based vaccines [3]. Therefore, the compromise of the immune system under the influence of a tumor can be a significant obstacle to successful immunotherapy [3]. The compromise may be associated with the induction of immunosuppression by the tumor [21], inhibition of cytotoxic mechanisms against tumor cells, blocking the recognition of tumor antigens, and other effects associated with the escape of the tumor from an effective immune response [3, 22–26].

The study revealed statistically significant phenotypic differences in peripheral blood cells in patients with melanoma, depending on the effectiveness of vaccine therapy with dendritic cells. In patients with a response to vaccine therapy, the number of CD3+ T-lymphocytes as the main effectors of cellular cytotoxicity before treatment was higher than in patients without a response to therapy (72.61 ± 2.14% and 61.04 ± 2.62%, respectively, $p<0.050$). Paradoxically, the level of cytotoxic T-lymphocytes (CD8+ lymphocytes) and cells producing perforin, an effector molecule of cellular cytotoxicity (PF+ cells), was lower in melanoma patients who responded to vaccine therapy than in non-responders at the level of statistical trend. The revealed phenomenon suggests the induction of antitumor cytotoxic clones of lymphocytes in the process of vaccine therapy. The activation or the presence of these populations before treatment are unfavorable signs indicating the potential induction of T-regulatory cells during dendritic cell vaccination, which, in turn, leads to blocking of the Th1 immune response [27].

Despite the fact that the significance of antitumor defense mechanisms distorted by the presence of a tumor is actively discussed in the literature, there are very few reports regarding the exact parameters reflecting the fact that the immune system is compromised. R. Dronca et al. have shown that the immune system responds to the presence of metastatic melanoma systemically, which is reflected in the synchronized changes in a large number of immunological parameters, including the level of cytokines, chemokines, and lymphocyte subpopulations in peripheral blood [4]. This is consistent with our results when we used the method of visualizing the immune system state as an integrated unite, allowing reflection of systemic relationships that determine a single strategy for the response of the immune system. This approach showed differences in the immune system state in cancer patients with different risks of progression and substantiated the feasibility of using the integral characteristic of the immune system as a prognostic criterion [7, 14, 28]. The method of visualization of the immune system state in patients with melanoma showed differences depending on the response to vaccine therapy (Fig. 5). Among the immunological parameters excluded from the classification discriminant equations obtained from visualization, there were parameters, such as the number of cytotoxic lymphocytes (CD8+ cells) and perforin-producing lymphocytes (PF+ cells). In other words, these populations are not important for discrimination of the immune system state as a significant factor for effective vaccine therapy, but are probably associated with the presence of a tumor.

The response to vaccination was observed in patients whose immune system state was similar to that of healthy individuals. Visual images of the immune system in patients with advanced melanoma matched those in patients who did not respond to vaccine therapy (Fig. 6). Since there was no compromise of the immune system in relation to the tumor in healthy individuals, while in patients with tumor progression it was expressed to the maximum extent, the results obtained confirmed the conclusion made by S.M. Lluesma et al. (2018) in [3], that the lack of response to DC-vaccine therapy was explained by disorders of the immune system. The classification discriminant functions obtained in our study act as those missing characteristics of immunocompetence or immunocompromise in patients with melanoma, which are mentioned by T. Whiteside [21]. Their use will allow assessment of the immune state, on the basis of which dendritic cell vaccine therapy is indicated or not indicated in patients with melanoma.

Conclusion

The immune system state in patients with metastatic melanoma at the stage of dendritic cell-based vaccine therapy appointment is represented by different types. It was revealed that the type of the immune system state is associated with the effectiveness of subsequent vaccine therapy. The response to vaccine therapy was observed in patients whose immune state is close to that of healthy individuals. The low efficacy of dendritic cell therapy is typical for patients whose immune system state is similar to that of patients with progressive disease. Differences in the immune system in patients with metastatic melanoma are manifested both at the level of individual immunological parameters and at the level of an integral characteristic reflected visually. An integral characteristic of the immune system state, reflecting the degree of its compromise, can be a criterion for stratifying patients with metastatic melanoma for administering effective dendritic cells-based vaccine therapy.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Maurer D.M., Butterfield L.H., Vujanovic L.* Melanoma vaccines: clinical status and immune endpoints. Melanoma Res. 2019; 29(2): 109–18. doi: 10.1097/CMR.0000000000000535.

2. *Erhart F., Buchroithner J., Reitermaier R., Fischhuber K., Klingenbrunner S., Sloma I., Hibsh D., Kozol R., Efroni S., Ricken G., Wöhrer A., Haberler C., Hainfellner J., Krumpl G., Felzmann T., Dohnal A.M., Marosi C., Visus C.* Immunological analysis of phase II glioblastoma dendritic cell vaccine (Audencel) trial: immune system characteristics influence outcome and Audencel up-regulates Th1-related immunovariables. Acta Neuropathol Commun. 2018; 6(1): 135. doi: 10.1186/s40478-018-0621-2.

3. *Lluesma S.M., Graciotti M., Chiang C.L., Kandalaft L.E.* Does the Immunocompetent Status of Cancer Patients Have an Impact on Thera-

peutic DC Vaccination Strategies? Vaccines. 2018; 6(4): 79. doi:10.3390/vaccines6040079.

4. *Dronca R.S., Leontovich A.A., Nevala W.K., Markovic S.N.* Personalized therapy for metastatic melanoma: could timing be everything? Future Oncol. 2012; 8(11): 1401–6. doi: 10.2217/fon.12.126.

5. *Holtan S.G., Dronca R.S., Nevala W.K., Porrata L.F., Mansfield A.S., Block M.S., Leontovich A.A., Grotz T.E., Turner J.D., Frisch H.P., Markovic S.N.* The dynamic human immune response to cancer: it might just be rocket science. Immunotherapy. 2011; 3(9): 1021–4. doi: 10.2217/imt.11.109.

6. *Leontovich A.A., Dronca R.S., Suman V.J., Ashdown M.L., Nevala W.K., Thompson M.A., Robinson A., Kottschade L.A., Kaur J.S., McWilliams R.R., Ivanov L.V., Croghan G.A., Markovic S.N.* Fluctuation of systemic immunity in melanoma and implications for timing of therapy. Front Biosci (Elite Ed). 2012; 4(3): 958–75. doi: 10.2741/E433.

7. *Stakheyeva M., Riabov V., Mitrofanova I., Litviakov N., Choynzonov E., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J.* Role of the Immune Component of Tumor Microenvironment in the Efficiency of Cancer Treatment: Perspectives for the Personalized Therapy. Curr Pharm Des. 2017; 23(32): 4807–26. doi: 10.2174/1381612823666170714161703.

8. *Eldenzon D., Shamroni D., Volovodenko V.* Method and system for multidimensional data visualization. Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2013. 45 p.

9. *Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А., Тамаева З.Э., Огородникова Е.В., Жордания К.И., Кадагидзе З.Г., Барышников А.Ю.* Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. Российский биотерапевтический журнал. 2002; 1(3): 56–9. [*Chkadua G.Z., Zabotina T.N., Burkova A.A., Tamayeva Z.E., Ogorodnikova Ye.V., Zhordania K.I., Kadagidze Z.G., Baryshnikov A.Yu.* Adaptation of a technique for culturing human dendritic cells from peripheral blood monocytes for clinical use. Russian Biotherapeutic Journal. 2002; 1(3): 56–9. (in Russian)].

10. *Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю., Стромов Г.Г., Фокин В.А.* Оптимизация интегральных оценок состояния биосистем с использованием параллельных вычислений. Компьютерные исследования и моделирование. 2011; 3(1): 93−9. [*Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu., Stromov G.G., Fokin V.A.* Optimization of integral estimates of the state of biosystems using parallel computing. Computer research and modeling. 2011; 3(1): 93−9. (in Russian)].

11. *Ким Дж.О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р., Енюков И.С.* Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М., 1989. [*Kim Dzh.O., M'yuller CH.U., Klekka U.R., Yenyukov I.S.* Factor, Discriminant, and Cluster Analysis Finansy i Statistika. Moscow, 1989. (in Russian)].

12. *Стахеева М.Н., Серых А.П., Карась С.И., Перина Е.А.* Комплекс информативных иммунологических показателей для прогноза прогрессирования рака молочной железы. Бюллетень сибирской медицины. 2015; 14(3): 30–4. [*Stakheyeva M.N., Serykh A.P., Karas S.I., Perina E.A.* The complex of informative immunological parameters for breast cancer outcome prognosis. Bulletin of Siberian Medicine. 2015; 14(3): 30–4. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2015-3-30-34.

13. *Stakheyeva M., Eidenzon D., Cherdyntseva N., Slonimskaya E., Cherdyntsev E.* Multidimensional visualization for the immune system state presentation in breast cancer patients. 5th International Scientific Conference on New Operational Technologies (NEWOT). 2015; Tomsk, 2015. doi: 10.1063/1.4936066.

14. *Стахеева М.Н., Эйдезон Д., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Кухарев Я.В., Гарбуков Е.Ю.* Способ прогнозирования гематогенного метастазирования у больных раком молочной железы при проведении противоопухолевого лечения. Патент РФ № 2436099. Заявл. 15.07.2010; Опубл. 10.12.2011. [*Stakheeva M.N., Eideson D., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V., Kukharev Ya.V., Garbukov E.Yu.* Method for predicting hematogenous metastasis in patients with breast cancer during antitumor treatment based on estimation of immune system state. The patent of the Russian Federation No 2436099. 10.12. 2011. (in Russian)].

15. *Umansky V., Sevko A.* Melanoma-induced immunosuppression and its neutralization. Semin Cancer Biol. 2012; 22(4): 319–26. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.003.

16. *Akiyama Y., Kiyohara Y., Yoshikawa S., Otsuka M., Kondou R., Nonomura C., Miyata H., Iizuka A., Ashizawa T., Ohshima K., Urakami K., Nagashima T., Kusuhara M., Sugino T., Yamaguchi K.* Immune response-associated gene profiling in Japanese melanoma patients using multi-omics analysis. Oncol Rep. 2018; 39(3): 1125–31. doi: 10.3892/or.2017.6173.

17. *Greenplate A.R., McClanahan D.D., Oberholtzer B.K., Doxie D.B., Roe C.E., Diggins K.E., Leelatian N., Rasmussen M.L., Kelley M.C., Gama V., Siska P.J., Rathmell J.C., Ferrell P.B., Johnson D.B., Irish J.M.* Computational Immune Monitoring Reveals Abnormal Double-Negative T Cells Present across Human Tumor Types. Cancer Immunol Res. 2019; 7(1): 86–99. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0692.

18. *Mahmoud F., Shields B., Makhoul I., Avaritt N., Wong H.K., Hutchins L.F., Shalin S., Tackett A.J.* Immune surveillance in melanoma: From immune attack to melanoma escape and even counterattack. Cancer Biol Ther. 2017; 18(7): 451–69. doi: 10.1080/15384047.2017.1323596.

19. *Nachmany I., Bogoch Y., Friedlander-Malik G., Amar O., Bondar E., Zohar N., Hantisteanu S., Fainaru O., Lubezky N., Klausner J.M., Pencovich N.* The transcriptional profile of circulating myeloid derived suppressor cells correlates with tumor development and progression in mouse. Genes Immun. 2019; 20(7): 589–98. doi: 10.1038/s41435-019-0062-3.

20. *García-Salum T., Villablanca A., Matthäus F., Tittarelli A., Baeza M., Pereda C., Gleisner M.A., González F.E., López M.N., Hoheisel J.D., Norgauer J., Gebicke-Haerter P.J., Salazar-Onfray F.* Molecular signatures associated with tumor-specific immune response in melanoma patients treated with dendritic cell-based immunotherapy. Oncotarget. 2018; 9(24): 17014–27. doi: 10.18632/oncotarget.24795.

21. *Whiteside T.L., Mandapathil M., Szczepanski M., Szajnik M.* Mechanisms of tumor escape from the immune system: adenosine-producing Treg, exosomes and tumor-associated TLRs. Bull Cancer. 2011; 98(2): 25–31. doi: 10.1684/bdc.2010.1294.

22. *Ostrand-Rosenberg S.* Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. Curr Opin Genet Dev. 2008; 18(1): 11–8. doi: 10.1016/j.gde.2007.12.007.

23. *Kusmartsev S., Gabrilovich D.I.* Effect of tumor-derived cytokines and growth factors on differentiation and immune suppressive features of myeloid cells in cancer. Cancer Metastasis Rev. 2006; 25(3): 323–31. doi: 10.1007/s10555-006-9002-6.

24. *Burke S., Lakshmikanth T., Colucci F., Carbone E.* New views on natural killer cell-based immunotherapy for melanoma treatment. Trends Immunol. 2010; 31(9): 339–45. doi: 10.1016/j.it.2010.06.003.

25. *Grotz T.E., Jakub J.W., Mansfield A.S., Goldenstein R., Enninga E.A., Nevala W.K., Leontovich A.A., Markovic S.N.* Evidence of Th2 polarization of the sentinel lymph node (SLN) in melanoma. Oncoimmunology. 2015; 4(8). doi: 10.1080/2162402X.2015.1026504.

26. *Liu Q., Zhu H., Liu Y., Musetti S., Huang L.* BRAF peptide vaccine facilitates therapy of murine BRAF-mutant melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2018; 67(2): 299–310. doi: 10.1007/s00262-017-2079-7.

27. *Calderon-Gonzalez R., Bronchalo-Vicente L., Freire J., Frande-Cabanes E., Alaez-Alvarez L., Gomez-Roman J., Yañez-Diaz S., Alvarez-Dominguez C.* Exceptional antineoplastic activity of a dendritic-cell-targeted vaccine loaded with a Listeria peptide proposed against metastatic melanoma. Oncotarget. 2016; 7(13): 16855–65. doi: 10.18632/oncotarget.7806.

28. *Stakheyeva M., Eidenzon D., Slonimskaya E., Patysheva M., Bogdashin I., Kolegova E., Grigoriev E., Choinzonov E., Cherdyntseva N.* Integral characteristic of the immune system state predicts breast cancer outcome. Exp Oncol. 2019; 41(1): 32–8.

Поступила/Received 17.03.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 08.11.2022
Принята к публикации/Accepted 29.11.2022

ABOUT THE AUTHORS

Irina N. Mikhaylova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Surgical Methods of Treatment No. 12, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: irmikhaylova@gmail.com. Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.

Marina N. Stakheyeva, MD, DSc, Leading Researcher 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-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

Irina Zh. Shubina, DSc, Leading Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity, Research Institute EDITO, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 14013275700. ORCID: 0000-0002-9374-3158.

Georgi Z. Chkadua, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Diagnostics and Biotherapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57204381672. Researcher ID (WOS): V-4174-2017. ORCID: 0000-0002-1416-0545.
Anna A. Borunova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, Department of Clinical Diagnostics, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 22133739400. Researcher ID (WOS): AAB-7787-2020. ORCID: 0000-0002-1854-3455.
Ruslan A. Zukov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). Author ID (Scopus): 6508181003. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.
Igor V. Bogdashin, MD, PhD, Immunologist, Clinic of Immunopathology "Mira" (Omsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4403-0928.
Evgeny L. Choynzonov, MD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Director of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.
Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher, Laboratory of Genetic Technologies, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher of the Laboratory for Translational Cell and Molecular Biomedicine of National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina N. Mikhaylova: conducting clinical trials, concept development, data collection and analysis, data interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Marina N. Stakheyeva: Project development, data collection and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Irina Zh. Shubina: writing of the manuscript, data collection and interpretation.
Georgi Z. Chkadua: development of an antitumor vaccine; participation in clinical trials.
Anna A. Borunova: participation in clinical trials (study of the immunological status of patients).
Ruslan A. Zukov: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Igor V. Bogdashin: data analysis and interpretation
Evgeny L. Choynzonov: data analysis and interpretation, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Nadezhda V. Cherdyntseva: data analysis and interpretation, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Acknowledgements
The authors would like to thank Dmitry Eidenzon for presented NovoSpark Visualizer.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 12, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irmikhaylova@gmail.com. SPIN-код: 4271-2846. Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.
Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7804-0361. Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.
Шубина Ирина Жановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9402-3119. Author ID (Scopus): 14013275700. ORCID: 0000-0002-9374-3158.
Чкадуа Георгий Зурабович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9782-5612. Author ID (Scopus): 57204381672. Researcher ID (WOS): V-4174-2017. ORCID: 0000-0002-1416-0545.
Борунова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии отдела клинической диагностики НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1865-1417. Author ID (Scopus): 22133739400. Researcher ID (WOS): AAB-7787-2020. ORCID: 0000-0002-1854-3455.

Зуков Руслан Александрович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. Author ID (Scopus): 6508181003. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Богдашин Игорь Викторович, кандидат медицинских наук, врач-иммунолог, Клиника иммунопатологии «Мира» (г. Омск, Россия). ORCID: 0000-0002-4403-0928.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (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; научный сотрудник лаборатории генетических технологий, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Михайлова Ирина Николаевна: проведение клинических исследований**;** разработка концепции научной работы, поиск источников литературы, анализ и интерпретация научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Стахеева Марина Николаевна: разработка концепции научной работы, поиск источников литературы, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шубина Ирина Жановна: написание текста статьи; поиск источников литературы, анализ и интерпретация научной работы.

Чкадуа Георгий Зурабович: разработка противоопухолевой вакцины; участие в клинических исследованиях.

Борунова Анна Анатольевна: участие в клинических исследованиях (исследование иммунологического статуса пациентов).

Зуков Руслан Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Богдашин Игорь Викторович: анализ и интерпретация полученных данных.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович: анализ и интерпретация научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: анализ и интерпретация научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Д.В. Эйдензону за предоставленную программу NovoSpark Visualizer.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64
УДК: 616.24-006.6-08:615.37

Для цитирования: *Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Барболина Т.Д., Джанян И.А.* Клиническое значение легочного иммунного прогностического индекса и его модификации у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 56–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64
For citation: *Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Barbolina T.D., Djanyan I.A.* Evaluation and modification of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 56–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ИММУННОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА И ЕГО МОДИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОТЕРАПИЮ

Д.И. Юдин[1], К.К. Лактионов[1,2], К.А. Саранцева[1], Т.Д. Барболина[1,3], И.А. Джанян[1]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия[1]
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: yudinden@mail.ru[1]
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия[2]
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1[2]
ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва, Россия[3]
Россия, 127473, г. Москва, Делегатская ул., 20/1[3]

Аннотация

Цель исследования – оценить прогностическую ценность исходного определения легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) и его модификации (mLIPI) для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. **Материал и методы.** Исходные данные по отношению нейтрофилов к лимфоцитам, уровню лактатдегидрогеназы, гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена были собраны у 133 пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме или в комбинации с химиотерапией в период с июля 2015 г. по июль 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В соответствии с полученными результатами анализов крови пациенты были разделены на три группы с «хорошим» (LIPI 0/mLIPI 0–1), «промежуточным» (LIPI 1/mLIPI 2–3) и «плохим» прогнозом (LIPI 2/mLIPI 4–5). Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). **Результаты.** Медиана ВБП для групп LIPI составила 9,7 мес (1,4–17,9; 95 % ДИ), 7,9 мес (5,9–9,9; 95 % ДИ) и 6,0 мес (4,07–7,93; 95 % ДИ) в группе «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза, соответственно; отношение рисков (ОР) для пациентов в группе «плохого» прогноза (17 пациентов) составило 2,02 (1,06–3,84; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» LIPI (p=0,03). Медиана ВБП для групп mLIPI составила 9,0 мес (4,53–13,47; 95 % ДИ), 8,0 мес (5,4–10,6; ДИ 95 %) и 2,0 мес (1,33–2,67; 95 % ДИ) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза, соответственно. ОР для пациентов в группе «плохого» прогноза (n=12) составило 3,12 (1,51–6,46; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» mLIPI (p=0,002). **Заключение.** Определение базового LIPI и mLIPI позволяет предсказать потенциальную резистентность к иммунотерапии у пациентов с метастатическим НМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, прогностические факторы, иммунотерапия, легочный иммунный прогностический индекс LIPI.

Юдин Денис Иванович, yudinden@mail.ru

EVALUATION AND MODIFICATION OF LUNG IMMUNE PROGNOSTIC INDEX IN PATIENTS WITH METASTATIC NSCLC TREATED BY IMMUNOTHERAPY

D.I. Yudin[1], K.K. Laktionov[1,2], K.A. Sarantseva[1], T.D. Barbolina[1,3], I.A. Djanyan[1]

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia[1]
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: yudinden@mail.ru[1]
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia[2]
1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia[2]
A.I. Evdokimov Moscow State Medical University, Moscow, Russia[3]
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia[3]

Abstract

Aim of the study: to evaluate prognostic value of baseline lung immune prognostic index (LIPI) and its modification (mLIPI) for metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). **Material and methods.** Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, hemoglobin, platelets, and fibrinogen level were collected from 133 patients treated with ICI in monotherapy or combination between July 2015 and July 2022 in N.N. Blokhin NMRCO. According to evaluating factors patients were divided into three groups of "good" (LIPI 0/mLIPI 0–1), "intermediate" (LIPI 1/mLIPI 2–3) and "poor" prognosis (LIPI 2/mLIPI 4–5). The primary endpoint was progression free survival (PFS). **Results.** The median PFS for the LIPI groups were 9.7 months (1.4–17.9; 95 % CI), 7.9 months (5.9–9.9; CI 95 %) and 6.0 months (4.07–7.93; 95 % CI) in the "good", "intermediate" and "poor" prognosis groups, respectively; the hazard ratio (HR) for patients in the "poor" prognosis group (17 patients) was 2.02 (1.06–3.84; 95 % CI) compared with the "good" LIPI group (p=0.03). The median PFS for mLIPI groups were 9.0 months (4.53–13.47; 95 % CI), 8.0 months (5.4–10.6; CI 95 %) and 2.0 months. (1.33–2.67; 95 % CI) in the "good", "intermediate" and "poor" prognosis groups, respectively. The HR for patients in the "poor" prognosis group (n=12) was 3.12 (1.51–6.46; 95 % CI) compared with the "good" mLIPI group (p=0.002). **Conclusion.** Baseline LIPI and mLIPI predicts potential resistance to ICI treatment in mNSCLC patients.

Key words: NSCLC, prognostic factors, immunotherapy, lung immune prognostic index LIPI.

Введение

Появление ингибиторов контрольных точек в клинической практике значимо улучшило результаты лечения как у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ [1–4], так и в первой линии лечения [5–7]. Выделение подгрупп пациентов, которые получат максимальную пользу от назначения иммунотерапии или, наоборот, будут к ней резистентны, с учетом финансовой нагрузки на систему здравоохранения является крайне важным. Ряд биологических маркеров в клинических исследованиях изучался в перспективе точного прогнозирования результатов применения ингибиторов контрольных точек при НМРЛ – экспрессия PD-L1 и PD-L2, мутационная нагрузка опухоли, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, высокая микросателлитная нестабильность [8–10]. Однако до настоящего времени единственным биологическим маркером, применяемым в рутинной практике для прогнозирования эффективности иммунотерапии, является определение экспрессии PD-L1. При этом даже наличие высокого уровня экспрессии PD-L1 не гарантирует ответа, у довольно большого числа пациентов в первые месяцы иммунотерапии наблюдается прогрессирование заболевания. Например, в исследовании Keynote-024 медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,7 мес (95 % ДИ, 6,1–10,2 мес) [5]. Безусловно, есть и клинические признаки, коррелирующие с эффективностью проводимой иммунотерапии. Например, развитие иммуноопосредованного нежелательного явления в ряде исследований связывают с улучшением общей выживаемости и увеличением длительности ответа [11]. Но единственным реальным клиническим инструментом, применяемым для принятия решения о назначении системной терапии, остается шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group. World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)).

Данная шкала рекомендована к применению в актуальных клинических рекомендациях, но точность оценки невысока за счет субъективизма оценки. Возможным решением являются предлагаемые модели, базирующиеся на оценке объективных параметров, доступных в рутинной практике и потенциально связанных с воспалительным фенотипом опухоли, коррелирующих с ответом на иммунотерапию при различных солидных опухолях. К таким показателям относятся: соотношение количества нейтрофилов и лим-

Таблица 1/Table 1

Критерии легочного иммунного прогностического индекса и его модифицированного варианта для пациентов с метастатическим НМРЛ

Criteria of Lung Immune Prognostic Index and modification for patients with metastatic NSCLC

Индекс/ Index	NLR (>3)	ЛДГ (>450 Ед/л)/ LDH (>450 U/l)	Hb (≤ 10 г/дл)/ Hb (≤ 10 g/dl	Plt (>320×10⁹/л)/ Plt (>320×10⁹/9/l)	Фибриноген (>400 мг/дл)/ Fibrinogene (>400 mg/dl)	Прогностические группы/ Prognostic groups		
						Благоприятный/ Good	Промежуточный/ Intermediate	Неблагоприятный/ Poor
LIPI	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	–	–	–	0	1	2
mLIPI	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	0–1	2–3	4–5

Примечание: mLIPI – модифициранний легочный иммунный прогностический индекс; LIPI – легочный иммунный прогностический индекс; Hb – гемоглобин; Plt – тромбоциты; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note: mLIPI – modification of Lung Immune Prognostic Index; LIPI – Lung Immune Prognostic Index; Hb – hemoglobin; Plt – platelet count; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; LDH – Lactate dehydrogenase.

фоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) – простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [12]; уровень С-реактивного белка и альбумина (Glasgow Prognostic Score) [13]; сочетание NLR, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня экспрессии PD-L1-lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3) [14]; оценка NLR, ЛДГ и уровня альбумина в плазме крови (Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score) [15] и, собственно, Lung Immune Prognostic Index (LIPI) – определение NLR и уровня ЛДГ до начала иммунотерапии [16–22]. Кроме того, возможно включение в прогностическую модель и других клинических доступных факторов, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом и достаточно часто выявляемых у пациентов с метастатическим НМРЛ: анемия [23, 24], тромбоцитоз [25] и высокий уровень фибриногена [26]. Подобные шкалы с успехом применяются в других нозологиях, например при раке почки.

Цель исследования – оценить прогностическую ценность исходного легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) и его модификации (mLIPI) для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ингибиторы иммунных контрольных точек.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включались пациенты с метастатическим НМРЛ, получившие иммунотерапию анти-PD1/PD-L1 препаратами в монорежиме или в комбинации с химиотерапией/анти-CTLA4 препаратом в химиотерапевтическом отделении № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с июля 2015 г. по 22 июля 2022 г. (дата среза данных), при наличии информации о значении анализируемых факторов – результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген (табл. 1). Критерием эффективности назначения иммунотерапии была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания. Оценка выживаемости без прогрессирования рассчитывалась от первого введения иммуноонкологического препарата до регистрации прогрессирования заболевания по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 [27] или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Время наблюдения рассчитывалось от начала иммунотерапии до даты последнего контакта с пациентом или до 22 июля 2022 г., в случае его смерти.

Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Пропорциональная модель Кокса использовалась для оценки отношения рисков и соответствующих доверительных интервалов. Критерий χ^2 использовался для сравнения клинических характеристик в группах «хорошего» и «плохого» прогноза.

Результаты

В исследование включены данные 133 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4 препаратами. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации составляла 21,1 мес. При распределении пациентов по группам прогноза были получены следующие данные: LIPI 0 – 57 (42,8 %); LIPI 1 – 59 (44,4 %); LIPI 2 – 17 (12,8 %); mLIPI 0-1 – 49 (37 %); mLIPI 2-3 – 72 (54 %); mLIPI 4-5 – 12 (9 %) соответственно. Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам LIPI и mLIPI представлены на рис. 1 и 2.

Медиана ВБП по группам LIPI составила 9,7 мес (1,4–17,9; ДИ 95 %), 7,9 мес (5,9–9,9; ДИ 95 %) и

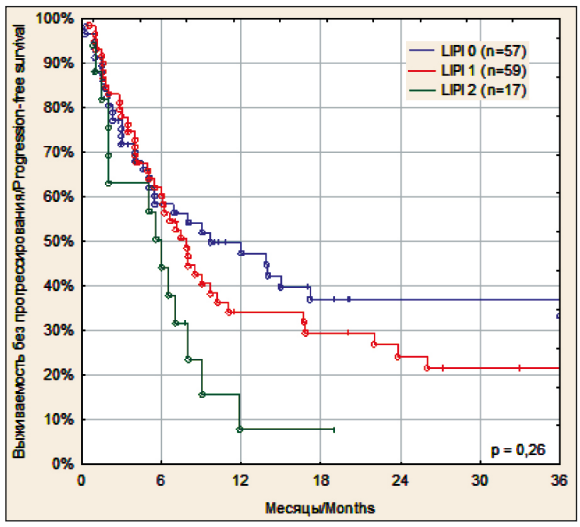


Рис. 1. Оценка легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) по группам и выживаемость без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, получающих иммунотерапию
Fig. 1. Associations of the lung immune prognostic index score (LIPI) and progression-free survival following immunotherapy among NSCLC patients

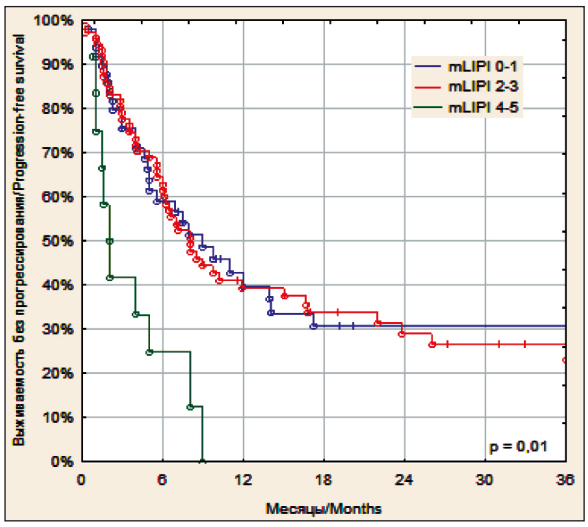


Рис. 2. Оценка модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) по группам и выживаемость без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, получающих иммунотерапию
Fig. 2. Associations of the modificated lung immune prognostic index score (mLIPI) and progression-free survival following immunotherapy among NSCLC patients

6,0 мес (4,07–7,93; ДИ 95 %) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,02 (1,06–3,84; ДИ 95 %) по сравнению с группой «хорошего» прогноза (p=0,03). Групповой анализ по модифицированной шкале (mLIPI) с добавлением 3 показателей (гемоглобин, число тромбоцитов, уровень фибриногена) показал медиану ВБП 9,0 мес (4,53–13,47; ДИ 95 %), 8,0 мес (5,4–10,6; ДИ 95 %) и 2,0 мес (1,33–2,67; ДИ 95 %) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза соответственно. Отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 3,12 (1,51–6,46; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» прогноза (p=0,002). Для оценки прогноза результатов иммунотерапии у конкретных пациентов в группах «хорошего» и «плохого» прогноза LIPI и mLIPI, особенностей клинических характеристик по группам, ошибок в прогнозировании проведен дополнительный анализ, его результаты представлены в табл. 2 и 3.

При анализе клинических характеристик пациентов по группам прогноза обращают на себя внимание некоторые тенденции, в частности, факт курения более характерен для группы LIPI 2 (p=0,007) и mLIPI 4–5 (p=0,02). Из всех рассматриваемых пациентов в группы «плохого» прогноза по шкалам LIPI и mLIPI попали 12,8 и 9 % соответственно. При оценке точности прогнозирования условной точкой контроля для негативного прогноза был выбран срок 12 мес. В группе mLIPI 4–5 у всех пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания в первые месяцы лечения. Ошибочный позитивный прогноз в группах LIPI 0 и mLIPI 0–1 составил 19 и 16 % случаев соответственно. Таким образом, при сопоставлении оценочных шкал создается впечатление о большей точности негативного прогноза именно при использовании модифицированного варианта LIPI.

Дискуссия

Полученные нами данные говорят об имеющейся корреляции высоких показателей NLR и ЛДГ с достоверно высоким риском быстрого прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии. Это подтверждают результаты опубликованных ранее исследований [16–22], в том числе в метаанализах [22, 28], об имеющейся связи данных показателей с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью у пациентов с метастатическим НМРЛ при различных вариантах системной терапии.

Развитие злокачественного новообразования сопровождается системными и локальными проявлениями воспаления, секрецией различных воспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [29, 30]. Одним из эффективных индикаторов системного воспаления и негативного ответа на проводимую терапию является показатель NLR [31, 32]. Другой прогностический маркер, ЛДГ, является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме опухоли. Он способен ускорять резистентность к системной терапии, способствуя подавлению иммунитета и ускользанию от иммунных клеток [33, 34]. При этом можно предположить, что оценка комбинации нескольких прогностических факторов в единую шкалу прогноза, такую как LIPI или модифицированный нами вариант mLIPI, имеет большую точность, чем

Таблица 2/Table 2

Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию и сравнение в группах «хорошего» и «плохого» прогноза LIPI

Clinical characteristics of all patients receiving immunotherapy with metastatic non–small cell lung cancer and comparison in groups of «good» or «poor» LIPI scores

Характеристики/Characteristics	Все пациенты/ All patients (n=133)	Пациенты с LIPI 0/ Patients LIPI 0 (n=57)	Пациенты с LIPI 2/ Patients LIPI 2 (n=17)	p
Возраст, средний (95 % ДИ)/Mean age (95 %, CI)	60,25 (58,47–62,03)	60,94 (58,02–63,86)	58,29 (53,2–63,38)	0,24
Пол/Sex				
Муж/Male	105 (79 %)	43 (75 %)	15 (88 %)	0,26
Жен/Female	28 (21 %)	14 (25 %)	2 (12 %)	
ECOG				
0	14 (11 %)	6 (10,5 %)	1 (6 %)	
1	106 (80 %)	47 (82,5 %)	14 (82 %)	0,71
2	13 (9 %)	4 (7 %)	2 (12 %)	
Курение/Smoking status				
Да/Former/Current	102 (77 %)	39 (68 %)	17 (100 %)	0,007
Нет/Never	31 (23 %)	18 (32 %)	–	
Гистотип/Histology				
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	71 (53 %)	17 (30 %)	9 (53 %)	
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	61 (46 %)	40 (70 %)	8 (47 %)	0,07
Диморфный/Dimorphic carcinoma	1 (1 %)	–	–	
Вариант лечения/Therapy				
Моноиммунотерапия/Immunotherapy	69 (52 %)	27 (47 %)	10 (59 %)	
Иммунохимиотерапия/Immunochemotherapy	63 (47 %)	30 (53 %)	7 (41 %)	0,69
Двойная иммунотерапия/Dual immunotherapy	1 (1 %)	–	–	
Ответ на лечение/Response to treatment				
Полный ответ/Complete response	6 (5 %)	3 (5 %)	1 (6 %)	
Частичный ответ/Partial response	35 (26 %)	14 (25 %)	1 (6 %)	0,53
Стабилизация/Stable disease	61 (46 %)	27 (47 %)	9 (53 %)	
Прогрессирование/Progressive disease	31 (23 %)	12 (21 %)	6 (35 %)	
Мутации/Mutation				
Нет/No	125 (94 %)	52 (91 %)	16 (94 %)	
EGFR	2 (1,5 %)	1 (2 %)	–	0,56
ALK	2 (1,5 %)	1 (2 %)	1 (6 %)	
KRAS	4 (3 %)	3 (5 %)	–	
PD–L1				
>50 %/>90 %	26/10 (20 %/8 %)	10/4 (17,5 %/7 %)	7/3 (41 %/18 %)	
>1 %	48 (36 %)	19 (33 %)	9 (53 %)	0,19
<1 %	12 (9 %)	6 (11 %)	–	
Неизвестно/Unknown	73 (55 %)	32 (56 %)	8 (47 %)	
Линия лечения/Therapy line				
Первая/First line	78 (59 %)	35 (61 %)	11 (65 %)	0,77
Вторая и последующие/Subsequent lines	55 (41 %)	22 (29 %)	6 (35 %)	
Ошибочный негативный прогноз LIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью >12 мес)/False negative prognosis LIPI (parients with progression–free survival >12 months)	–	–	1 (6 %)*	
Ошибочный позитивный прогноз LIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью < 2 мес)/False positive prognosis LIPI (patients with progression–free survival < 2 months)	–	11 (19 %)	–	

Примечание: * – мужчина, курильщик, ECOG–1, морфологически – аденокарцинома, экспрессия PD–L1 100 % (опухолевые клетки), без поражения головного мозга, печени, костей, получал моноиммунотерапию анти-PD–L1 препаратом, клинически и рентгенологически выраженный ответ при первой оценке, полный ответ по RECIST 1.1.

Note: * – a man, current smoker, ECOG–1, with metastatic adenocarcinoma, without brain, hepar, oss metastasis, PD–L1 expression 100 %, complete response by RECIST 1.1.

Таблица 3/Table 3

Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию и сравнение в группах «хорошего» и «плохого» прогноза mLIPI

Clinical characteristics of all patients receiving immunotherapy with metastatic non–small cell lung cancer and comparison in groups of «good» or «poor» mLIPI scores

Характеристики/Characteristics	Все пациенты/ All patients (n=133)	Пациенты с mLIPI 0–1*/ Patients mLIPI 0–1* (n=49)	Пациенты с mLIPI 4–5**/ Patients mLIPI 4–5** (n=12)	p
Возраст, средний (95 % ДИ)/Mean age (95 %, CI)	60,25 (58,47–62,03)	60,81 (57,71–63,92)	56,58 (50,51–62,65)	0,15
Пол/Sex				
Муж/Male	105 (79 %)	37 (75,5 %)	11 (92 %)	0,22
Жен/Female	28 (21 %)	12 (24,5 %)	1 (8 %)	
ECOG				
0	14 (11 %)	5 (10 %)	1 (8 %)	
1	106 (80 %)	42 (86 %)	8 (67 %)	0,06
2	13 (9 %)	2 (4 %)	3 (25 %)	
Курение/Smoking status				
Да/Former/Current	102 (77 %)	33 (67 %)	12 (100 %)	0,02
Нет/Never	31 (23 %)	16 (33 %)	–	
Гистотип/Histology				
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	71 (53 %)	34 (69 %)	6 (50 %)	
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	61 (46 %)	15 (31 %)	6 (50 %)	0,2
Диморфный/Dimorphic carcinoma	1 (1 %)	–	–	
Вариант лечения/Therapy				
Моноиммунотерапия/Immunotherapy	69 (52 %)	23 (47 %)	7 (58 %)	
Иммунохимиотерапия/Immunochemotherapy	63 (47 %)	26 (53 %)	5 (42 %)	0,51
Двойная иммунотерапия/Dual immunotherapy	1 (1 %)	–	–	
Ответ на лечение/Response to treatment				
Полный ответ/Complete response	6 (5 %)	1 (2 %)	–	
Частичный ответ/Partial response	35 (26 %)	10 (20,4 %)	2 (16 %)	0,15
Стабилизация/Stable disease	61 (46 %)	28 (57,2 %)	4 (34 %)	
Прогрессирование/Progressive disease	31 (23 %)	10 (20,4 %)	6 (50 %)	
Мутации/Mutation				
Нет/No	125 (94 %)	45 (92 %)	10 (84 %)	
EGFR	2 (1,5 %)	1 (2 %)	–	0,6
ALK	2 (1,5 %)	1 (2 %)	1 (8 %)	
KRAS	4 (3 %)	2 (4 %)	1 (8 %)	
PD–L1				
>50 %/>90 %	26/10 (20 %/8 %)	7/2 (14,3 %/4 %)	5/2 (42 %/16 %)	
>1 %	48 (36 %)	14 (28,5 %)	6 (50 %)	0,2
<1 %	12 (9 %)	7 (14,3 %)	–	
Неизвестно/Unknown	73 (55 %)	28 (57,2 %)	6 (50 %)	
Линия лечения/Therapy line				
Первая/First line	78 (59 %)	31 (63 %)	6 (50 %)	0,55
Вторая и последующие/Subsequent lines	55 (41 %)	18 (37 %)	6 (50 %)	
Ошибочный негативный прогноз mLIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью >12 мес)/False negative prognosis mLIPI (parients with progression–free survival >12 months)	–	–	–	
Ошибочный позитивный прогноз mLIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью <2 мес)/False positive prognosis mLIPI (patients with progression–free survival <2 months)	–	8 (16 %)	–	

Примечание: * – в том числе 9 пациентов с LIPI 1 балл, ** – в том числе 4 пациента с LIPI 1 балл.

Note: * – including 9 patients with LIPI 1 score, ** – including 4 patients with LIPI 1 score.

оценка одного показателя, например уровня экспрессии PD-L1. Принципиально важным моментом в применении данной шкалы являются ее простота, доступность в рутинной практике и достаточно точное выделение именно группы «плохого» прогноза. За счет оценки дополнительных факторов нам удалось повысить точность прогнозирования, при этом точность оценки группы условного «хорошего» прогноза не изменилась. При сравнительной оценке клинических характеристик пациентов в группах «плохого» прогноза LIPI и mLIPI отмечается тренд к уменьшению возраста пациентов, значительному увеличению доли плоскоклеточного рака и пациентов с анамнезом курения при увеличении значения расчетного показателя. При этом, несмотря на то, что около половины пациентов в группе «плохого» прогноза получали более агрессивное комбинированное лечение, на результатах это не сказалось. Интересно, что несколько пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (90–100 % опухолевых клеток) попали в группы «плохого» прогноза. Это еще раз свидетельствует в пользу того, что данного показателя недостаточно для прогнозирования эффективности иммунотерапии в каждом конкретном случае. И именно один из пациентов, вошедший в данную группу, продемонстрировал ошибку при дополнительном анализе безрецидивной выживаемости в группе LIPI 2; характерно, что он не попал в группу «плохого» прогноза модифицированной шкалы mLIPI 4–5. Однако, учитывая размер полученной выборки с неблагоприятным прогнозом, для проверки наших результатов желательны дальнейшие исследования с более крупными группами пациентов. Крайне интересными представляются построение подобных прогностических моделей при других солидных злокачественных опухолях, а также возможность их использования для формирования групп прогноза при назначении таргетной и химиотерапии.

Заключение

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что на основании рутинных анализов крови перед началом иммунотерапии с достаточно высокой точностью можно выделить группу пациентов, потенциально не отвечающих на данное лечение. Использование простой шкалы на основе нескольких объективных показателей позволяет избежать больших финансовых потерь от назначения неэффективного лечения; индивидуально, и, что очень важно, объективно прогнозировать течение болезни для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M., Poddubskaya E., Borghaei H., Felip E., Paz-Ares L., Pluzanski A., Reckamp K.L., Burgio M.A., Kohlhäeufl M., Waterhouse D., Barlesi F., Antonia S., Arrieta O., Fayette J., Crinò L., Rizvi N., Reck M., Hellmann M.D., Geese W.J., Li A., Blackwood-Chirchir A., Healey D., Brahmer J., Eberhardt W.E.E.* Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol. 2017; 35(35): 3924–33. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062.

2. *Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A., Burgio M.A., Garassino M., Chow L.Q.M., Gettinger S., Crinò L., Planchard D., Butts C., Drilon A., Wojcik-Tomaszewska J., Otterson G.A., Agrawal S., Li A., Penrod J.R., Brahmer J.* Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. Lancet Oncol. 2019; 20(10): 1395–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.

3. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10027): 1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

4. *Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J., Gadgeel S.M., Hida T., Kowalski D.M., Dols M.C., Cortinovis D.L., Leach J., Polikoff J., Barrios C., Kabbinavar F., Frontera O.A., De Marinis F., Turna H., Lee J.S., Ballinger M., Kowanetz M., He P., Chen D.S., Sandler A., Gandara D.R.; OAK Study Group.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017; 389(10066): 255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Erratum in: Lancet. 2017; 389(10077): e5.

5. *Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leal T.A., Riess J.W., Jensen E., Zhao B., Pietanza M.C., Brahmer J.R.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021; 39(21): 2339–49. doi: 10.1200/JCO.21.00174.

6. *Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leighl N.B., Ahn M.J., Eder J.P., Balmanoukian A.S., Aggarwal C., Horn L., Patnaik A., Gubens M., Ramalingam S.S., Felip E., Goldman J.W., Scalzo C., Jensen E., Kush D.A., Hui R.* Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol. 2019; 37(28): 2518–27. doi: 10.1200/JCO.19.00934.

7. *Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F., Reinmuth N., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., Felip E., Andric Z., Geater S., Özgüroğlu M., Zou W., Sandler A., Enquist I., Komatsubara K., Deng Y., Kuriki H., Wen X., McCleland M., Mocci S., Jassem J., Spigel D.R.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020; 383(14): 1328–39. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.

8. *Lin A., Wei T., Meng H., Luo P., Zhang J.* Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. Mol Cancer. 2019; 18(1): 139. doi: 10.1186/s12943-019-1062-7.

9. *Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A., Lee J.S., Otterson G.A., Audigier-Valette C., Minenza E., Linardou H., Burgers S., Salman P., Borghaei H., Ramalingam S.S., Brahmer J., Reck M., O'Byrne K.J., Geese W.J., Green G., Chang H., Szustakowski J., Bhagavatheeswaran P., Healey D., Fu Y., Nathan F., Paz-Ares L.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.

10. *Vanderwalde A., Spetzler D., Xiao N., Gatalica Z., Marshall J.* Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. Cancer Med. 2018; 7(3): 746–56. doi: 10.1002/cam4.1372. Erratum in: Cancer Med. 2018; 7(6): 2792.

11. *Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Nishio M., Mok T.S., Reck M., Finley G., Yu W., Patel H. Paranthaman N., Bara I., West H.* Pooled analyses of immune-related adverse events (irAEs) and efficacy from the phase 3 trials IMpower130, IMpower132, and IMpower150. J Clin Oncol. 2021; 39(Suppl_15). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9002.

12. *Wang Z., Zhan P., Lv Y., Shen K., Wei Y., Liu H., Song Y.* Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(3): 214–26. doi: 10.21037/tlcr.2019.06.10.

13. *Tong T., Guan Y., Xiong H., Wang L., Pang J.* A Meta-Analysis of Glasgow Prognostic Score and Modified Glasgow Prognostic Score as Biomarkers for Predicting Survival Outcome in Renal Cell Carcinoma. Front Oncol. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.01541.

14. *Banna G.L., Cortellini A., Cortinovis D.L., Tiseo M., Aerts J.G.J.V., Barbieri F., Giusti R., Bria E., Grossi F., Pizzutilo P., Berardi R., Mora-*

bito A., Genova C., Mazzoni F., Di Noia V., Signorelli D., Gelibter A., Macerelli M., Rastelli F., Chiari R., Rocco D., Gori S., De Tursi M., Di Marino P., Mansueto G., Zoratto F., Filetti M., Montrone M., Citarella F., Marco R., Cantini L., Nigro O., D'Argento E., Buti S., Minuti G., Landi L., Guaitoli G., Lo Russo G., De Toma A., Donisi C., Friedlaender A., De Giglio A., Metro G., Porzio G., Ficorella C., Addeo A. The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 ≥ 50 % advanced non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2021; 6(2). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100078. Erratum in: ESMO Open. 2021; 6(3).

15. *Lenci E., Cantini L., Pecci F., Cognigni V., Agostinelli V., Mentrasti G., Lupi A., Ranallo N., Paoloni F., Rinaldi S., Nicolardi L., Caglio A., Aerts S., Cortellini A., Ficorella C., Chiari R., Di Maio M., Dingemans A.C., Aerts J.G.J.V., Berardi R.* The Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score Variation Is an Early-on-Treatment Biomarker of Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. J Clin Med. 2021; 10(5): 1005. doi: 10.3390/jcm10051005.

16. *Mezquita L., Auclin E., Ferrara R., Charrier M., Remon J., Planchard D., Ponce S., Ares L.P., Leroy L., Audigier-Valette C., Felip E., Zerón-Medina J., Garrido P., Brosseau S., Zalcman G., Mazieres J., Caramela C., Lahmar J., Adam J., Chaput N., Soria J.C., Besse B.* Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2018; 4(3): 351–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.

17. *Meyers D.E., Stukalin I., Vallerand I.A., Lewinson R.T., Suo A., Dean M., North S., Pabani A., Cheng T., Heng D.Y.C., Bebb D.G., Morris D.G.* The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Cancers (Basel). 2019; 11(11): 1713. doi: 10.3390/cancers11111713.

18. *Kazandjian D., Gong Y., Keegan P., Pazdur R., Blumenthal G.M.* Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2019; 5(10): 1481–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1747.

19. *Ruiz-Bañobre J., Areses-Manrique M.C., Mosquera-Martínez J., Cortegoso A., Afonso-Afonso F.J., de Dios-Álvarez N., Fernández-Núñez N., Azpitarte-Raposeiras C., Amenedo M., Santomé L., Fírvida-Pérez J.L., García-Campelo R., García-González J., Casal-Rubio J., Vázquez S.* Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy. Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(6): 1078–85. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.07.

20. *Sorich M.J., Rowland A., Karapetis C.S., Hopkins A.M.* Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index for Prediction of Survival and Response in Patients Treated With Atezolizumab for NSCLC: Pooled Analysis of Clinical Trials. J Thorac Oncol. 2019; 14(8): 1440–6. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.006.

21. *Benitez J.C., Recondo G., Rassy E., Mezquita L.* The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2020; 64(2): 162–74. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03250-1.

22. *Huang L., Han H., Zhou L., Chen X., Xu Q., Xie J., Zhan P., Chen S., Lv T., Song Y.* Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Systemic Therapy: A Retrospective Study and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.670230.

23. *Chen C., Song Z., Wang W., Zhou J.* Baseline anemia and anemia grade are independent prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2021; 14(3): 59. doi: 10.3892/mco.2021.2221.

24. *Huang Y., Su C., Jiang H., Liu F., Yu Q., Zhou S.* The Association between Pretreatment anemia and Overall Survival in Advanced Non-small Cell lung Cancer: A Retrospective Cohort Study Using Propensity Score Matching. J Cancer. 2022; 13(1): 51–61. doi: 10.7150/jca.55159.

25. *Yu D., Liu B., Zhang L., DU K.* Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. Exp Ther Med. 2013; 5(5): 1351–4. doi: 10.3892/etm.2013.1003.

26. *Mitsui S., Tanaka Y., Doi T., Hokka D., Maniwa Y.* Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2022; 13(10): 1490–5. doi: 10.1111/1759-7714.14419.

27. *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45(2): 228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

28. *Xie J., Zang Y., Liu M., Peng L., Zhang H.* The Lung Immune Prognostic Index May Predict the Efficacy of Different Treatments in Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. Oncol Res Treat. 2021; 44(4): 164–75. doi: 10.1159/000514443.

29. *Balkwill F.R., Mantovani A.* Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Semin Cancer Biol. 2012; 22(1): 33–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005.

30. *Greten F.R., Grivennikov S.I.* Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. Immunity. 2019; 51(1): 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.

31. *Scilla K.A., Bentzen S.M., Lam V.K., Mohindra P., Nichols E.M., Vyfhuis M.A., Bhooshan N., Feigenberg S.J., Edelman M.J., Feliciano J.L.* Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. Oncologist. 2017; 22(6): 737–42. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0443.

32. *Takada K., Takamori S., Yoneshima Y., Tanaka K., Okamoto I., Shimokawa M., Oba T., Osoegawa A., Tagawa T., Takenoyama M., Oda Y., Nakanishi Y., Mori M.* Serum markers associated with treatment response and survival in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. Lung Cancer. 2020; 145: 18–26. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.04.034.

33. *Ding J., Karp J.E., Emadi A.* Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. Cancer Biomark. 2017; 19(4): 353–63. doi: 10.3233/CBM-160336.

34. *Liu R., Cao J., Gao X., Zhang J., Wang L., Wang B., Guo L., Hu X., Wang Z.* Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. Tumour Biol. 2016; 37(10): 14083–8. doi: 10.1007/s13277-016-5228-2.

Поступила/Received 09.11.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 07.12.2022
Принята к публикации/Accepted 28.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдин Денис Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696.

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4469-502X.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Барболина Татьяна Дмитриевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4548-1026.

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6323-511X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юдин Денис Иванович: концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.
Лактионов Константин Константинович: концепция и дизайн исследования.
Саранцева Ксения Андреевна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.
Барболина Татьяна Дмитриевна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование.
Джанян Ирина Анатольевна: сбор, обработка материала и написание текста.

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

ABOUT THE AUTHORS

Denis I. Yudin, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696.
Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4469-502X.
Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-8429.
Tatyana D. Barbolina, MD, PhD, Oncologist, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Assistant of the Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Additional Education, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4548-1026.
Irina A. Dzhanyan, MD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6323-511X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Denis I. Yudin: study concept and design, data collection, statistical analysis, writing of the manuscript.
Konstantin K. Laktionov: concept and design of the study.
Ksenia A. Sarantseva: data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing.
Tatyana D. Barbolina: data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing of the manuscript.
Irina A. Dzhanyan: data collection, statistical 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: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75
УДК: 616.71-006-08

Для цитирования: *Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Анисеня И.И., Ситников П.К.* Экспериментальное изучение распределения температуры в длинных трубчатых костях при периоссальном расположении нагревателей. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 65–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75
For citation: *Pakhmurin D.O., Pakhmurina V.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K.* Experimental study of the temperature distribution in long tubular bones with a periossal arrangement of heaters. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 65–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ В ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЯХ ПРИ ПЕРИОССАЛЬНОМ РАСПОЛОЖЕНИИ НАГРЕВАТЕЛЕЙ

Д.О. Пахмурин[1,2], В.В. Пахмурина[1], И.И. Анисеня[3], П.К. Ситников[3]

ФГБОУ ВО «Томский университет систем управления и радиоэлектроники», г. Томск, Россия[1]
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40. E-mail: PaDenOl@yandex.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2[2]
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[3]
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5[3]

Аннотация

Цель исследования – изучить динамику изменения температуры снаружи и внутри длинных трубчатых костей животных под воздействием разных температурных режимов в течение заданного времени. **Материал и методы.** Эксперименты проводились с использованием свежезамороженных длинных трубчатых костей свиней. Нагрев осуществлялся с помощью поверхностных нагревателей, температура которых определялась выбранным режимом, в течение 1 ч; фиксация температурных значений проводилась ежеминутно. Экспериментальное исследование было построено на изучении четырех температурных режимов: трех с постоянной температурой (РПН) нагревателя (60, 70, 80 °С) и режима максимального нагрева (РМН), при котором специального ограничения температуры не устанавливалось, поэтому нагрев осуществлялся до 120 °С. **Результаты.** Происходящие процессы можно описать следующим образом: в первые 10 мин нагрева происходит быстрый подъем температуры, при этом темпы прироста температуры на наружной поверхности опережают темпы прироста температуры внутри костномозгового канала, что приводит к формированию значительной температурной разницы. Далее наблюдается замедление темпов прироста температуры, что приводит к постепенному сближению температурных значений внутри и снаружи кости с последующей стабилизацией температуры на устойчивом уровне (плато), который различен для исследуемых областей. В этот период температурная разница составляет 3,5–6 °С и сохраняется на данном уровне до конца исследования. При РПН 60/70/80 °С стабилизация температуры происходит на уровне 55/61/70 °С в центре костномозгового канала и на уровне 58/67/75 °С под нагревателем соответственно. Период до выхода на температуру стабилизации составляет 30–40 мин. Также необходимо отметить, что устойчивые уровни температуры как внутри, так и снаружи кости были ниже уровня стабилизации температуры нагревателя. Следовательно, чтобы достичь планируемой температуры в центре кости, к ее наружной поверхности необходимо приложить большую температуру, т.е. формируется нисходящий температурный градиент: температура стабилизации нагревателя – температура на наружной поверхности – температура внутри костномозгового канала. Увеличение температуры воздействия позволяет сократить период нагрева, но способствует увеличению температурной разницы в период нагрева (до 25 °С на 5-й мин нагрева при использовании режима максимального нагрева). **Заключение.** Для того, чтобы обеспечить выход на необходимую температуру (60 °С) в течение короткого времени (15–20 мин) при сохранении оптимальных температурных параметров, было предложено разработать режимы с переменной температурой, которые сочетали бы в себе первоначальное использование режима максимального

Пахмурин Денис Олегович, PaDenOl@yandex.ru

нагрева до момента достижения заданной температуры в костномозговой полости с последующим переключением на режим с постоянной температурой, позволяющий поддерживать достигнутый температурный уровень во время лечебного воздействия.

Ключевые слова: термоабляция, опухоли костей, онкоортопедия, остеосаркома, лечение опухоли.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE TEMPERATURE DISTRIBUTION IN LONG TUBULAR BONES WITH A PERIOSSAL ARRANGEMENT OF HEATERS

D.O. Pakhmurin[1, 2], V.V. Pakhmurina[1], I.I. Anisenya[3], P.K. Sitnikov[3]

Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia[1]
40, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: PaDenOl@yandex.ru[1]
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia[2]
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia[2]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[3]
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia[3]

Abstract

Purpose: to study the changes in the temperature outside and inside the long tubular bones of animals under the influence of different temperature regimes for a given time. **Material and Methods.** The experiments were conducted using fresh frozen pig long bones. The heating was carried out using surface heaters, the temperature of which was determined by the selected mode for 1 hour; fixation of temperature values was carried out every minute. Four heating modes were used: 3 modes of constant heating (60, 70, 80 °C) and the maximum heating mode, in which no special temperature limit was set, so heating was carried out up to 120 °C. **Results.** During the first 10 min of heating, a rapid rise in temperature occurred. The temperature increase rate on the outer surface outstripped the temperature increase rate on the inner surface of the bone, thus leading to a significant temperature difference. Further, there was a slowdown in the rate of temperature increase, which led to a gradual convergence of the temperature values inside and outside the bone, followed by temperature stabilization at a stable level (plateau), which was different for the studied areas. During this period, the temperature difference was 3.5–6 °C and it remained at this level until the end of the study. At a constant heating mode (60/70/80 °C), temperature stabilization occurred at the level of 55/61/70 °C in the center of the medullary canal and at the level of 58/67/75 °C under the heater, respectively. The period before reaching the stabilization temperature was 30–40 min. The stable temperature levels both inside and outside the bone were below the temperature stabilization level of the heater. Therefore, to achieve the planned temperature in the center of the bone to its outer surface, it is necessary to apply a high temperature, i.e., a downward temperature gradient is formed: the heater stabilization temperature – the temperature on the outer surface – the temperature inside the medullary canal. Increasing the exposure temperature can shorten the heating period, but increase the temperature difference during the heating period (up to 25 °C in the fifth minute of heating when using the maximum heating mode). **Conclusion.** To ensure reaching the required temperature (60°C) within a short time (15–20 min) while maintaining optimal temperature parameters, it was proposed to develop variable temperature modes that would combine the initial use of the maximum heating mode until reaching the desired temperature in medullary cavity, followed by switching to a constant temperature mode, which allowed maintaining the achieved temperature level during therapeutic exposure.

Key words: thermal ablation, bone tumors, oncological orthopedics, osteosarcoma, cancer treatment.

Введение

В современной онкоортопедии применяются разные подходы в радикальном лечении костных опухолей. Как правило, пораженный сегмент удаляется полностью, а дефект восполняют имплантами. Применяется и метод реплантации удаленной кости после ее экстракорпоральной высокотемпературной обработки [1]. Дискуссионным аспектом является уровень температуры, необходимый для полной девитализации опухолевых клеток при проведении стерилизации. В литературных источниках приводятся исследования, где используются такие методы воздействия, как автоклавирование и пастеризация. K.M.J. Khattak et al. и K.L Pan et al. использовали режим автоклавирования при 120 °C в течение 10 мин [2, 3]; M. Umer et al. также применяли автоклавирование, но в режиме 130 °C в течение 8 мин [4]. Об использовании пастеризации в качестве метода стерилизации сообщают J. Manabe et al. [5]. Пастеризация костного аутотрансплантата осуществлялась в режиме 60 °C в течение 30 мин. Во всех перечисленных работах

примененный уровень температуры оценивается как достаточный для стерилизации извлеченных опухолевых фрагментов кости.

Необходимо отметить, что, хотя результаты вышеописанного метода оцениваются как удовлетворительные по таким показателям, как частота локальных рецидивов, послеоперационные осложнения, достигнутые функциональные результаты, существует и недостаток, а именно – развитие такого осложнения, как несращения вследствие нарушения анатомической целостности кости, рассасывание реплантата. В связи с этим в НИИ онкологии Томского НИМЦ разработана принципиально новая методика, при которой гипертермическое воздействие на костную ткань осуществляется без резекции и извлечения костного фрагмента [6]. Проведение интраоперационной термоабляции предполагается в области диафизарных фрагментов длинных трубчатых костей. Сначала выделяется в едином блоке кость с опухолью в пределах радикальных границ, затем этот массив охватывается специальными гибкими нагревателями, после чего осуществляется нагрев в заданном температурном режиме. Тепло распределяется по направлению от периферии к центру со всех сторон, что позволяет прогреть всю толщу кости. Таким образом, достигается решение сразу нескольких проблем – опухоль радикально девитализируется в необходимом объеме, не нужна реконструкция дефекта кости, нет необходимости обязательного выполнения металоостеосинтеза, т. к. предложенная методика позволяет сохранить целостность кости.

Реализация методики осуществляется посредством комплекса локальной гипертермии «Феникс-2», созданного на базе ТУСУР. Также в работе был задействован прибор Termo-MAX (ООО «Фаэтон», г. Томск). Принцип работы данных приборов построен на использовании постоянного тока в нагревательных элементах, за счет которого осуществляется повышение температуры в нагревателях до уровня, заданного оператором. Поддержание данного уровня осуществляется по принципу обратной связи. При этом воздействие на самого пациента осуществляется только тепловыми полями от нагревателя, плотно охватывающего участок кости. Для защиты мягких тканей используется теплоизолирующий материал [7–10]. Приборы способны поддерживать широкий диапазон температуры, за счет чего возможно моделирование разнообразных режимов температурного воздействия. Тем не менее вопрос выбора наиболее оптимального режима термоабляции костей остается открытым.

Цель исследования – изучение динамики изменения температуры снаружи и внутри длинных трубчатых костей животных под воздействием разных температурных режимов в течение заданного времени.

Материал и методы

Эксперименты проводились с использованием свежезамороженных длинных трубчатых костей свиней. Перед проведением эксперимента кость оттаивали при комнатной температуре в течение 10 ч, очищали от остатков мягких тканей, измеряли ее окружность в диафизарной области и взвешивали.

Эксперимент проводился в соответствии с оригинальной методикой, т. е. выделенная кость охватывалась гибким нагревателем, поверх которого накладывали теплоизолирующую прокладку. Для отслеживания динамики температурных изменений использовались два температурных датчика Pt-100 – один снаружи под нагревателем (его размещали так, чтобы он находился по центру нагревателя), другой – внутри костномозговой полости. Чтобы добиться центрального расположения датчика в костномозговой полости, кость с одной стороны отпиливали, в открывшийся костномозговой канал помещали теплоизоляционный материал толщиной 2 мм. В центре проделывали отверстие, через которое вводили датчик температуры. Глубина введения температурного датчика составляла 2,5 см от края нагревателя (при ширине нагревателя 5 см). Таким образом, точка измерения температуры находилась в проекции центра нагревателя.

Предложенная методика проведения высокотемпературного воздействия предполагает, что нагрев проводится интраоперационно, следовательно, температура кости *in vivo* поддерживается на постоянном температурном уровне, превышающем 30 °С. Чтобы добиться условий, приближающихся к условиям проведения операции, свиную кость с датчиком температуры, установленным в центре костномозгового канала, помещали в термостат с температурой воды 36,6 °С. После того как температура внутри костномозговой полости и температура воды выравнивались, кость извлекали из термостата и накладывали поверхностный нагреватель и теплоизолирующую прокладку. Нагрев осуществлялся с помощью поверхностных нагревателей, температура которых определялась выбранным режимом в течение 1 ч; фиксация температурных значений проводилась ежеминутно.

Экспериментальное исследование было построено на изучении четырех температурных режимов: трех с постоянной температурой нагревателя (РПН) и режима максимального нагрева (РМН), при котором специального ограничения температуры не устанавливалось, поэтому нагрев осуществлялся до 120 °С. Всего в исследовании было использовано 28 плечевых костей свиней. На отработку методики эксперимента было израсходовано 8 костей, при изучении РПН – 15 костей, в экспериментах с использованием РМН – 3 кости. При изучении РПН были сформированы 3 группы по 5 образцов (костей) в каждой. Температура нагревателя была стабилизирована на постоянном уровне:

– первая группа – режим постоянного нагрева 60 °С (Т60);

– вторая группа – режим постоянного нагрева 70 °С (Т70);

– третья группа – режим постоянного нагрева 80 °С (Т80).

Статистическая обработка проводилась с помощью программных вычислительных средств Statistica 13.3 software package for Windows (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). При проведении статистической оценки полученных результатов были выбраны контрольные точки от 0 до 60 мин наблюдения с пятиминутным шагом. Нулевой точке соответствовала исходная температура, регистрируемая непосредственно в момент включения нагревательного прибора; температура, зафиксированная на 60-й мин, соответствовала моменту окончания исследования. В каждой контрольной точке проведен анализ нормальности распределения полученных данных с использованием критерия Шапиро–Уилка [11, 12]. Значение уровня значимости $p<0,05$ указывало на отклонение закона распределения от нормального. Расчетный критерий показал, что в части контрольных точек распределение полученных данных не соответствует нормальному.

Таким образом, малый объем выборок при отсутствии нормального распределения данных в части контрольных точек обусловил представление полученных данных в виде медианы и интерквартильного размаха, а также интерпретацию полученных данных с использованием непараметрических критериев. Для проверки в случае парных различий применялся критерий Вилкоксона [13], при множественных сравнениях – критерий Краскела–Уоллиса [14]. Статистически значимыми считались различия на уровне 5 %.

Для наглядного представления происходящих тепловых процессов были построены графики зависимости температуры (снаружи/внутри кости) от времени. Распределение температурных значений в контрольных точках представлено в виде ящичных диаграмм, при этом линия внутри ящика соответствует медиане, его верхняя и нижняя границы – 25 и 75-му квартилям, а усы ящиков – максимальному и минимальному значениям.

Результаты

На основании полученных данных построены графики, отражающие зависимость температуры от времени. Все температурные кривые имели однотипный вид вне зависимости от уровня стабилизации температуры. В качестве примера ниже приведен график, соответствующий режиму постоянного нагрева 60 °С (рис. 1).

Происходящие процессы можно описать следующим образом: в первые 10 мин наблюдается максимально быстрый подъем температуры (в

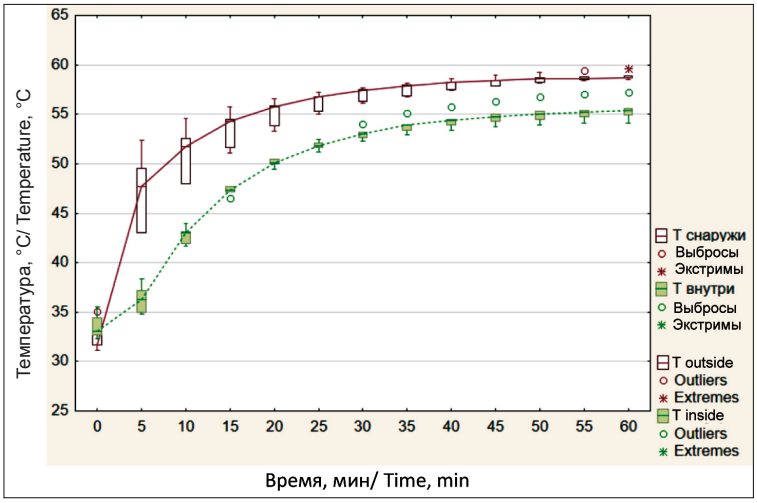


Рис. 1. График распределения температур снаружи и внутри кости в режиме нагрева 60 °С
Fig. 1. Graph of temperature distribution outside and inside the bone in heating mode 60 °C

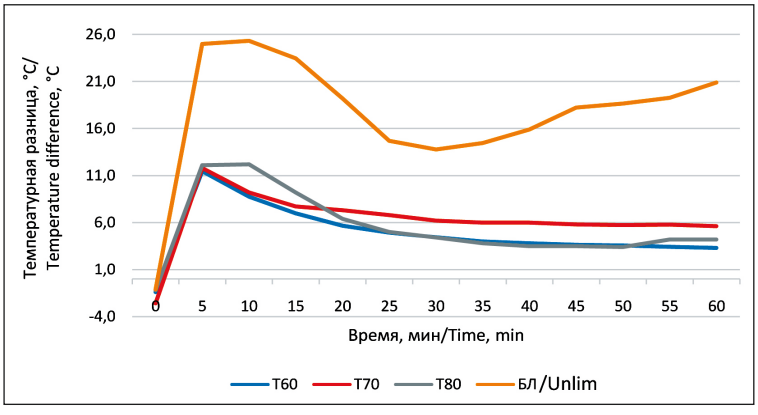


Рис. 2. Температурная разница между внутренней и наружной поверхностью кости при температуре воздействия 60, 70, 80 °С и режиме максимального нагрева
Fig. 2. Temperature difference between the inner and outer surface of the bone at the exposure temperature of 60, 70, 80 °C and maximum heating mode

Таблица/Table

Сравнение медианных значений в точке максимальной температурной разницы (5 мин)

Comparison of median values at the point of maximum temperature difference (5 min)

Время (мин)/ Time, min	T60	T70	T80	Max нагрев/ Max heating
0	-1,39	-2,60	-1,20	-1,12
5	**11,46**	**11,80**	**12,10**	**25**
10	8,75	9,20	12,20	25,33
15	6,97	7,70	9,20	23,47
20	5,67	7,30	6,40	19,2
25	4,93	6,80	5,00	14,7
30	4,44	6,20	4,40	13,77
35	3,99	6,00	3,80	14,45
40	3,80	6,00	3,50	15,9
45	3,63	5,79	3,50	18,22
50	3,55	5,73	3,40	18,65
55	3,43	5,77	4,20	19,27
60	3,31	5,61	4,20	20,89

первые 5 мин температурный прирост составляет 1 °С в мин). Затем температурная кривая становится более пологой, что обусловлено замедлением темпов прироста температуры. Так, в период с 20 по 40-ю мин он составляет порядка 0,3 °С в мин. В последний 20-минутный отрезок наблюдается почти горизонтальное положение температурной кривой, что указывает на стабилизацию температуры на достигнутом уровне. Температурный прирост в этот период составляет 0–0,1 °С, т. е. достигался некий устойчивый уровень (плато), который был ниже температуры стабилизации нагревателя и различен для исследуемых областей.

Формирующуюся температурную разницу можно наблюдать на графике (рис. 2), при построении которого использованы медианные значения в контрольных точках. Для оценки значимости различий использован критерий Вилкоксона [13]. Различия между температурой на наружной поверхности кости и в центре костномозговой полости в группах с использованием режима постоянного нагрева 60, 70, 80 °С и режима максимального нагрева были оценены как значимые. На графике мы видим, что максимальная температурная разница формируется в первые 5 мин нагрева. В следующие 15–20 мин происходило постепенное сближение температурных значений внутри и снаружи кости, после чего наблюдалась стабилизация температурного разрыва на уровне 3,5–6 °С.

Проведено сравнение медианных значений в точке максимальной температурной разницы (5 мин), которое показывало, что увеличение температуры воздействия способствует увеличению температурной разницы в период нагрева (таблица). Для того чтобы подтвердить наличие данной тенденции, использован режим максимального нагрева, при котором температура нагревателя поднималась до максимального значения и составляла 120 °С. В режиме максимального нагрева было исследовано 3 костных образца. В результате было выявлено увеличение температурной разницы до 25 °С на 5-й мин нагрева, в ходе дальнейшего нагрева температурный разрыв составлял 15–20 °С. Таким образом, можно утверждать, что с ростом температуры воздействия будет формироваться большая температурная разница между температурой на наружной поверхности и температурой в центре костномозговой полости.

Еще одной особенностью нагрева с постоянной температурой является смещение темпов максимального прироста температур относительно друг друга. На рис. 3 показаны выявленные особенности нагрева на примере режима 60 °С. Это свидетельствует о том, что, во-первых, тепловые волны достигают центра кости с задержкой, обусловленной прогревом наружных слоев; во-вторых, за счет последующей концентрации тепловых волн в центре костномозговой полости температура внутри нее продолжает нарастать, хотя на наружной поверхности уже наблюдается ее стабилизация.

Также необходимо было определить, как изменяется температура снаружи и внутри длинной трубчатой кости при увеличении температуры воздействия (режимы нагрева с постоянной температурой 60, 70, 80 °С) в заданный промежуток времени. Ниже представлено графическое изображение полученных данных (рис. 4, 5). На графики нанесены ящичные диаграммы с интервалом в 5 мин, которые соединены линией, проходящей через значения медиан. Хорошо заметны отличия, возникающие между исследуемыми группами. Существенность полученных различий была оценена с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса [15]. При рассмотрении трех температурных режимов в совокупности статистически значимая разница появлялась, начиная с 15-й мин на наружной поверхности и с 10-й мин – внутри костномозговой полости.

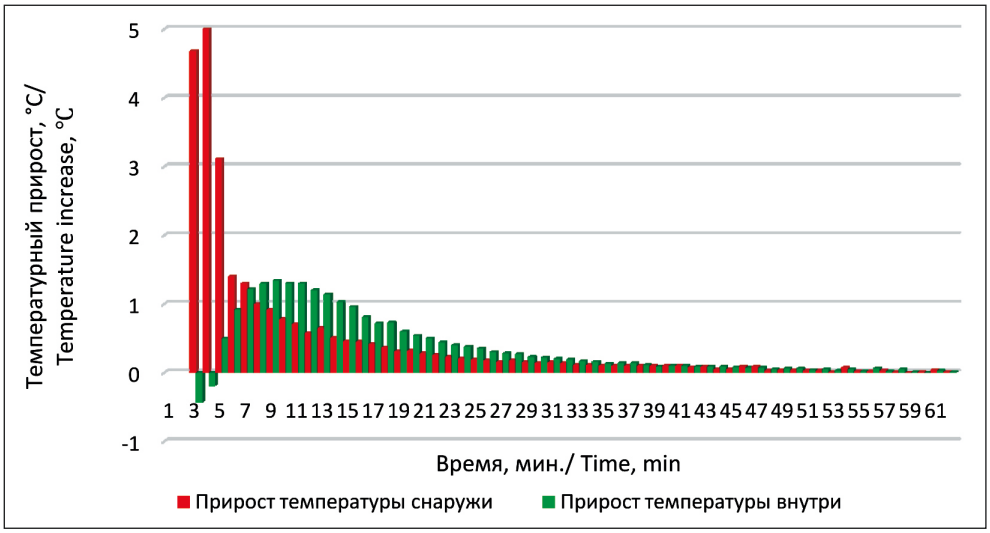


Рис. 3. Смещение темпов прироста температур снаружи и внутри длинной трубчатой кости при постоянной температуре воздействия 60 °C (по медианным значениям)
Fig. 3. Shift in the rate of temperature increase outside and inside the long tubular bone at a constant exposure temperature of 60 °C (according to median values)

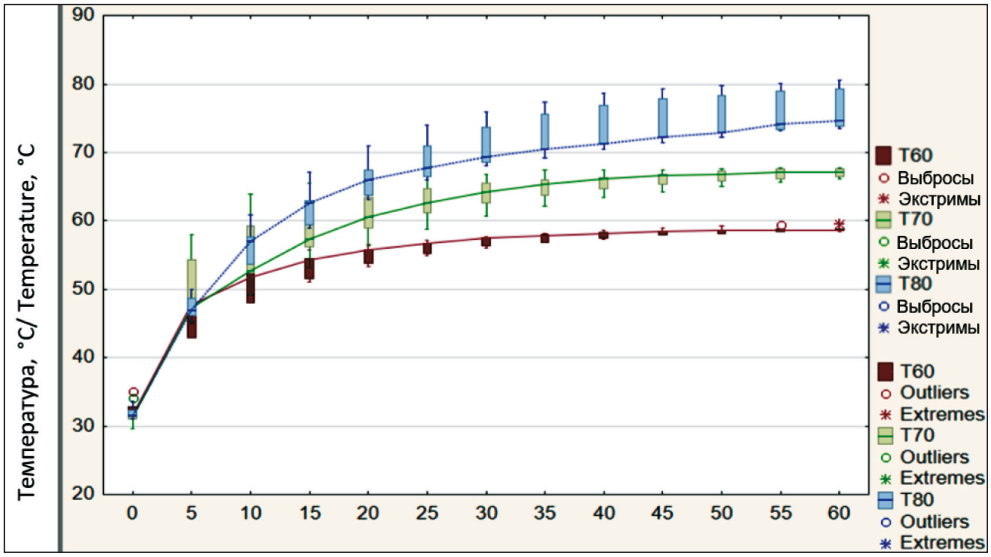


Рис. 4. Температура на наружной поверхности кости при постоянном нагреве с температурой нагревателя 60, 70, 80 °C
Fig. 4. The temperature on the outer surface of the bone under constant heating with a heater temperature of 60, 70, 80 °C

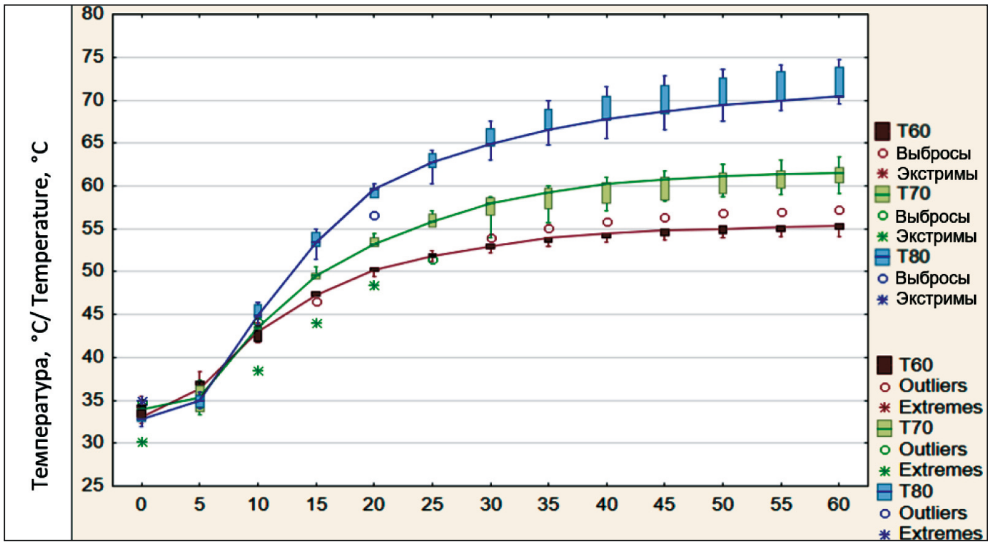


Рис. 5. Температура внутри костномозговой полости при постоянном нагреве с температурой нагревателя 60, 70, 80 °C
Fig. 5. Temperature inside the medullary cavity under constant heating with heater temperature 60, 70, 80 °C

Полученные различия проанализированы попарно: первая пара – режимы с постоянной температурой воздействия 60–70 °С, вторая – 70–80 °С, третья – 60–80 °С. На наружной поверхности кости значимая разница при сравнении режимов появлялась в первой паре начиная с 20-й мин, во второй – с 25-й мин, в третьей паре – на 10-й. На 60-й мин нагрева разница наружной температуры между соседними режимами (между режимами 60–70 °С и 70–80 °С) составляла 8,4–7,6 °С, а в паре 60–80 °С – 16 °С. Увеличение температуры воздействия на 10 °С приводило к росту температуры на наружной поверхности примерно на 8 °С. Таким образом, при использовании этого метода выявлены тепловые потери, вероятнее всего, конвекционного характера. Следовательно, чтобы достичь 60 °С в центре кости к наружной поверхности необходимо приложить большую температуру.

При попарном сравнении температуры, создаваемой при РПН внутри костномозговой полости, также была выявлена статистически значимая разница, которая составляла к моменту окончания нагрева в паре 60–70 °С – 6,1 °С; при 70–80 °С – 9,1 °С и при 60–80 °С – 15,11 °С. То есть, наряду с прямой зависимостью, выражающейся в росте температуры в костномозговой полости при увеличении температуры воздействия, существует и другая тенденция, свидетельствующая об увеличении температурной разницы между температурой воздействия и температурой нагрева внутри кости: так, если при РПН 60 °С она составляла порядка 5 °С, то при РПН 80 °С была получена разница почти в 10 °С.

Обсуждение

В качестве ориентиров для определения пределов температурного воздействия были выбраны: изменение прочности костной ткани, эффективность воздействия на опухолевый процесс, способность к последующей регенерации и рекомендации, данные врачами-онкологами относительно временных рамок, в которые должно проводиться термоабляционное воздействие.

Оценка рассмотренных режимов с позиций изменения механической прочности

По данным литературы, воздействие высокой температуры вызывало снижение механической прочности костной ткани. P. Köhler et al. [16] в исследовании с использованием диафизарной кости кроликов сообщали, что прочность снизилась до 77 % в тесте на кручение после автоклавирования при температуре 121 °С в течение 20 мин. H. Knaepler et al. в исследовании [17] с использованием губчатой кости свиньи отмечали, что прочность на сжатие снизилась примерно до 60 % после теплового воздействия 100 °С, но механическая прочность не изменилась после тепловой обработки при 60 °С. V.A. Singh et al. [18] провели исследование с использованием длинных трубчатых костей человека (бедренная, большеберцовая) и выявили снижение прочностных характеристик после термообработки в группах как автоклавирования (120 °С), так и кипячения более чем на 50 %. В то же время после термообработки при 60 °С (пастеризация) значительного снижения прочности не наблюдалось.

В силу того, что рассматриваемая нами методика не имеет аналогов и изменения костной ткани при таком подходе не изучались, нами проведены собственные исследования механической прочности кости, направленные на выявление изменения прочностных характеристик после гипертермического воздействия [19]. Было изучено *ex vivo* влияние термоабляции на прочностные характеристики длинных трубчатых костей здоровых свиней в тестах на сжатие. Значимые результаты, свидетельствующие об ухудшении механической прочности, получены при воздействии температуры 100 °С. При более низких температурах (60–90 °С) значимого снижения прочностных характеристик костей не наблюдалось. Более того, при воздействии 70 °С и 80 °С наблюдалась тенденция к увеличению механической прочности. Наименьшие изменения были отмечены при 60 °С. Следовательно, если определять границы допустимого температурного диапазона с точки зрения механической прочности, то интервал 60–90 °С может служить его границами.

Все рассмотренные РПН находились в допустимом температурном диапазоне, не оказывающем влияния на изменение прочностных характеристик. Исключение составлял лишь режим максимального нагрева, где температурные максимумы превышали 100 °С.

Оценка эффективности воздействия на опухолевый процесс

Оценка противоопухолевого эффекта строилась на основании обзора данных литературы по экстракорпоральной термоабляции пораженных опухолью фрагментов костей. Исследования, изучающие влияние гипертермии на опухолевые клетки, проводились в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». В частности, изучалось воздействие различных режимов гипертермии на жизнеспособность и пролиферативную активность опухолевых клеток [20]. Максимальная используемая температура составляла 50 °С. При этом у всех перевиваемых линий опухолевых клеток наблюдается снижение физиологической активности более 50 %, а снижение пролиферативной активности приближается к 100 %. Изучением влияния температур на опухолевые клетки крыс также занимались Y. Rong et al. [21], которые использовали 5 различных температур (40, 50, 60, 70 и 80 °С) и три временных интервала (10, 20 и 30 мин). Рост опухоли не наблюдался в группах 50 °С (20 и 30 мин) или более 60 °С даже через 35 нед после трансплантации опухоли.

V.A. Singh et al. исследовали влияние температуры на кортикальную кость, содержащую опухолевые клетки [18]. Авторы провели пастеризацию костных фрагментов при температуре 65 °С в течение 30 мин и подтвердили, что использованная ими температура является летальной для опухолевых клеток. Пастеризацию костного аутотрансплантата при температуре 60 °С в течение 30 мин применяли в клинической практике J. Manabe et al. [5], которые расценивали проведенную стерилизацию как достаточную, что при дальнейшем наблюдении за пациентами не выявлено локальных рецидивов.

Таким образом, термобиологические исследования показывают, что температура 60 °С является достаточной для девитализации опухолевых клеток. Поэтому первым из исследованных нами режимов была методика постоянного нагрева 60 °С. Проведенные исследования показали, что нагрев, осуществляемый в соответствии с предложенным режимом, не позволяет достичь требуемой температуры. В фазу стабилизации (с 30 до 60-й мин) температура на наружной поверхности достигала 58 °С, в костномозговой полости – 54 °С. Поскольку нами не найдено данных об использовании в клинической практике температур ниже 60 °С для экстракорпоральной стерилизации опухолевых аутотрансплантатов, данный температурный режим мог быть расценен только как резервный. Целесообразность его применения может быть подтверждена только дополнительными исследованиями, доказывающими противоопухолевый эффект.

С этой точки зрения РПН 70 и 80 °С могут рассматриваться как достаточно эффективные, т.к. температура снаружи кости и внутри костномозговой полости была выше 60 °С. Температурная медиана при РПН 70 °С составила 61,5 °С, при РПН 80 °С – 70,5 °С.

Оценка с точки зрения возможности регенеративных процессов

Согласно современным представлениям, одной из наиболее важных составляющих при запуске регенеративных процессов в костной ткани является костный морфогенетический белок (КМБ). Опытным путем было установлено, что КМБ устойчив к нагреванию до 65 °С [22–24]. Поэтому нами сделано предположение, что если температура внутри костномозговой полости не превысит температуры, вызывающей гибель КМБ, то со стороны эндоста начнутся регенеративные процессы, радиально направленные в сторону более периферийно расположенных костных структур. С учетом вышеизложенного режим постоянного нагрева 80 °С также должен рассматриваться только как резервный вариант, т. к. значения температуры снаружи (≈76 °С) и внутри (≈72 °С) превысили допустимый предел.

Наиболее перспективным нам представляется режим постоянного нагрева 70 °С, при котором температура на наружной поверхности кости достигала порядка 67 °С, а температура внутри кости не превышала 61 °С. Именно этот режим наиболее соответствует предложенной модели восстановительной реконструкции кости.

Оценка с точки зрения временных интервалов, в которые должно проводиться термоабляционное воздействие

Врачами-онкологами были даны рекомендации, регламентирующие длительность термоабляционного воздействия: стадия нагрева должна проходить в минимально короткий срок, ограничивающийся 15 мин. Непосредственно время лечебного воздействия должно составлять порядка 30 мин при температуре не менее 60 °С в центре костномозговой полости.

Проведенное исследование показало, что достичь желаемую температуру в 60 °С в центре кости за 15-мин интервал при использовании режимов постоянного нагрева 60, 70, 80 °С невозможно. Единственной методикой, которая демонстрировала такую возможность, был режим максимального нагрева, при котором температура внутри костномозгового канала достигала 67–68 °С на 15-й мин нагрева, а на наружной поверхности – 90 °С, т. е. быстрый нагрев обусловливал появление значительного температурного градиента (22 °С), при котором наружные слои кости перегревались. Следовательно, этот режим не может рассматриваться как перспективный в силу того, что при таком температурном воздействии будет происходить как снижение прочностных характеристик, так и утрата остеоиндуктивной способности костной ткани.

Тем не менее решение поставленной задачи возможно путем разработки режимов с переменной температурой, которые сочетали бы в себе первоначальное использование режима максимального нагрева с последующим переключением на режим с постоянной температурой. В качестве альтернативного варианта можно рассматривать РПН, если будет возможно увеличение времени температурного воздействия, в первую очередь – за счет увеличения стадии нагрева.

Заключение

В представленной работе мы попытались ответить на вопрос о выборе наиболее оптимального режима гипертермического воздействия при использовании оригинальной методики интраоперационной термоабляции. В качестве критериев отбора выступали такие параметры, как эффективность воздействия на опухолевые клетки, сохранение прочностных характеристик и регенеративной способности костной ткани, реализация гипертермического воздействия в отведенных временных рамках (15 мин – нагрев, 30 мин – лечебное время воздействия при температуре не менее 60 °С).

Подводя итог вышеизложенному материалу, можно сделать следующие выводы:

1. Наиболее соответствующим предъявленным требованиям является режим постоянного нагрева 70 °С. Медиана температуры стабилизации составляла: 61 °С внутри костномозговой полости и 67 °С на наружной поверхности кости. При такой температуре утрачивается жизнеспособность опухолевых клеток, но сохраняются прочностные характеристики кости. Предполагается, что возможны и регенеративные процессы, т.к. температура нагрева внутри костномозговой полости не достигает пороговой температуры инактивации КМБ. Однако этот режим не удовлетворяет отведенным временным рамкам, т. к. период нагрева до температуры 60 °С составляет 35–40 мин, соответственно, полное время воздействия будет составлять примерно 70 мин.

2. Режим постоянного нагрева 60 °С можно рассматривать лишь как резервный вариант, т.к. достигнутые значения температуры внутри костномозговой полости (55 °С) и на наружной поверхности кости (58 °С) были ниже запланированного уровня. Полученная температура позволяет сохранить прочностные характеристики и регенеративные способности костной ткани. Однако в литературе не описано применения такой температуры при экстракорпоральной стерилизации опухолевых аутотрансплантатов. Поэтому первоначально необходимо оценить достаточность этой температуры для уничтожения опухолевых клеток.

3. Режим постоянного нагрева 80 °С также следует рассматривать как запасной вариант, т.к. высокая температура стабилизации (75 °С на наружной поверхности и 70 °С внутри костномозговой полости) подразумевает полную инактивацию КМБ, ответственного за запуск остеоиндуктивных процессов. Сохранение прочностных характеристик также требует уточнения, т. к. при исследовании прочностных характеристик мы использовали заранее заготовленную кость животных, возможно, проведение испытаний на прочность на человеческой кости внесет свои коррективы. Однако необходимо отметить, что данная температура обеспечивает необходимый уровень девитализации опухолевых клеток.

4. Единственным режимом, позволяющим соблюсти предложенные временные рамки, был режим максимального нагрева, при котором температура на 15-й мин нагрева внутри костномозговой полости уже достигала 67–68 °С, а на наружной поверхности – порядка 90 °С. В оставшееся время температура поднималась до 118 °С снаружи и 97 °С внутри кости. Такая температура однозначно вызывает снижение прочностных характеристик и разрушение КМБ.

5. Для того чтобы уложиться в предложенные временные рамки при сохранении оптимальных температурных параметров, предложено разработать режимы с переменной температурой, которые сочетали бы в себе первоначальное использование режима максимального нагрева до момента достижения заданной температуры в костномозговой полости с последующим переключением на режим с постоянной температурой, позволяющий поддерживать достигнутый температурный уровень во время лечебного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Qu H., Guo W., Yang R., Li D., Tang S., Yang Y., Dong S., Zang J.* Reconstruction of segmental bone defect of long bones after tumor resection by devitalized tumor-bearing bone. World J Surg Oncol. 2015; 13: 282. doi: 10.1186/s12957-015-0694-3.

2. *Khattak M.J., Umer M., Haroon-ur-Rasheed, Umar M.* Autoclaved tumor bone for reconstruction: an alternative in developing countries. Clin Orthop Relat Res. 2006; 447: 138–44.

3. *Pan K.L., Chan W.H., Ong G.B., Premsenthil S., Zulkarnaen M., Norlida D., Abidin Z.* Limb salvage in osteosarcoma using autoclaved tumor-bearing bone. World J Surg Oncol. 2012; 10: 105. doi: 10.1186/1477-7819-10-105.

4. *Umer M., Umer H.M., Qadir I., Rashid H., Awan R., Askari R., Ashraf S.* Autoclaved tumor bone for skeletal reconstruction in paediatric patients: a low cost alternative in developing countries. Biomed Res Int. 2013. doi: 10.1155/2013/698461.

5. *Manabe J., Ahmed A.R., Kawaguchi N., Matsumoto S., Kuroda H.* Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2004; (419): 258–66. doi: 10.1097/00003086-200402000-00042.

6. *Пахмурин Д.О., Федоров А.А., Кобзев А.В., Семенов В.Д., Аниценя И.И., Богоутдинова А.В., Ситников П.К., Кажмаганбетова М., Матюшков С., Хан К.И., Семенова Г.Д.* Способ интраоперационного гипертермического воздействия на костную ткань. Патент РФ № 2695305. Заявл. 13.07.2018; Опубл. 22.07.2019. [*Pakhmurin D.O., Fedorov A.A., Kobzev A.V., Anisenya I.I., Bogoutdinova A.V., Sitnikov P.K., Kazhmaganbetova M., Matyushkov S., Khan K.I., Semenova G.D.* Method for intraoperative hyperthermic exposure on bone tissue. The patent of the Russian Fedetarion No 2695305. 22.07.2019. (in Russian)].

7. *Пахмурин Д.О., Кобзев А.В., Семенов В.Д., Литвинов А.В., Учаев В.Н., Хуторной А.Ю.* Автоматизированные комплексы высокотемпературного воздействия на биологические ткани. Томск, 2014. 88 с. [*Pakhmurin D.O., Kobzev A.V., Semenov V.D., Litvinov A.V., Uchaev V.N., Khutornoy A.Yu.* Automated complexes for high-temperature exposure to biological tissues. Tomsk, 2014. 88 p. (in Russian)].

8. *Pakhmurin D.O., Kobzev A.V., Semenov V.D., Litvinov A.V., Uchaev V.N., Khutornoy A.Yu.* A Method of Controlled Local Hyperthermia. World Appl Sci J. 2014; 30(9): 1182–7. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.09.14146.

9. *Pakhmurin D.O., Kobzev A.V., Semenov V.D., Litvinov A.V., Uchaev V.N., Khutornoy A.Yu.* A Temperature Stabilization Device for Local Hyperthermia in Cancer Treatment. Middle-East J Sci Res. 2014; 20(12): 1940–5. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.20.12.21097.

10. *Кобзев А.В., Пахмурин Д.О., Семенов В.Д., Семенова Г.Д.* Комплекс для высокотемпературного воздействия на биологическую ткань (варианты). Патент РФ № 2636877. Заявл. 21.11.2016; Опубл. 28.11.2017. [*Kobzev A.V., Pakhmurin D.O., Semenov V.D., Semenova G.D.* Complex for high-temperature impact on biological tissue (options). The patent of the Russian Federation No 2636877. 28.11.2017. (in Russian)].

11. *Hart N.H., Nimphius S., Rantalainen T., Ireland A., Siafarikas A., Newton R.U.* Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2017; 17(3): 114–39.

12. *Perilli E., Baleani M., Ohman C., Fognani R., Baruffaldi F., Viceconti M.* Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. J Biomech. 2008; 41(2): 438–46. doi: 10.1016/j.jbiomech.2007.08.003.

13. *McDonald J.H.* Handbook of Biological Statistics. 3rd ed. [Internet]. Baltimore: Sparky House Publishing, 2014. [cited 2021 Sep 2]. URL: www.biostathandbook.com.

14. *Mann H.B., Whitney D.R.* On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann. Math. Stat. 1947; 18: 50–60. doi: 10.1214/aoms/1177730491.

15. *Castellan S., N. John Castellan Jr.* Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. Second ed. New York: McGraw-Hill, 1988.

16. *Köhler P., Kreicbergs A., Strömberg L.* Physical properties of autoclaved bone. Torsion test of rabbit diaphyseal bone. Acta Orthop Scand. 1986; 57(2): 141–5. doi: 10.3109/17453678609000888.
17. *Knaepler H., Haas H., Puschel H.U.* Biomechanische Eigenschaften thermisch und radioaktiv behandelter Spongiosa. Unfallchirung. 1991; 17: 194–9.
18. *Singh V.A., Nagalingam J., Saad M. Pailoor., J.* Which is the best method of sterilization of tumour bone for reimplantation? A biomechanical and histopathological study. BioMedical Engineering OnLine. 2010, 9: 48. doi: 10.1186/1475-925X-9-48.
19. *Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A., Kulkov A., Khlusov I., Kostyuchenko E., Sidorov I., Anisenya I.* Compressive Strength Characteristics of Long Tubular Bones after Hyperthermal Ablation. Symmetry. 2022; 14(2). doi:10.3390/sym14020303.
20. *Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Абдуллаев А.Г., Малахова Н.В., Ситдикова С.М., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.М.* Влияние гипертермии на жизнеспособность и пролиферативную активность опухолевых клеток. Российский онкологический журнал. 2016; 21(5): 250–2. [*Anisimova N.Yu., Kiselevsky M.V., Abdullaev A.G., Malakhova N.V., Sitdikova S.M., Polotsky B.E., Davydov M.M.* Effect of hyperthermia on the viability and proliferative activity of tumor cells. Russian Journal of Oncology. 2016; 21(5): 250–2. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-250-252.
21. *Rong Y., Sato K., Sugiura H., Ito T., Sakano S., Iwata H., Kimata K.* Effect of elevated temperature on experimental swarm rat chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1995; (311): 227–31.
22. *Зайцев В.В., Карягина А.С., Лунин В.Г.* Костные морфогенетические белки (BMP): Общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2009; (4): 79–84. [*Zaicev V.V., Karyagina A.S., Lunin V.G.* Bone morphogenetic proteins (BMP): General characteristics, prospects for clinical use in traumatology and orthopedics. Bulletin of Traumatology and Orthopedics. N.N.Priorova. 2009; (4): 79–84. (in Russian)].
23. *Reddi A.H.* Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. Nat Biotechnol. 1998; 16(3): 247–52. doi: 10.1038/nbt0398-247.
24. *Okamoto M., Murai J., Yoshikawa H., Tsumaki N.* Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. J Bone Miner Res. 2006; 21(7): 1022–33. doi: 10.1359/jbmr.060411.

Поступила/Received 24.10.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 18.01.2023
Принята к публикации/Accepted 08.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пахмурин Денис Олегович, кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории съема, анализа и управления биологическими сигналами, заведующий лабораторией биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Томский университет систем управления и радиоэлектроники»; доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9261-5513. Author ID (Scopus): 56100011300. ORCID: 0000-0002-5191-6938.
Пахмурина Виктория Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории съема, анализа и управления биологическими сигналами, ФГБОУ ВО «Томский университет систем управления и радиоэлектроники» (г. Томск, Россия).
Анисеня Илья Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. ORCID: 0000-0003-3882-4665.
Ситников Павел Константинович, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5945-0701. ORCID: 0000-0003-0674-2067.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пахмурин Денис Олегович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание статьи.
Пахмурина Виктория Викторовна: обзор научной информации, статистическая обработка, написание статьи.
Анисеня Илья Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.
Ситников Павел Константинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках научных проектов, выполняемых коллективами исследовательских лабораторий образовательных учреждений высшего профессионального образования Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, номер проекта FEWM-2020-0042.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Denis O. Pakhmurin, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Biological Signals Acquisition, Analysis and Control Laboratory, Head of Laboratory of Biomedical Technologies, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Associate Professor of the Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 56100011300. ORCID: 0000-0002-5191-6938.
Victoria V. Pakhmurina, Junior Researcher, Biological Signals Acquisition, Analysis and Control Laboratory, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (Tomsk, Russia).

Ilya I. Anisenya, MD, PhD, Leading Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381. ORCID: 0000-0003-3882-4665.
Pavel K. Sitnikov, MD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0674-2067.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Denis O. Pakhmurin: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Victoria V. Pakhmurina: data collection and analysis, statistical processing, drafting of the manuscript.
Ilya I. Anisenya: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.
Pavel K. Sitnikov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of scientific projects carried out by teams of research laboratories of educational institutions of higher education subordinate to the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project number FEWM-2020-0042.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-76-84
УДК: 616.22-006.61:577.29

Для цитирования: *Топчу Ю.А., Тихомирова М.В., Булатов Э.Р., Абрамова З.И., Бумбер Я.А.* Нокаут гистоновой метилтрансферазы *NSD1* приводит к снижению пролиферации и увеличению чувствительности к цисплатину клеток плоскоклеточного рака гортани. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 76–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-76-84
For citation: *Topchu I.A., Tikhomirova M.V., Bulatov E.R., Abramova Z.I., Boumber Y.A.* Knockout of the histone methyltransferase *NSD1* leads to a decrease in cell proliferation and an increase in sensitivity to cisplatin in laryngeal squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 76–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-76-84

НОКАУТ ГИСТОНОВОЙ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ *NSD1* ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ПРОЛИФЕРАЦИИ И УВЕЛИЧЕНИЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИСПЛАТИНУ КЛЕТОК ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

Ю.А. Топчу, М.В. Тихомирова, Э.Р. Булатов, З.И. Абрамова, Я.А. Бумбер

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия
Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. E-mail: topchu.1993@gmail.com

Аннотация

Введение. Метилирование гистонов является одним из механизмов, участвующих в регуляции экспрессии генов и поддерживающих стабильность генома, участвуя в репарации ДНК. Диметилирование лизина 36 на гистоне 3 (H3K36me^2) является одной из важнейших гистоновых модификаций, которая характеризуется как эпигенетическая метка, ответственная за активацию экспрессии генов. H3K36me^2 – продукт ферментной активности белков NSD1, NSD2, NSD3 и ASH1L. Известно, что мутации гистоновой метилтрансферазы *NSD1* часто встречаются при плоскоклеточном раке головы и шеи, и наличие мутаций *NSD1* положительно коррелирует с повышенной выживаемостью пациентов. Особенно эта тенденция выражена у пациентов с раком гортани. **Целью исследования** стали изучение роли NSD1 в росте клеток плоскоклеточного рака гортани и немелкоклеточного рака легкого и оценка влияния нарушения экспрессии NSD1 на чувствительность клеток к цисплатину. **Материал и методы.** С использованием базы данных TCGA был проведен корреляционный анализ между наличием мутаций в гене *NSD1* и выживаемостью пациентов. С помощью системы геномного редактирования CRISPR/Cas9 были созданы клеточные линии рака гортани и немелкоклеточного рака легкого с нокаутом гена *NSD1*. Методом иммуноблоттинга был оценен эффект нокаута *NSD1* на уровень H3K36me^2 в контрольных и нокаутных клетках. Также были проведены тест на пролиферацию клеток и тест на определение жизнеспособности клеток под действием цисплатина. **Результаты.** Нокаут *NSD*1 эффективно снижает уровень H3K36me^2 в клеточных линиях рака гортани и рака легкого. Также на созданных клеточных моделях было продемонстрировано, что нокаут *NSD1* значительно понижает пролиферативную активность клеток рака гортани и повышает эффективность лечения цисплатином, в то время как в клетках немелкоклеточного рака легкого такого эффекта обнаружено не было. **Заключение.** На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что белок NSD1 является потенциальной мишенью для разработки ингибиторов с последующим тестированием *in vitro* и *in vivo* на моделях плоскоклеточного рака головы и шеи, особенно рака гортани. Для более детального понимания того, как NSD1 регулирует рост опухолевых клеток, нужны дополнительные исследования.

Ключевые слова: метилирование гистонов, NSD1, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, CRISPR/Cas9.

Топчу Юлия Алексеевна, topchu.1993@gmail.com

KNOCKOUT OF THE HISTONE METHYLTRANSFERASE *NSD1* LEADS TO A DECREASE IN CELL PROLIFERATION AND AN INCREASE IN SENSITIVITY TO CISPLATIN IN LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

I.A. Topchu, M.V. Tikhomirova, E.R. Bulatov, Z.I. Abramova, Y.A. Boumber

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia
18, Kremlyovskaya St., 420008, Kazan, Russia. E-mail: topchu.1993@gmail.com

Abstract

Introduction. The histone methylation regulates gene expression and plays a role in genomic stability participating in DNA repair. Dimethylation of histone 3 lysine 36 (H3K36me^2) is an important histone modification which is responsible for gene expression activation. H3K36me^2 is a product of methyltransferase activity of NSD1, NSD2, NSD3, and ASH1L proteins. *NSD1* mutations are known to often occur in head and neck squamous carcinoma. The presence of *NSD1* mutations highly correlates with increased survival, especially for patients with laryngeal cancer. **The aim of this study** was an *in vitro* investigation of the role of NSD1 in the cell proliferation of laryngeal squamous cell cancer and non-small lung cancer cells, as well as a study of the effect of disruption of the *NSD1* gene expression on cisplatin treatment response. **Material and Methods.** Using TCGA, correlation analysis was performed to compare *NSD1* wild type and mutant patient survival. NSD1 knockout cell lines models of laryngeal and non-small cell lung cancer were developed using the CRISPR/Cas9 system. The effect of *NSD1* knockout on H3K36me^2 level was evaluated by western blot. Proliferation and IC50 of cisplatin in control and knockout cells were studied as well. **Results.** It was demonstrated that *NSD1* knockout decreased the H3K36me^2 level and cell proliferation in laryngeal squamous cell cancer cells and increased the sensitivity of head and neck cancer cells to cisplatin treatment, while there was no effect of *NSD1* knockout in a non-small cell lung cancer cell line. **Conclusion.** Based on the data obtained, it can be concluded that the NSD1 protein is a potential target for inhibitor development following in vitro and in vivo testing in head-neck squamous cell carcinoma models. More studies are needed for better understanding of the regulation of tumor cell growth by NSD1.

Key words: histone methylation, NSD1, head and neck squamous cell carcinoma, CRISPR/Cas9.

Введение

Инициирование и развитие опухолей являются следствием мутаций в клетках. Накопленные знания об эпигенетических механизмах являются доказательством того, что изменения эпигенетического профиля также играют критическую роль в канцерогенезе: реорганизация хроматина обеспечивает доступ факторов транскрипции к ДНК, что способствует повышению экспрессии генов, ответственных за пролиферацию раковых клеток. Под эпигенетическими механизмами регуляции принято понимать такие ключевые процессы, как метилирование ДНК, различные модификации гистоновых белков и изменения в профилях некодирующих РНК [1]. Гистоновые белки, составляющие строительные блоки хроматина, модифицированы различными посттрансляционными модификациями (ПТМ), которые регулируют структуру и функцию хроматина [2]. Модификации гистонов регулируют экспрессию генов двумя основными способами. К первому относятся модификации, непосредственно влияющие на общую структуру хроматина, такие как ацетилирование, нейтрализующее положительный заряд гистонов, ослабляющее электростатические взаимодействия с ДНК и приводящее к релаксации хроматина, который становится более доступным для транскрипционных факторов [3]. В отличие от ацетилирования добавление метильных групп существенно не изменяет заряд гистонов и не влияет непосредственно на структуру хроматина; однако метилирование создает сайты связывания для различных нижестоящих эффекторных белков, которые также обеспечивают привлечение факторов транскрипции [3]. Одной из важнейших гистоновых модификаций является диметилирование лизина 36 на гистоне 3 (H3K36me^2), которое участвует в регуляции экспрессии генов [4] и поддерживает стабильность хроматина, участвуя в репарации ДНК [5, 6]. Аберрантное метилирование гистонов, в том числе H3K36me^2, часто обнаруживается при развитии и прогрессировании различных опухолей [7]. Метилирование гистонов катализируется ферментами гистонметилтрансферазами (ГМТ) [8]. Диметилирование гистона H3K36 по всему геному опосредуется ферментами NSD1, NSD2, NSD3 и ASH1L [9]. Было показано, что ген ГМТ *NSD1* часто мутирован при плоскоклеточном раке головы и шеи, и от 10 до 13 % пациентов с данным диагнозом имеют мутацию в гене *NSD1* [10, 11].

Плоскоклеточная карцинома головы и шеи включает в себя разнообразную группу опухо-

лей, которые классифицируются по различным анатомическим локализациям (полость рта, ротоглотка, гортаноглотка, гортань и носоглотка), что, в свою очередь, характеризует их различной эпидемиологией, клиническим прогнозом [12]. Также интересно заметить, что именно рак гортани характеризуется наивысшей корреляцией между наличием мутаций *NSD1* и повышенной выживаемостью пациентов [13]. При этом ранее роль NSD1 в раке гортани *in vitro* исследована не была. Также известно, что немелкоклеточный рак легкого имеет с раком гортани схожую этиологию, развиваясь из энтодермальных клеток, что позволяет предположить наличие схожих молекулярных механизмов в клетках плоскоклеточного рака головы и шеи и немелкоклеточного рака легкого. Ранее сообщалось об идентификации подтипа плоскоклеточного рака легкого, обогащенного инактивирующими мутациями *NSD1*, который эпигенетически и транскрипционно аналогичен подтипу рака головы шеи с мутациями *NSD1* [14].

Целью исследования стали изучение роли ГМТ NSD1 в росте клеток карциномы гортани и немелкоклеточного рака легкого и оценка влияния нарушения экспрессии NSD1 на чувствительность клеток к цисплатину.

Материал и методы

Анализ базы данных TCGA

Для корреляционного анализа показателей выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи и мутаций в гене *NSD1* использовались данные базы Атлас ракового генома (TCGA) на портале http://www.cbioportal.org. Использовался набор данных TCGA_PanCancer, представленный на 20.10.2022.

Клеточные линии

В качестве объекта исследования были использованы клеточные линии плоскоклеточного рака гортани JHU011, JHU022 (клеточные линии были подарены Е.И. Изюмченко, Чикагский Университет, США) и аденокарциномы легкого A549 (American Tissue Culture Collection, ATCC). Клеточные линии культивировались в стандартной среде RPMI-164 с содержанием 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 1 % пенициллина и стрептомицина и 1 % L-глутамина.

Нокаут гена NSD1 с применением технологии CRISPR/Cas9

Для получения клеточных линий со стабильным нокаутом гена *NSD1* использовали вектор Lenti-CRISPR v2.0 (Addgene, США), кодирующий эндонуклеазу Cas9 и гидовую РНК (гРНК). Для нокаута *NSD1* использовали следующую последовательность гРНК: 5’- GTTTGCACTTCCTTGAGTCC -3’. Клеточные линии, стабильно экспрессирующие Cas9 и гРНК, получали с использованием метода лентивирусной трансдукции. Вирусные частицы нарабатывали в клетках HEK293T, используя трехкомпонентную лентивирусную систему, которая включает в себя упаковочный вектор psPAX2 (*packing*), кодирующий лентивирусную оболочку, и оболочечный вектор pCMV-VSV-G (*envelope*), кодирующий компоненты вирусного капсида, и вектор LentiCRISPRv2.0 с гидовой РНК (в качестве контроля использовали вектор LentiCRISPRv2.0, не несущий гидовую РНК). Далее среду, содержащую вирусные частицы, фильтровали и переносили на монослой клеток JHU011, JHU022 и A549, добавляя полибрен (6 мкг/мл) для улучшения проницаемости клеточной мембраны; заражение клеток вирусными частицами проводили в течение 48 ч. Далее заменяли среду и добавляли селектирующий агент (пуромицин концентрацией 1 мкг/мл); растили клетки параллельно с контрольными, нетрансдуцированными, до гибели последних. Далее проводили селекцию отдельных нокаутных клонов. После разрастания клонов проводили проверку нокаута при помощи иммуноблоттинга. Для последующей работы был выбран один клон для каждой клеточной линии.

Иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг проводили согласно стандартному протоколу, который был подробно описан нами ранее [15]. Использовали следующие первичные антитела: NSD1 (#75-280, NeuroMab, США), Di-Methyl-Histone H3 (Lys36) (# 2901, Cell Signaling, США), Histone H3 (#14269, Cell Signaling, США), Vinculin (#13901, Cell Signaling, США). Сигнал детектировали с помощью светочувствительной фотографической пленки с использованием хемилюминесцентного субстрата SuperSignal West Pico Plus (ThermoScientific, США). Пленки сканировались, далее количественный анализ полученных изображений осуществляли в программе ImageJ, измеряя оптическую плотность почернения светочувствительного слоя фотографических пленок.

Тест по оценке пролиферативной активности клеток

В 96-луночный планшет рассаживали 500 клеток на лунку. Для определения скорости пролиферации клеток с нокаутом *NSD1* и без него были выбраны следующие временные точки: 24, 72, 96, 120, 144 и 168 ч. Измерения пролиферативной активности проводили с помощью набора CellTiter-Blue Cell Viability Assay (Promega, США), который работает на основе способности живых клеток конвертировать раствор нефлуоресцирующего резазурина в флуоресцирующий резорфурин. После добавления реагента для измерения пролиферации планшет инкубировали в течение двух часов в CO_2-инкубаторе при 37 °C. Измеряли флуоресценцию при длине волны 560/590 нм с помощью планшетного ридера (Biotek, США).

Скорость пролиферации клеток рассчитывали как относительную величину, принимая за единицу значение флуоресценции во временной точке 24 ч. Кривые роста клеток строили с использованием программы GraphPad Prism.

Определение жизнеспособности клеток под действием цисплатина

В 96-луночный планшет рассаживали 1000 клеток на лунку. Далее к клеткам добавляли цисплатин в различной концентрации и оставляли инкубироваться в CO_2-инкубаторе при 37 °C в течение 72 ч. По окончании инкубации добавляли реагент для оценки пролиферативной активности CellTiter-Blue Cell Viability Assay (Promega, США) и проводили измерения, как было описано выше (см. «Тест на пролиферативную активность клеток»). Кривые для определения полуингибирующей концентрации цисплатина (IC50) строили с использованием программы GraphPad Prism.

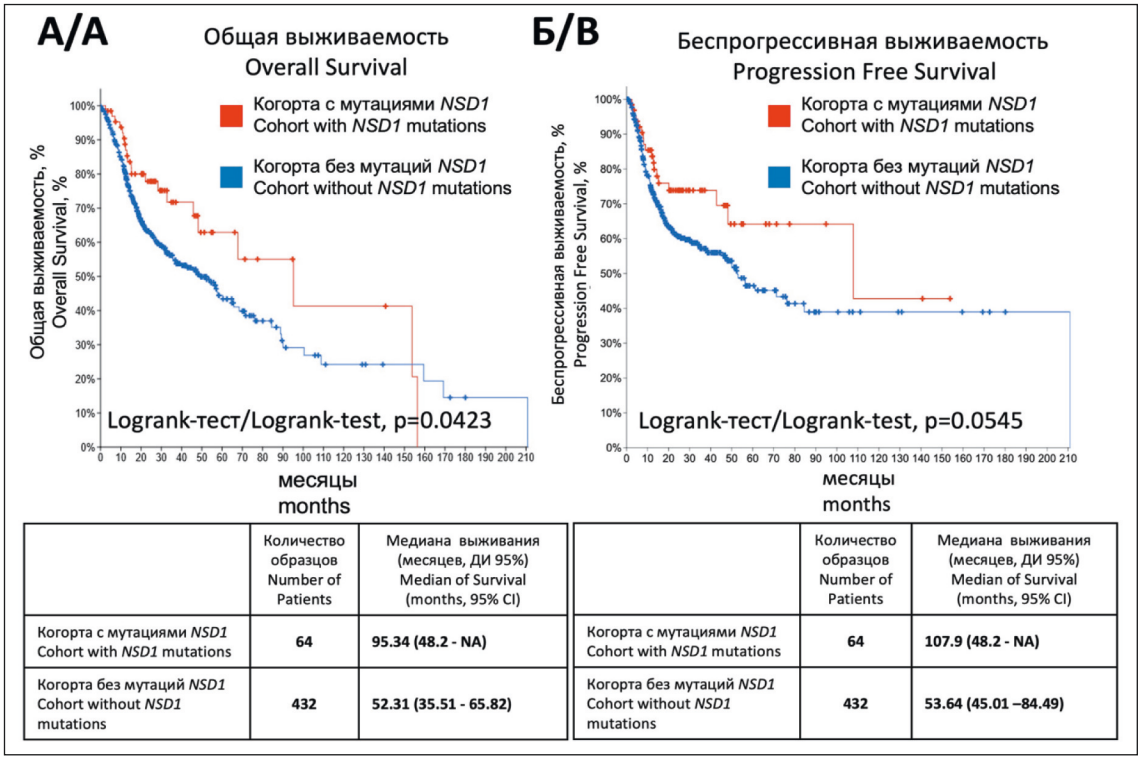
Статистическая обработка данных

Для анализа данных, полученных из базы TCGA_PanCancer, использовались инструменты, представленные на портале http://www.cbioportal.org. Для сравнения кривых выживаемости Каплана–Майера использовался логарифмический ранговый тест (Longrank-тест). Статистическая обработка экспериментально полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.1.1 (Сан-Диего, США). Для определения статистической значимости при сравнении двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе данных пролиферативной активности клеток использовался двухфакторный дисперсионный анализ (Two-way ANOVA), так как оценивался уровень флуоресценции в зависимости от двух факторов – время (часы) и статус гена *NSD1* (контроль и нокаут). При $p<0,05$ результаты считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Влияние мутаций NSD1 на продолжительность жизни пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

Из анализа базы данных TCGA_PanCancer, которая включала в себя 523 образца (из них 496 образцов, которые имели информацию об NSD1 мутациях), можно заключить, что наличие мутаций *NSD1* коррелирует с общей выживаемостью у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Общая продолжительность жизни пациентов, имеющих опухоли с мутациями в гене *NSD1,* выше, чем у пациентов без мутаций *NSD1:* медианы выживаемости составляют 95,34 и 52,31 мес соответственно (p=0,0423*)* (рис. 1А). Помимо этого, когорта пациентов с мутациями *NSD1* также



	Количество образцов Number of Patients	Медиана выживания (месяцев, ДИ 95%) Median of Survival (months, 95% CI)
Когорта с мутациями *NSD1* Cohort with *NSD1* mutations	64	95.34 (48.2 - NA)
Когорта без мутаций *NSD1* Cohort without *NSD1* mutations	432	52.31 (35.51 - 65.82)

	Количество образцов Number of Patients	Медиана выживания (месяцев, ДИ 95%) Median of Survival (months, 95% CI)
Когорта с мутациями *NSD1* Cohort with *NSD1* mutations	64	107.9 (48.2 - NA)
Когорта без мутаций *NSD1* Cohort without *NSD1* mutations	432	53.64 (45.01 –84.49)

Рис. 1. Корреляция наличия мутаций в гене *NSD1* с ОВ и БВП пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Кривые общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости, построенные методом Каплана–Мейера на основе данных, полученных из TCGA_PanCancer на портале http://www.cbioportal.orgA (А – ОВ, Б – БВП)

Fig. 1. The correlation of *NSD1* mutations with OS and PFS in head and neck squamous cell carcinoma patients. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) curves plotted using the Kaplan–Meier method, using TCGA_PanCancer at http://www.cbioportal.org (A – OS, B – PFS)

имеет тренд к более продолжительному периоду беспрогрессивной выживаемости по сравнению с когортой, не имеющей мутаций *NSD1:* медианы составляют 107,9 и 53,64 мес соответственно (p=0,0545). Полученные в результате анализа базы TCGA_PanCancer данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями, согласно которым примерно у 10–13 % пациентов с раком головы, шеи мутирован ген фермента *NSD1*; вместе с этим наблюдается значительное повышение выживаемости таких пациентов [10, 11]. Также для пациентов с диагнозом рак гортани повреждающие мутации в *NSD1* и *NSD2* служат маркером благоприятного прогноза [13]. Интересно, что корреляция между наличием мутаций *NSD1* и улучшенной выживаемостью пациентов наблюдалась в когорте с отрицательным результатом анализа на вирус папилломы человека (ВПЧ), тогда как наличие ВПЧ и мутаций *NSD1*, а также низкая экспрессия белка NSD1 коррелировали с ухудшением прогноза для пациентов [11, 16]. Но стоит отметить, что когорты ВПЧ-положительных пациентов в данных исследованиях были ограниченными, и утверждение о влиянии *NSD1*-мутаций при ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке головы и шеи еще требует дополнительных исследований. Таким образом, мутации *NSD1* могут служить маркером благоприятного прогноза для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи и отрицательным ВПЧ-статусом.

Получение клеточных линий с нокаутом гена NSD1

Для того чтобы исследовать роль NSD1 в росте опухолевых клеток *in vitro,* необходимо было получить клеточные модели, в которых экспрессия *NSD1* была бы подавлена. Для решения этой задачи мы выбрали метод создания нокаутных клеточных линий с помощью системы CRISPR/Cas9, которая является эффективным инструментом выключения

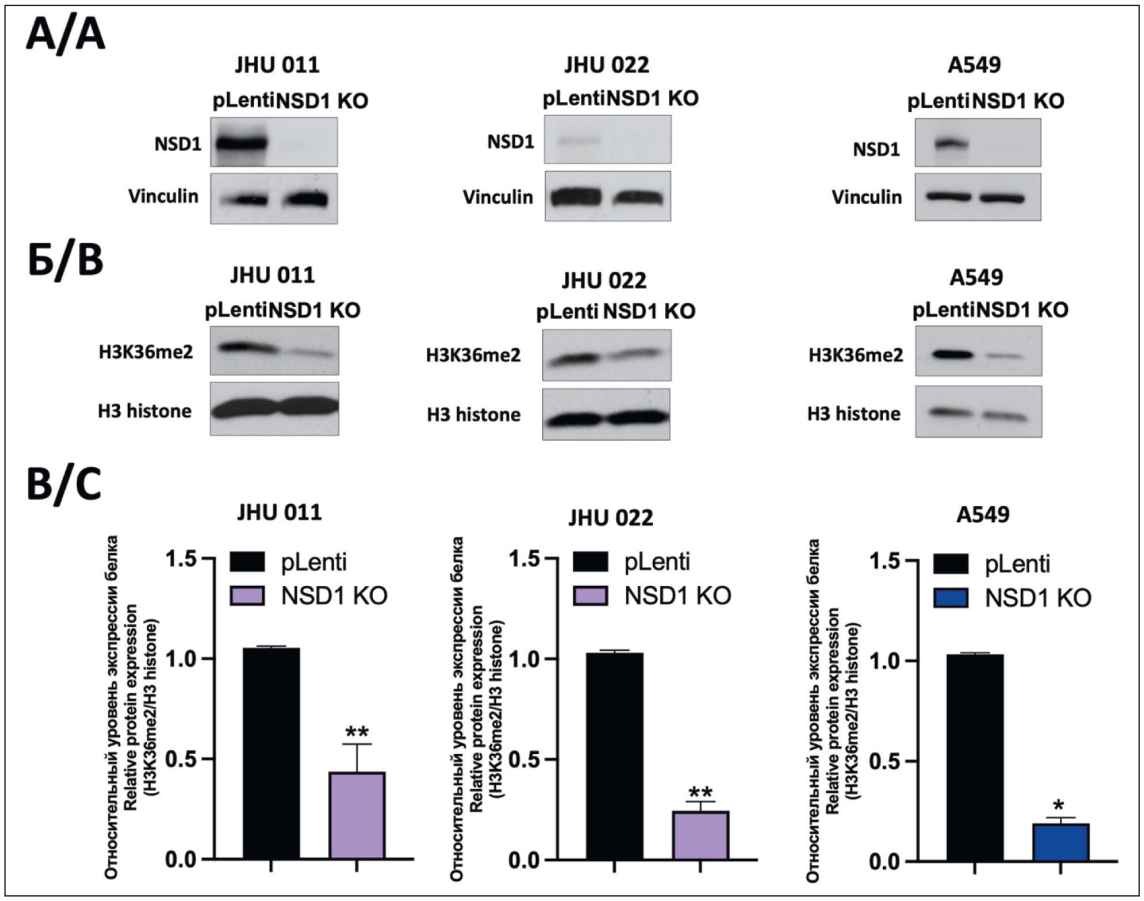


Рис. 2. Подавление экспрессии белка NSD1 с использованием технологии CRISPR/Cas9 в клеточных линиях плоскоклеточного рака гортани и аденокарциномы легкого. Оценка эффективности нокаута NSD1 методом иммуноблоттинга: А – экспрессия NSD1 в клеточных линиях JHU 011, JHU 022 и A549; Б – экспрессия H3K36me^2 в клеточных линиях JHU 011, JHU 022 и A549; В – квантификация изменения уровня белка H3K36me^2 в результате нокаута *NSD1* в клеточных линиях JHU 011, JHU 022 и A549; Vinculin и H3 histone использовали в качестве контроля загрузки. Вариабельность данных представлена как стандартная ошибка среднего (m ± SEM; n=3), непараметрический критерий Манна–Уитни: * – p<0,05; ** – p<0,005 *** – p<0,0005

Fig. 2. CRISPR/Cas9 knockout of *NSD1* gene in laryngeal squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma cancer cells. The evaluation of the NSD1 knockout efficiency by western blotting, A – NSD1 protein expression in JHU 011, JHU 022 and A549 cell lines; B – H3K36me2 level in JHU 011, JHU 022 and A549 cell lines; C – Quantification of H3K36me^2 level in JHU 011, JHU 022 and A549 cell lines upon NSD1 knockout; Vinculin and H3 were used as a loading control. Data variability is presented as standard error of the mean (m ± SEM; n=3). Mann–Whitney U-test: * – p<0.05, ** – p<0.005, *** – p<0.0005

экспрессии генов [17]. Для создания клеточных моделей нами были выбраны две клеточные линии ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного рака гортани – JHU 011 и JHU 022. Также в качестве дополнительной модели исследования было решено создать клеточную модель немелкоклеточного рака легкого с нокаутом *NSD1,* чтобы оценить влияние данной ГМТ на этиологически близкий раку гортани тип опухоли. Для этого была выбрана клеточная линия A549 (аденокарцинома).

После финальной стадии получения нокаутных клеточных линий, моноклональной селекции клеток, мы оценили эффективность нокаута *NSD1* с помощью иммуноблоттинга (рис. 2А). После окрашивания антителами против белка NSD1 был детектирован сигнал в контрольных клетках, которые были трансфецированы плазмидой, не несущей гидовую РНК (pLenti), и наблюдалось отсутствие сигнала в нокаутных клетках (NSD1 KO) во всех трех клеточных линиях. Учитывая основную функцию белка NSD1 – метилирование лизина в положении 36 гистона 3 ($H3K36me^2$) [18], – также было решено оценить эффективность нокаута посредством иммунодетекции и далее количественной оценки $H3K36me^2$ в клеточных лизатах. Из результатов иммуноблоттинга следует, что клеточные линии с нокаутом *NSD1* имеют более чем в два раза сниженную экспрессию $H3K36me^2$ (рис. 2Б, 2В). Данные результаты свидетельствуют об эффективности нокаутов в созданных нами клеточных моделях. В результате данной работы были впервые получены клеточные JHU 011, JHU 022 и A549 с нокаутом гена *NSD1* (JHU 011 NSD1 KO, JHU 022 NSD1KO и A549 NSD1 KO, соответственно), так как, по литературным данным, такие модели не были описаны ранее.

Влияние нокаута NSD1 на скорость роста клеток плоскоклеточного рака гортани и шеи и аденокарциномы легкого

По результатам теста на пролиферацию было показано, что нарушение экспрессии NSD1 приводит к снижению пролиферативной активности клеток JHU 011 и JHU 022 (рис. 3А). Исследования, демонстрирующие *in vitro* снижение пролиферации клеток плоскоклеточного рака гортани после нарушения экспрессии NSD1, ранее опубликованы не были. Показано, что функциональные паралоги NSD1 – NSD2 и NSD3 – поддерживают пролиферацию в клетках рака головы и шеи, и снижение их экспрессии ведет к замедлению клеточной пролиферации [19, 20]. В клеточной модели аденокарциномы легкого A549 скорость роста клеток без экспрессии NSD1 увеличилась (рис. 3Б). Исходя из данного факта, можно

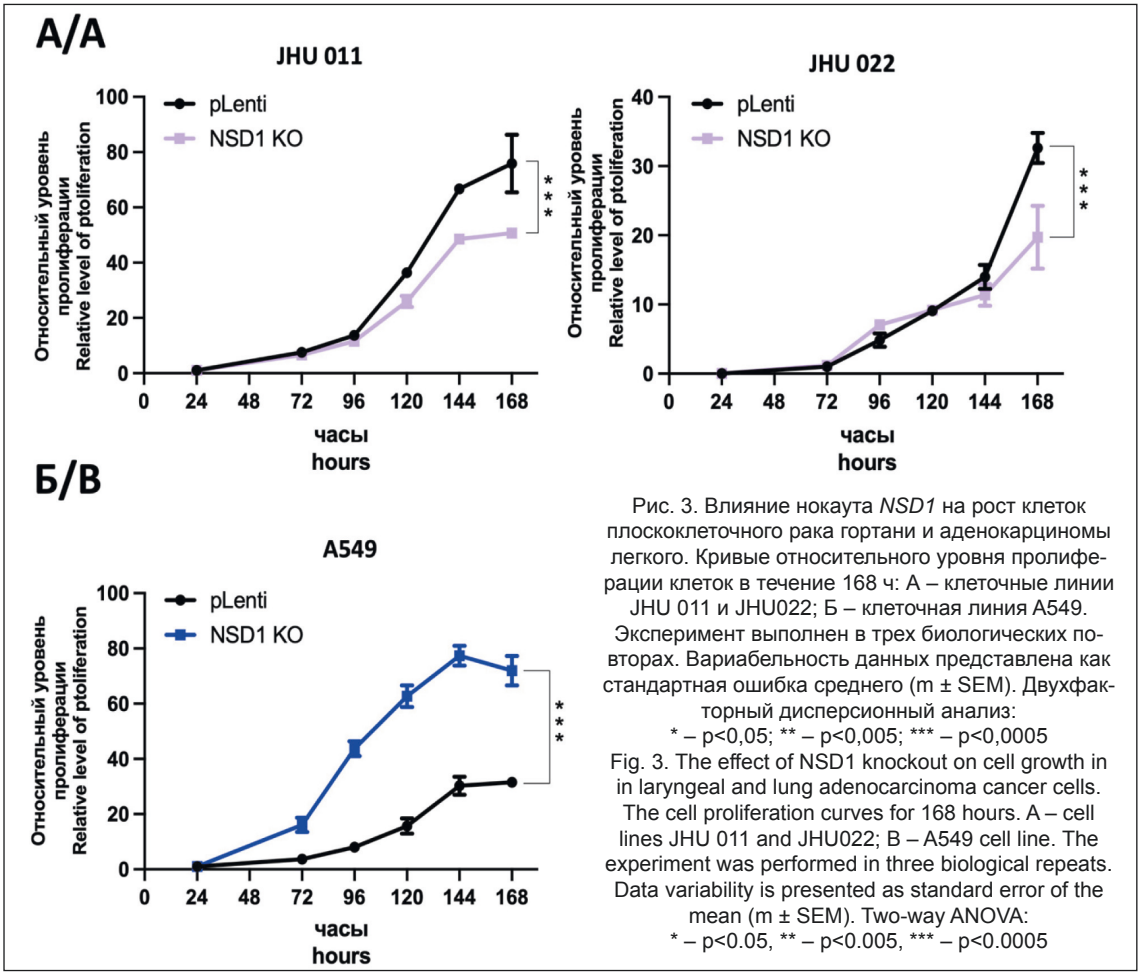


Рис. 3. Влияние нокаута *NSD1* на рост клеток плоскоклеточного рака гортани и аденокарциномы легкого. Кривые относительного уровня пролиферации клеток в течение 168 ч: А – клеточные линии JHU 011 и JHU022; Б – клеточная линия A549. Эксперимент выполнен в трех биологических повторах. Вариабельность данных представлена как стандартная ошибка среднего (m ± SEM). Двухфакторный дисперсионный анализ:
* – p<0,05; ** – p<0,005; *** – p<0,0005

Fig. 3. The effect of NSD1 knockout on cell growth in in laryngeal and lung adenocarcinoma cancer cells. The cell proliferation curves for 168 hours. A – cell lines JHU 011 and JHU022; B – A549 cell line. The experiment was performed in three biological repeats. Data variability is presented as standard error of the mean (m ± SEM). Two-way ANOVA:
* – p<0.05, ** – p<0.005, *** – p<0.0005

предположить, что роль NSD1 в росте клеток варьируется в зависимости от типа опухоли.

Анализ изменения чувствительности клеток плоскоклеточного рака гортани и клеток аденокарциномы легкого к цисплатину при нокауте NSD1

Влияние нокаута NSD1 на изменение чувствительности клеток JHU 011 к лечению цисплатином оценивали посредством вычисления полуингибирующей концентрации (IC50). По результатам трех независимых биологических повторов IC50 цисплатина для клеток JHU 011 с ненарушенной экспрессией NSD1 составила 0,28 мкМ, в то время как клетки JHU 011 NSD1 KO продемонстрировали усиление чувствительности к лечению цисплатином в 1,87 раза, имея IC50 0,15мкМ (рис. 4А). Статистически значимого влияния нокаута *NSD1* на чувствительность к цисплатину в клетках аденокарциномы легкого A549 обнаружено не было (рис. 4Б).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие мутации *NSD1* может коррелировать с повышенным ответом на цисплатиновую терапию. Полученные нами данные находят подтверждение в литературе. Ряд исследований демонстрирует,

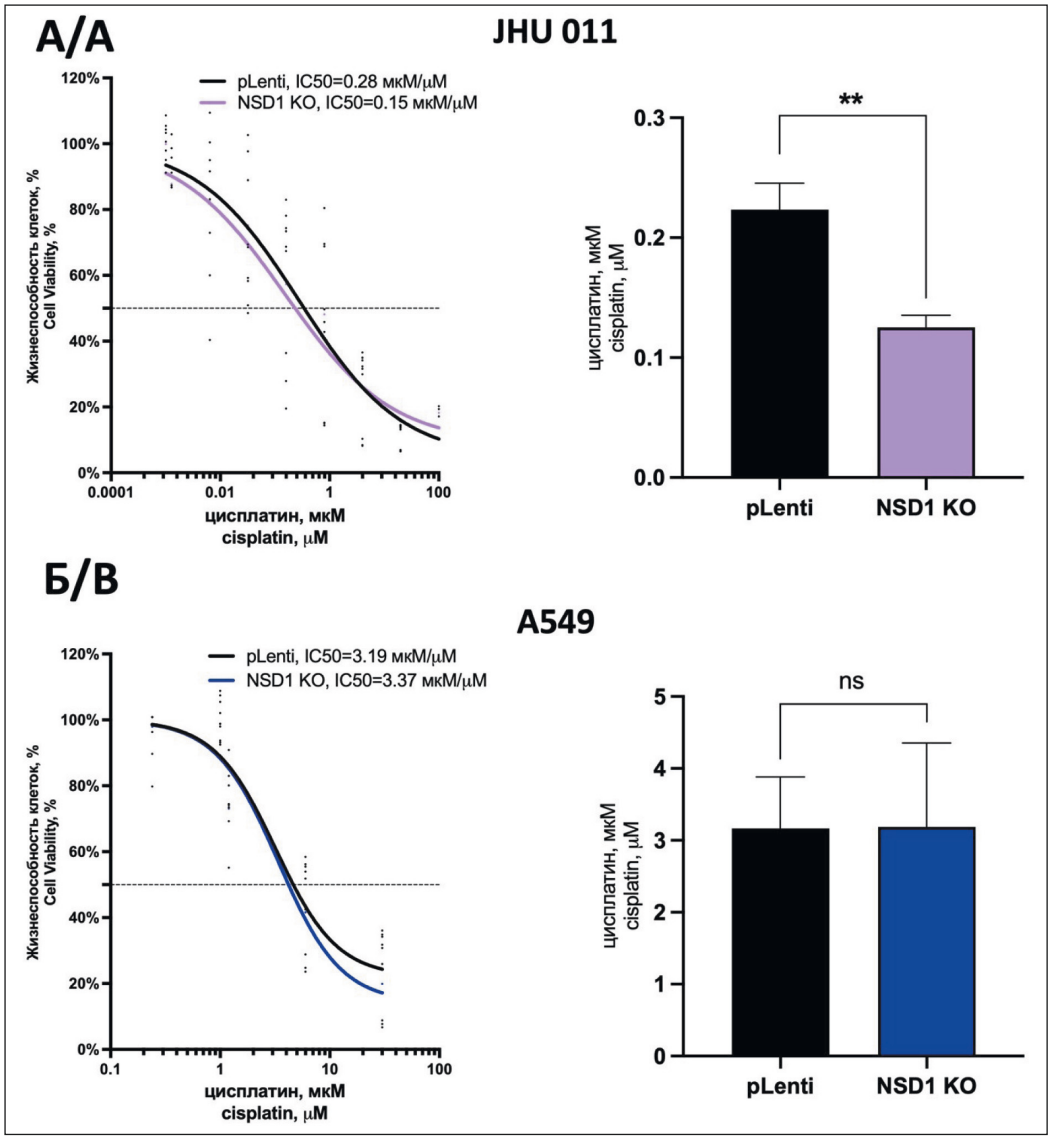


Рис. 4. Влияние нокаута NSD1 на чувствительность клеток плоскоклеточного рака гортани и аденокарциномы легкого к цисплатину. Кривые полуингибирующей концентрации цисплатина и оценка изменения средней полуингибирующей концентрации по результатам трех независимых биологических повторов: А – клеточная линия JHU 011; Б – клеточная линия A549. Вариабельность данных представлена как стандартная ошибка среднего (SEM; n=3), непараметрический критерий Манна–Уитни: * – p<0,05; ** – p<0,005; *** – p<0,0005; ns – отличия статистически не значимы

Fig. 4. The effect of NSD1 knockout on cisplatin treatment response of laryngeal squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma cells. The half-maximal inhibitory concentration curves for cisplatin and the evaluation of half-maximal inhibitory concentration changing upon NSD1 knockout. The experiment was performed in three biological repeats. A – JHU 011 cell line; B – A549 cell line. Data variability is presented as standard error of the mean (m ± SEM; n=3). Mann–Whitney U-test: * – p<0.05, ** – p<0.005, *** – p<0.0005; ns – not statistically significant

что при нарушении экспрессии NSD1 в клеточных линиях рака головы и шеи (FaDu, UM-SCC47, Cal33) до 50 % увеличивается чувствительность к цисплатину [10, 11], а также к карбоплатину [10].

Также можно сделать вывод, что этот эффект не является просто следствием замедляющегося роста клеток с подавленной экспрессией NSD1, так как, согласно кривым роста, можно отметить, что значительные расхождения в пролиферативной активности клеток детектируются, начиная с 96-ч инкубации, в то время как инкубация с цисплатином велась в течение 72 ч, по истечении которых детектировался результат.

Заключение

В данной работе впервые получены клеточные линии плоскоклеточного рака гортани JHU 011, JHU 022 с нокаутом гена *NSD1*. В полученных клеточных моделях было продемонстрировано *in vitro*, что нарушение экспрессии *NSD1* ведет к снижению клеточной пролиферации в клетках плоскоклеточного рака, но не в клетках аденокарциномы легкого A549. Также продемонстрировано, что нокаут *NSD1* усиливает чувствительность клеток плоскоклеточного рака гортани к цисплатиновой терапии. Полученные результаты дополняют литературные данные о роли гистоновой метилтрансферазы NSD1 при плоскоклеточном раке головы и шеи и не подтверждают наше предположение о том, что белок NSD1 может иметь схожие механизмы регуляции роста клеток при раке легкого. Дальнейшие исследования, направленные на поиск молекулярных механизмов, посредством которых NSD1 регулирует рост опухолевых клеток, представляются актуальной задачей. Более того, из представленных нами данных можно заключить, что разработка NSD1-ингибиторов с последующем тестированием *in vitro* и *in vivo* внесла бы вклад в развитие противоопухолевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Kanwal R., Gupta K., Gupta S.* Cancer epigenetics: an introduction. Methods Mol Biol. 2015; 1238: 3–25. doi: 10.1007/978-1-4939-1804-1_1.

2. *Strahl B.D., Allis C.D.* The language of covalent histone modifications. Nature. 2000; 403(6765): 41–5. doi: 10.1038/47412.

3. *Bannister A.J., Kouzarides T.* Regulation of chromatin by histone modifications. Cell Res. 2011; 21(3): 381–95. doi: 10.1038/cr.2011.22.

4. *Li J., Ahn J.H., Wang G.G.* Understanding histone H3 lysine 36 methylation and its deregulation in disease. Cell Mol Life Sci. 2019; 76(15): 2899–2916. doi: 10.1007/s00018-019-03144-y.

5. *de Krijger I., van der Torre J., Peuscher M.H., Eder M., Jacobs J.J.L.* H3K36 dimethylation by MMSET promotes classical non-homologous end-joining at unprotected telomeres. Oncogene. 2020; 39(25): 4814–27. doi: 10.1038/s41388-020-1334-0.

6. *Fnu S., Williamson E.A., De Haro L.P., Brenneman M., Wray J., Shaheen M., Radhakrishnan K., Lee S.H., Nickoloff J.A., Hromas R.* Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by nonhomologous end-joining. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(2): 540–5. doi: 10.1073/pnas.1013571108.

7. *Kanwal R., Gupta S.* Epigenetic modifications in cancer. Clin Genet. 2012; 81(4): 303–11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01809.x.

8. *Greer E.L., Shi Y.* Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. Nat Rev Genet. 2012; 13(5): 343–57. doi: 10.1038/nrg3173.

9. *Topchu I., Pangeni R.P., Bychkov I., Miller S.A., Izumchenko E., Yu J., Golemis E., Karanicolas J., Boumber Y.* The role of NSD1, NSD2, and NSD3 histone methyltransferases in solid tumors. Cell Mol Life Sci. 2022; 79(6): 285. doi: 10.1007/s00018-022-04321-2.

10. *Bui N., Huang J.K., Bojorquez-Gomez A., Licon K., Sanchez K.S., Tang S.N., Beckett A.N., Wang T., Zhang W., Shen J.P., Kreisberg J.F., Ideker T.* Disruption of NSD1 in Head and Neck Cancer Promotes Favorable Chemotherapeutic Responses Linked to Hypomethylation. Mol Cancer Ther. 2018; 17(7): 1585–94. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0937.

11. *Pan C., Izreig S., Yarbrough W.G., Issaeva N.* NSD1 mutations by HPV status in head and neck cancer: differences in survival and response to DNA-damaging agents. Cancers Head Neck. 2019; 4: 3. doi: 10.1186/s41199-019-0042-3.

12. *Nosé V., Lazar A.J.* Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Familial Tumor Syndromes. Head Neck Pathol. 2022; 16(1): 143–57. doi: 10.1007/s12105-022-01414-z.

13. *Peri S., Izumchenko E., Schubert A.D., Slifker M.J., Ruth K., Serebriiskii I.G., Guo T., Burtness B.A., Mehra R., Ross E.A., Sidransky D., Golemis E.A.* NSD1- and NSD2-damaging mutations define a subset of laryngeal tumors with favorable prognosis. Nat Commun. 2017; 8(1): 1772. doi: 10.1038/s41467-017-01877-7.

14. *Brennan K., Shin J.H., Tay J.K., Prunello M., Gentles A.J., Sunwoo J.B., Gevaert O.* NSD1 inactivation defines an immune cold, DNA hypomethylated subtype in squamous cell carcinoma. Sci Rep. 2017; 7(1): 17064. doi: 10.1038/s41598-017-17298-x.

15. *Мазитова, А.М., Топчу Ю.А., Мингазова Л.А., Биктагирова Э.М., Абрамова З.И., Габбасов Р.Т.* Роль аутофагии в ответе клеток эпителиального рака яичника на воздействие цисплатином и развитие цисплатиновой устойчивости. Гены и клетки. 2020; 15(3): 44–7. [*Mazitova A.M., Topchu Iu.A., Mingazova L.A., Biktagirova E.M., Abramova Z.I., Gabbasov R.T.* Role of autophagy in response of epithelial ovarian cancer cells to cisplatin treatment and cisplatin resistance. Genes & Cells. 2020; 15(3): 44–7. (in Russian)]. doi: 10.23868/202011006.

16. *Gameiro S.F., Ghasemi F., Zeng P.Y.F., Mundi N., Howlett C.J., Plantinga P., Barrett J.W., Nichols A.C., Mymryk J.S.* Low expression of NSD1, NSD2, and NSD3 define a subset of human papillomavirus-positive oral squamous carcinomas with unfavorable prognosis. Infect Agent Cancer. 2021; 16(1): 13. doi: 10.1186/s13027-021-00347-6.

17. *Sánchez-Rivera F.J., Jacks T.* Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. Nat Rev Cancer. 2015; 15(7): 387–95. doi: 10.1038/nrc3950.

18. *Husmann D., Gozani O.* Histone lysine methyltransferases in biology and disease. Nat Struct Mol Biol. 2019; 26(10): 880–9. doi: 10.1038/s41594-019-0298-7.

19. *Saloura V., Cho H.S., Kiyotani K., Alachkar H., Zuo Z., Nakakido M., Tsunoda T., Seiwert T., Lingen M., Licht J., Nakamura Y., Hamamoto R.* WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. Mol Cancer Res. 2015; 13(2): 293–304. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0292-T.

20. *Saloura V., Vougiouklakis T., Zewde M., Kiyotani K., Park J.H., Gao G., Karrison T., Lingen M., Nakamura Y., Hamamoto R.* WHSC1L1 drives cell cycle progression through transcriptional regulation of CDC6 and CDK2 in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oncotarget. 2016; 7(27): 42527–38. doi: 10.18632/oncotarget.9897.

Поступила/Received 18.08.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2022
Принята к публикации/Accepted 15.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Топчу Юлия Алексеевна, магистр, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). E-mail: topchu.1993@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9105-5207.

Тихомирова Мария Владимировна, магистр, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0001-9357-3649.

Булатов Эмиль Рафаэлевич, кандидат наук, ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0003-2961-0032.
Абрамова Зинаида Ивановна, доктор наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0003-3749-3411.
Бумбер Янис Алексеевич, кандидат наук, старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0001-5003-248X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Топчу Юлия Алексеевна: выполнение экспериментов, статистическая обработка, написание статьи.
Тихомирова Мария Владимировна: выполнение экспериментов, статистическая обработка, написание статьи.
Булатов Эмиль Рафаэлевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование статьи.
Абрамова Зинаида Ивановна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование статьи.
Бумбер Янис Алексеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, утверждение публикуемой версии статьи.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Iuliia A. Topchu, MS, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia). E-mail: topchu.1993@gmail.com. ORCID 0000-0001-9105-5207.
Mariya V. Tikhomirova, MS, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia). ORCID 0000-0001-9357-3649.
Emil R. Bulatov, PhD, Leading Researcher, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia). ORCID 0000-0003-2961-0032.
Zinaida I. Abramova, Professor, Leading Researcher, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia). ORCID 0000-0003-3749-3411.
Yanis A. Boumber, PhD, Senior Researcher, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan, Russia). ORCID 0000-0001-5003-248X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Iuliia A. Topchu: experimental work, statistical analysis, preparation of the manuscript draft.
Mariya V. Tikhomirova: experimental work, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Emil R. Bulatov: review and editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Zinaida I. Abramova: review and editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Yanis A. Boumber: study conception, project supervision, final approval of the version to be published.

Funding

The study was supported by the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITET-2030).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-85-92
УДК: 616-006.484:575.17(55)

Для цитирования: *Moqadami A., Agah E.M., Khalaj-Kondori M.* Полиморфизм вставки/делеции гена АПФ связан с глиобластомой у населения Ирана: исследование случай-контроль. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-85-92
For citation: *Moqadami A., Agah E.M., Khalaj-Kondori M.* Ace gene insertion/deletion polymorphism is associated with glioblastoma in an Iranian population: a case-control study.
Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-85-92

ACE GENE INSERTION/DELETION POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH GLIOBLASTOMA IN AN IRANIAN POPULATION: A CASE-CONTROL STUDY

A. Moqadami[1], E.M. Agah[2,3], M. Khalaj-Kondori[1]

University of Tabriz, Tabriz, Iran[1]
West Virginia University, Morgantown, USA. E-mail: em00047@wvu.edu[2]
Islamic Azad University, Ardabil, Iran[3]

Abstract

Background. The insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene has recently been reported to be associated with the pathogenesis and development of human cancers. This study aimed to assess the potential association between ACE (I/D) polymorphism and glioblastoma in an Iranian population. **Material and Methods.** This case-control study was conducted on 80 patients with glioblastoma and 80 healthy blood donors as controls. Gap-polymerase chain reaction (Gap-PCR) was used to determine the ACE (I/D) genotypes. PCR products were separated and measured by electrophoresis on a 2 % agarose gel. **Results.** Analysis of demographic data showed a significant difference in the family history of cancer between the case and control groups (p=0.03). The distribution of ACE gene variants including II, ID, and DD genotypes was also calculated, and significant differences were seen in the DD genotype (p=0.03) and D allele (p=0.04) between the glioblastoma cases and controls. **Conclusion.** ACE gene polymorphism was associated with glioblastoma in the study population. Further studies are needed to approve this finding.

Key words: angiotensin-converting enzyme, ACE I/D polymorphism, glioblastoma, gap-PCR.

ПОЛИМОРФИЗМ ВСТАВКИ/ДЕЛЕЦИИ ГЕНА АПФ СВЯЗАН С ГЛИОБЛАСТОМОЙ У НАСЕЛЕНИЯ ИРАНА: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Amin Moqadami[1], Elmira Mikaeili Agah[2,3], Mohammad Khalaj-Kondori[1]

Тебризский университет, г. Тебриз, Иран[1]
Университет Западной Вирджинии, г. Моргантаун, США. E-mail: em00047@wvu.edu[2]
Исламский университет Азад, г. Ардебиль, Иран[3]

Анатация

Актуальность. Недавно сообщалось, что инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) связан с патогенезом и развитием рака человека. **Целью исследования** была оценка потенциальной связи между I/D полиморфизмом гена АПФ и глиобластомой у населения Ирана. **Материал и методы**. В исследовании случай-контроль участвовали 80 пациентов с глиобластомой и 80 здоровых доноров в качестве группы контроля. Полимеразная цепная реакция (Gap-PCR) использовалась для определения генотипов I/D полиморфизма гена АПФ. ПЦР-продукты разделяли и измеряли электрофорезом в 2 % агарозном геле. **Результаты.** Анализ демографических данных показал значительную разницу в семейной истории рака между основной и контрольной группами (p=0,03). Было рассчитано распределение вариантов гена АПФ, включая генотипы II, ID и DD, и были обнаружены значительные различия в генотипе DD (p=0,03) и аллеле D (p=0,04) между

✉ **Elmira Mikaeili Agah,** em00047@wvu.edu

группой больных с глиобластомой и контрольной группой. **Заключение**. Полиморфизм гена АПФ был связан с глиобластомой в исследуемой популяции. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти данные.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, полиморфизм АПФ I/D, глиобластома, gap-ПЦР.

Introduction

Glioblastoma multiforme (GBM) (so-called glioblastoma), which has been indicated as Grade IV by the WHO, is the most collective and most violent type of malignant brain tumor in adults [1, 2]. It accounts for almost 60 % of entire brain tumors in adults [3]. The annual incidence rate is 3.2 per 100,000 population. The disease can arise at any age including childhood, however, the highest rate is between 55 to 60 years [4, 5]. Additionally, men experience a higher incidence of GBM than women [6]. GBM remains a chronic condition with a dismal prognosis even though several conventional medications are even though several contemporary medications are several contemporary medications available. Almost 14 to 15 months following diagnosis, patients often have an average survival rate [6, 7].

The complex biological system known as the Renin-Angiotensin System (RAS) interacts with a wide range of convergent signaling pathways involved in cancer development [8]. The major effector hormone, angiotensin II, is produced as the result of many stages in the RAS pathway (ATII) [9]. It is generally known that the CNS contains this crucial homeostatic mechanism [10]. In CNS disorders, the RAS's critical features are also engaged [9]. Different parts of the brain express renin and its metabolite prorenin differently in neurons, astrocytes, oligodendrocytes, and microglia [11, 12]. Prorenin binds to the prorenin receptor (PRR) to generate rennin [13]. The brain regions responsible for blood pressure regulation and homeostasis express the angiotensin-converting enzyme (ACE), commonly known as ACE1 [14]. The endothelium of the brain contains ACE2 in several areas, including the cortex and brainstem [15]. By transforming ATII into Ang(1-7) _ a ligand for the Mas Receptor (MasR) _ ACE2 participates in the neuroprotective ACE2/ Angiotensin (1-7) (MasR) signaling axis [16]. ACE1 transforms ATI into ATII. Both ATII receptor 1 (AT1R) and ATII receptor 2 (AT2R) bind to ATII [17, 18]. The creation of NF-κB, TGF-1, and increased RAS activity in the TME are all caused by AT1R signaling, which also encourages cellular proliferation, inflammation, and angiogenesis [19]. Cellular growth is inhibited and apoptosis is increased when AT2R is activated by ATII [19]. Pro Renin Receptor (PRR), AT1R, and AT2R are also expressed in GBM along with stemness-related markers [20]. Compared to lower-grade gliomas, GBM has a higher expression of PRR. This increased PRR expression in higher-grade gliomas is significant since the Wnt/β-catenin signaling pathway is thought to be involved in stem cells' self-renewing capacity [21].

Numerous malignancies, including lung, breast, prostate, gastrointestinal, and oral cancers, have been affected by ACE [22–25]. Additionally, it has variable expression in a variety of carcinomas and may have an impact on the growth, migration, angiogenesis, and metastatic mechanisms of tumor cells [26]. In vitro and in vivo tumor progression is inhibited in animal models when ACE activity is inhibited. Similarly, epidemiological studies have suggested that ACE inhibitors may lower the incidence of cancer and mortality [26, 27]. A 21 kb gene with 26 exons and 25 introns, the human ACE gene is found on chromosome 17q23 [28]. On intron 16, the insertion/ deletion (I/D) polymorphism (rs1799752) of the ACE gene is detectable [29]. There are three genotypes that it may take, II, ID, and DD, depending on whether a 287-bp Alu repeat sequence is present (I) or deleted (D) [30–32]. 20 % to 50 % of the variation in ACE expression or activity in blood and tissues among individuals is accounted for by the I/D polymorphism [26]. In comparison to homozygote DD, homozygote II may have plasma ACE levels that are as much as 50 % lower, whereas heterozygote ID has levels that are in the middle [27]. Understanding the pathophysiology, predicting prognosis and response to therapy, and maybe acting as analytical markers is aided by the identification of genetic, epigenetic, and transcriptional anomalies in glioblastoma.

This case-control research was carried out to investigate any potential links between ACE I/D polymorphism and glioblastoma. Given the significant role of ACE in the formation of malignancies, this is the first study of the association between ACE I/D polymorphism and glioblastoma in an Iranian population including ethnicities of Azerbaijanis and Persians which are based on the birth region of individuals.

Material and Methods

Population study

80 paraffin-embedded glioblastoma tumor tissues (totally Grade IV)**,** which had been surgically resected from the patients who had been referred to Imam Khomeini Hospital (Tehran-Iran) from January 2018 to December 2021 were analyzed. The glioblastoma tissues were obtained from the Iran National Tumor Bank, funded by the Cancer Institute of Tehran University of Medical Sciences for Cancer Researches (Tehran, Iran). The histopathologic characteristics of the samples were evaluated and characterized by an experienced pathologist. 11 Patients of all 80 patients received treatments which 8 of them received

radiotherapy as neoadjuvant treatment and 3 other patients received adjuvant treatments of chemotherapy and radiotherapy. A total of 80 healthy blood donors with no history of cancer were also collected. The brain tumor patients and the healthy controls were matched for sex and age. Smoking status was categorized as either smoker or non-smoker (defined as fewer than 100 cigarettes smoked in a lifetime). Non-drinkers and drinkers were the categories for drinking status (drinks per day or more than two times a week). Iranians were chosen to participate in both the case and control groups, with 43 Azerbaijanis and 37 Persians making up the case group and 41 Azerbaijanis and 39 Persian blood donors making up the control group. 11 Patients of all 80 patients received treatments. 8 patients received radiotherapy as neoadjuvant treatment. 3 other patients received chemotherapy and radiotherapy at the same time as adjuvant treatment. Before their involvement in the study, the participants gave their written informed permission.

DNA extraction

The paraffin of samples was removed by adding Xylene, mixed carefully with vortex, and then transferred to a thermoblock. Then, the samples were centrifuged. These steps were repeated 3 times. After removing the paraffin from the tissues, absolute ethanol was added to the samples, mixed with vortex, and then washed with a centrifuge device, thereby removing the xylene effect. Afterward, the samples were washed with ethanol (70 %) and centrifuged for 3 minutes. Then the supernatant was poured away (this step was repeated 3 times). Thereafter, cell lysis buffer, proteinase K, protein precipitating agent, and chloroform were added to each sample and centrifuged. Isopropanol was added to the upper phase containing DNA and centrifuged. The supernatant was removed and ethanol (70 %) was added to the settled DNA. Then, RNase-DNase-free distilled water and treatment-1 were added to obtain an optimal density (OD) of 1.8 to 2.

DNA was extracted from the blood samples as follows: After centrifugation, the supernatant (plasma) was removed. RBC lysis buffer was added to each sample and centrifuged to obtain white blood cells (WBC) settled. Cell lysis buffer and SDS 10 % were added to expose all components of the cells, as well as adding RNase A to remove all RNAs in the solution. A precipitating agent was added and after centrifugation, proteins were settled so that the liquid contained only DNA. DNA bundle was observed by adding isopropanol and shaking slowly. After centrifugation, a DNA pellet was obtained. Then the supernatant was removed and DNA was washed with ethanol (70 %). After centrifugation and supernatant removal, TE buffer was added. Finally, the purity and quality of the extracted DNA were measured by Nano-Drop (Thermo Scientific/NANODROP1000 Spectrophotometer), and data were recorded for each sample with an OD of 1.8 to 2.

Gap-PCR

To verify the presence or absence of a 287-bp sequence, primers were designed to completely flank all the 287-bp sequences. Therefore, the mutation in this region could be detected based on the size of the products. Based on the GenBank reference sequence, the PCR primers were designed as forward-5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' and reverse-5'-TGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'. These primers amplified a 478-bp fragment in the wild type, and the presence of a 191-bp PCR product in the gene indicated a mutation of 287-bp deletion.

The PCR reaction was carried out in a volume of 20 μL, including 3 μL template DNA, 1μL mixed forward and reverse primers, 10 μL PCR Master Mix, and 6 μL nuclease-free distilled water. PCR reaction was defined as follows: initial denaturation at 95°C for 5 min, followed by 34 cycles of denaturation at 95°C for 30 s, annealing at 60°C for 40 s, and extension at 72°C for 40 s, with a final extension at 72°C for 5 min.

Electrophoresis on a 2 % agarose gel was used to identify PCR products. Both the insertion allele (I) and the deletion allele (D) were identified as 478-bp and 191-bp bands, respectively. Every run included the incubation of negative controls (PCR mixture-containing tubes without DNA templates) to check for contamination. A random sample of 15 % of all samples was retested, as well as any sample with an unclear result because of poor yield. Replicate testing turned out with no inconsistencies.

Statistical analysis

A Chi-square (χ^2) test was applied to analyze the genotype distribution between the two groups using the GraphPad Prism software version 8.3.0 for the ACE I/D polymorphism. A Chi-square (χ^2) test was also used to analyze Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). The p-value lower than 0.05, was considered significant. The odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) were computed using a logistic regression model.

Results

Study subjects

The characteristics of 80 brain tumor cases of glioblastoma and 80 control subjects are shown in Table 1. Glioblastoma cases and controls did not differ in terms of gender (p=0.66) or age (p=0.23). The mean age was 55.5 ± 20.01 years for the cases (glioblastoma brain tumors) and 53.74 ± 16.18 years for the controls. Additionally, no significant differences were observed between the cases and controls in smoking (p=0.13) and drinking (p=0.32), while the two groups were significantly different in terms of family history of cancer (p=0.03). The treatment status of cases was in surgery (all 80 cases), surgery + radiotherapy (11 cases), and Surgery + radiotherapy + chemotherapy (3 cases) distribution (Table 1).

Table 1/Таблица 1

Characteristics of cases with glioblastoma and controls

Характеристики пациентов с глиобластомами и группы контроля

Characteristics of cases/ Характеристики пациентов	Cases/ Пациенты с глиобластомами (n=80)	Controls/ Контрольная группа (n=80)	p
Age (Mean ± SD)/Возраст	55.5 ± 20.01	53.74 ± 16.18	0.23
Gender/Пол			
Male/Мужской Female/Женский	43 (53.75 %) 37 (46.25 %)	40 (50 %) 40 (50 %)	0.66
Smoking/Курящие			
Yes/Да No/Нет	32 (40 %) 48 (60 %)	23 (28.75 %) 57 (71.25 %)	0.13
Drinking/Употребляющие алкоголь			
Yes/Да No/Нет	14 (17.5 %) 66 (70.23 %)	19 (23.75 %) 61 (76.25 %)	0.32
Family history of cancer/Отягощенный семейный анамнез			
Yes/Да No/Нет	26 (32.5 %) 54 (67.5 %)	14 (17.5 %) 66 (82.5 %)	0.03*
Treatment status/Лечение			
Surgery/Операция	80 (100 %)	–	
Surgery + Radiotherapy/ Операция + лучевая терапия	11 (13.75 %)	–	
Surgery + Radiotherapy + Chemotherapy/ Операция + лучевая терапия + химиотерапия	3 (3.75 %)	–	

Genotyping and allele distribution

The GAP-PCR products were analyzed by gel electrophoresis (Fig. 1). D and I alleles of the ACE were identified by the existence of 191 bp and 478 bp fragments, respectively. The frequency of the ACE I/D genotype is reported in Table 2. The frequency of the DD genotype was lower in glioblastoma patients than in controls (showing frequencies of 10 % and 25 %, respectively) and conferred a 2.78-fold risk for susceptibility in glioblastoma cases (DD *vs* II genotype, p=0.03). ID genotype frequencies were 47.5 % and 40.0 % in glioblastoma cases and controls, respectively. Also, II genotype frequencies were 42.5 % and 35 % in glioblastoma cases and controls, respectively. The recessive model (ACE II + ID genotypes vs DD) was associated with a 3-fold reduced risk of glioblastoma (OR=3.00, 95 % CI: 1.29–7.01, p=0.01). Similarly, the allelic frequency was analyzed. The frequency of allele D was lower in glioblastoma cases (34 %) compared to the controls (45 %) (OR=1.6, 95% CI: 1.02–2.54; p=0.04) which were significantly different. The frequency of the I allele was 66.25 % and 55 % in cases and controls, respectively (Table 2). The genotype distributions of glioblastoma patients (cases) and healthy blood donors (controls) were in Hardy-Weinberg equilibrium (p>0.05) (Table 3). There were no significant differences in the prevalence of any genotype when the treatment status and ethnicity of the glioblastoma were stratified (Table 4).

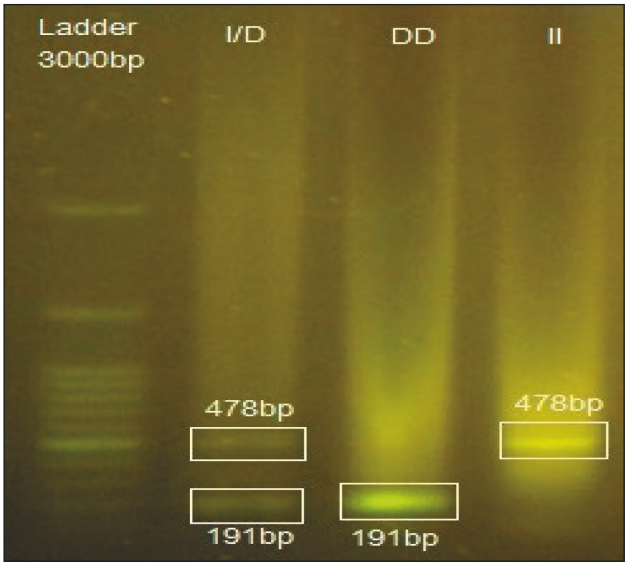


Fig. 1. PCR products of ACE I/D polymorphism. Specific bands are shown for the I/I genotype (478 bp), D/D genotype (191 bp), and I/D genotype (478, 191 bp)

Рис. 1. ПЦР-продукты I/D полиморфизма гена АПФ. Специфические полосы показаны для генотипа I/I (478 bp.), генотипа D/D (191 bp.) и генотипа I/D (478, 191 bp.)

Table 2/Таблица 2

Frequency of ACE I/D genotype in patients with and controls

Частота генотипа АПФ I/D у больных глиобластомой и контрольной группы

Genetic model/ Генетическая модель	Cases/ Больные с глиобластомой	Controls/ Контрольная группа	OR	Confidence interval/ Доверительный интервал	p
		Co–dominant/Co–доминантная			
II	34 (42.5 %)	28 (35 %)	1.00	Reference/ Референтный интервал	–
ID	38 (47.5 %)	32 (40 %)	0.98	0.52 to 2.01	0.94
DD	8 (10 %)	20 (25 %)	2.78	1.02 to 7.37	0.03*
		Dominant/Доминантная			
II	34 (42.5 %)	28 (35 %)	1.00	Reference/ Референтный интервал	–
ID+DD	46 (57.5 %)	52 (65 %)	1.37	0.72 to 2.62	0.33
		Recessive/Рецессивная			
II+ID	72 (90 %)	60 (75 %)	1.00	Reference/ Референтный интервал	–
DD	8 (10 %)	20 (25 %)	3.00	1.29 to 7.01	0.01*
		Over dominant/Сверхдоминантная			
II+DD	42 (52.5 %)	48 (60 %)	1.00	Reference/ Референтный интервал	–
ID	38 (47.5 %)	32 (40 %)	0.73	0.39 to 1.35	0.34
		Allelic Frequency/Аллельная частота			
I	106 (66 %)	88 (55 %)	1.00	Reference/ Референтный интервал	–
D	54 (34 %)	72 (45 %)	1.6	1.02 2.54	0.04*

Table 3/Таблица 3

Hardy–Weinberg Equilibrium (HWE) test for genotypic frequencies in patients with Glioblastoma and the control group

Тест равновесия Харди–Вайнберга (HWE) для генотипических частот у пациентов с глиобластомой и контрольной группы

Genotype/ Генотип	Case/ Пациенты с глиобластомой	HWE/ Тест равновесия Харди–Вайнберга		Control/ Контрольная группа	HWE/ Тест равновесия Харди–Вайнберга	
		χ^2	p		χ^2	p
II	34			28		
ID	38	0.31	0.85	32	2.95	0.23
DD	8			20		

Discussion

Gliomas are a group of cancers that comprise astrocytic tumors (glioblastoma, oligodendroglioma, and astrocytic tumors), oligodendrogliomas, and ependymomas. Mixed gliomas are the most prevalent intraparenchymal tumors of the central nervous system (CNS), and they have a very poor prognosis [33–36]. They characterize 81 % of the malignant tumors and about 26 % of all primary brain and other CNS malignancies. The majority of gliomas (56.6 %) are glioblastoma. Only 5.6 % of individuals with glioblastoma survived five years after diagnosis, according to comparative survival approximations [37].

Regarding the importance and implications of renin-angiotensin system components in various types of cancers, we analyzed ACE (I/D) gene polymorphism to determine possible association with glioblastoma in an Iranian population. Our results showed that there were significant differences in the frequency of the DD genotype between patients and controls and also showed significant differences in terms of family history of cancer characteristics, between those who took part in glioblastoma research.

ACE I/D polymorphism and glioma in the Chinese population may be associated, according to research that investigated the matter. According to their findings, glioma patients had a considerably lower frequency of the DD genotype than controls (OR=1.61, 95 % CI: 1.12–2.32; p=0.01). However, the D allele's frequency was equivalent in glioma patients and controls. (30.9 *vs*

Table 4/Таблица 4

Stratification analysis of angiotensin–converting enzyme ACE (I/D) polymorphism in glioblastoma
Стратификационный анализ полиморфизма ангиотензин-превращающего фермента АПФ (I/D) при глиобластоме

Variation/ Параметр	Glioblastoma/ Глиобластома	II			ID			DD		
		n	OR 95 % CI	p	n	OR 95 % CI	p	n	OR 95 % CI	p
Treatment /Лечение	80	34			38			8		
Surgery/Операция	80	34	1	–	38	1	–	8	1	–
Surgery + Radiotherapy/ Операция + лучевая терапия	11	4	0.86 0.28–2.71	0.96	5	0.96 0.34–2.72	0.94	2	1.81 0.35–8.33	0.47
Surgery, Radiotherapy + Chemotherapy/ Операция, лучевая терапия + химиотерапия	3	1	0.78 0.05–5.42	0.84	1	0.7 0.05–4.85	0.76	1	3.33 0.23–24.27	0.29
Ethnicity/ Этническая принадлежность	80	34			38			8		
Azerbaijanis/ Азербайджанцы	43	16	–	–	21	–	–	6	–	–
Persians/Персы	37	18	1.31 0.6–2.84	0.51	17	0.94 0.42–2.05	0.88	2	0.39 0.08–1.69	0.25

28.3 %, p=0.1). Conversely, there were no significant differences regarding characteristics between patients and controls in a Chinese population who participated in glioma research [38]. In another study on the Indian population, the ACE DD genotype was highly presented in glioma cases (26.8 %) compared to the controls (10.6 %) (p<0.0001), and a 5-fold risk of tendency was observed in glioma cases. Accordingly, the presence of the D allele was higher in glioma cases than in controls (54 and 25 %, respectively, p<0.0001) [39].

According to population-based case-control research, the ACE DD genotype may have a significant role in the substantial correlation between this polymorphism and the risk of developing glioma in the Algerian population. The main result specified that the recessive model was connected to a 72 % reduced risk of glioma (p<0.001). A significant difference was observed in the family history of cancer (p<0.001) between the patients and controls in this study [40]. In comparison, our study showed a slightly significant difference in mentioned characteristics (p=0.03).

Li et al. found that the ID genotype was linked to a higher frequency of glioma than the DD and II genotypes [41]. Different types of other cancers have been studied frequently to indicate the association between ACE (I/D) genotype and cancer of a specific tissue or organ as discussed by Lian et al. [38].

Lastly, it is noteworthy that the current study is the first in the Middle East to investigate the association between ACE I/D polymorphism and glioblastoma, with regard to the prospective utilization of the RAS components as biomarkers or therapeutic targets in glioblastoma. It should be mentioned that this case-control study only considered the Azerbaijani and Persian ethnicities of Iran, therefore it cannot be claimed to be completely representative of the population of the entire country.

Conclusion

To conclude, our results suggested that the genotype of DD may confer a protective effect on glioblastoma and might be considered in the genetic risk assessment of glioblastoma.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 114(2): 97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4. Erratum in: Acta Neuropathol. 2007; 114(5): 547.
2. *Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., Malinzak M., Friedman H.S., Khasraw M.* Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin. 2020; 70(4): 299–312. doi: 10.3322/caac.21613.
3. *Rock K., McArdle O., Forde P., Dunne M., Fitzpatrick D., O'Neill B., Faul C.* A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme--the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? Br J Radiol. 2012; 85(1017): 729–33. doi: 10.1259/bjr/83796755.
4. *Ohgaki H., Kleihues P.* Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. Am J Pathol. 2007; 170(5): 1445–53. doi: 10.2353/ajpath.2007.070011.
5. *Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. Neuro Oncol. 2020; 22(12 Suppl 2): 1–96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200. Erratum in: Neuro Oncol. 2022; 24(7): 1214.
6. *Thakkar J.P., Dolecek T.A., Horbinski C., Ostrom Q.T., Lightner D.D., Barnholtz-Sloan J.S., Villano J.L.* Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. Cancer Epide-

miol Biomarkers Prev. 2014; 23(10): 1985–96. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.

7. *Ohka F., Natsume A., Wakabayashi T.* Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. Neurol Res Int. 2012. doi: 10.1155/2012/878425.

8. *O'Rawe M., Kilmister E.J., Mantamadiotis T., Kaye A.H., Tan S.T., Wickremesekera A.C.* The rennin-angiotensin system in the tumor microenvironment of glioblastoma. Cancers. 2021; 13(16): 4004. doi: 10.3390/cancers13164004.

9. *Nakagawa P., Gomez J., Grobe J.L., Sigmund C.D.* The renin-angiotensin system in the central nervous system and its role in blood pressure regulation. Current hypertension reports. 2020; 22(1): 1–10.

10. *Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A.* Within the Brain: The Renin Angiotensin System. Int J Mol Sci. 2018; 19(3): 876. doi: 10.3390/ijms19030876.

11. *Labandeira-Garcia J.L., Rodríguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Rodriguez-Pallares J., Lanciego J.L., Guerra M.J.* Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. Front Aging Neurosci. 2017; 9: 129. doi: 10.3389/fnagi.2017.00129.

12. *Xu Q., Jensen D.D., Peng H., Feng Y.* The critical role of the central nervous system (pro)renin receptor in regulating systemic blood pressure. Pharmacol Ther. 2016; 164: 126–34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.006.

13. *Riquier-Brison A.D.M., Sipos A., Prókai Á., Vargas S.L., Toma L., Meer E.J., Villanueva K.G., Chen J.C.M., Gyarmati G., Yih C., Tang E., Nadim B., Pendekanti S., Garrelds I.M., Nguyen G., Danser A.H.J., Peti-Peterdi J.* The macula densa prorenin receptor is essential in renin release and blood p ressure control. Am J Physiol Renal Physiol. 2018; 315(3): 521–34. doi: 10.1152/ajprenal.00029.2018.

14. *Bodiga V.L., Bodiga S.* Renin angiotensin system in cognitive function and dementia. Asian J Neurosci. 2013. Article ID 102602. doi: 10.1155/2013/102602.

15. *Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203(2): 631–7. doi: 10.1002/path.1570.

16. *Cui C., Xu P., Li G., Qiao Y., Han W., Geng C., Liao D., Yang M., Chen D., Jiang P.* Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. Redox Biol. 2019; 26. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.

17. *Balyasnikova I.V., Metzger R., Sun Z.L., Berestetskaya Y.V., Albrecht R.F., Danilov S.M.* Development and characterization of rat monoclonal antibodies to denatured mouse angiotensin-converting enzyme. Tissue Antigens. 2005; 65(3): 240–51. doi: 10.1111/j.1399-0039.2005.00364.x.

18. *Nakagawa P., Sigmund C.D.* How Is the Brain Renin-Angiotensin System Regulated? Hypertension. 2017; 70(1): 10–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08550.

19. *Ziaja M., Urbanek K.A., Kowalska K., Piastowska-Ciesielska A.W.* Angiotensin II and Angiotensin Receptors 1 and 2-Multifunctional System in Cells Biology, What Do We Know? Cells. 2021; 10(2): 381. doi: 10.3390/cells10020381.

20. *Bradshaw A.R., Wickremesekera A.C., Brasch H.D., Chibnall A.M., Davis P.F., Tan S.T., Itinteang T.* Glioblastoma Multiforme Cancer Stem Cells Express Components of the Renin-Angiotensin System. Front Surg. 2016; 3: 51. doi: 10.3389/fsurg.2016.00051.

21. *Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D., Miyake K., Nishiyama A., Tamiya T.* (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/β-catenin signaling pathway. J Neurosurg. 2017; 127(4): 819–28. doi: 10.3171/2016.9.JNS16431.

22. *Hicks B.M., Filion K.B., Yin H., Sakr L., Udell J.A., Azoulay L.* Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ. 2018; 363. doi: 10.1136/bmj.k4209.

23. *Moghimi M., Kargar S., Jafari M.A., Ahrar H., Jarahzadeh M.H., Neamatzadeh H., Sadeghizadeh-Yazdi J.* Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism is Associated with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(11): 3225–31. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3225.

24. *Wang Z.Y., Li H.Y., Jiang Z.P., Zhou T.B.* Relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and prostate cancer susceptibility. J Cancer Res Ther. 2018; 14(S): 375–80. doi: 10.4103/0973-1482.171366.

25. *Pabalan N., Jarjanazi H., Ozcelik H.* Associations of the Insertion/Deletion Polymorphism in the ACE Gene and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. J Gastrointest Cancer. 2015; 46(4): 370–9. doi: 10.1007/s12029-015-9754-8.

26. *Röcken C., Lendeckel U., Dierkes J., Westphal S., Carl-McGrath S., Peters B., Krüger S., Malfertheiner P., Roessner A., Ebert M.P.* The number of lymph node metastases in gastric cancer correlates with the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. Clin Cancer Res. 2005; 11(7): 2526–30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1922.

27. *Vairaktaris E., Yapijakis C., Tsigris C., Vassiliou S., Derka S., Nkenke E., Spyridonidou S., Vylliotis A., Vorris E., Ragos V., Neukam F.W., Patsouris E.* Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with increased risk for oral cancer. Acta Oncol. 2007; 46(8): 1097–102. doi: 10.1080/02841860701373579.

28. *Kitsios G., Zintzaras E.* ACE (I/D) polymorphism and response to treatment in coronary artery disease: a comprehensive database and meta-analysis involving study quality evaluation. BMC Med Genet. 2009; 10: 50. doi: 10.1186/1471-2350-10-50.

29. *Haiman C.A., Henderson S.O., Bretsky P., Kolonel L.N., Henderson B.E.* Genetic variation in angiotensin I-converting enzyme (ACE) and breast cancer risk: the multiethnic cohort. Cancer Res. 2003; 63(20): 6984–7.

30. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990; 86(4): 1343–6. doi: 10.1172/JCI114844.

31. *Jeunemaitre X.* Genetics of the human renin angiotensin system. J Mol Med (Berl). 2008; 86(6): 637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.

32. *Suehiro T., Morita T., Inoue M., Kumon Y., Ikeda Y., Hashimoto K.* Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion. Hum Genet. 2004; 115(2): 91–6. doi: 10.1007/s00439-004-1136-4.

33. *Holland E.C.* Glioblastoma multiforme: the terminator. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000; 97(12): 6242–4. doi: 10.1073/pnas.97.12.6242.

34. *Maher E.A., Furnari F.B., Bachoo R.M., Rowitch D.H., Louis D.N., Cavenee W.K., DePinho R.A.* Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. Genes Dev. 2001; 15(11): 1311–33. doi: 10.1101/gad.891601.

35. *Schwartzbaum J.A., Fisher J.L., Aldape K.D., Wrensch M.* Epidemiology and molecular pathology of glioma. Nat Clin Pract Neurol. 2006; 2(9): 494–503. doi: 10.1038/ncpneuro0289.

36. *Agnihotri S., Burrell K.E., Wolf A., Jalali S., Hawkins C., Rutka J.T., Zadeh G.* Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013; 61(1): 25–41. doi: 10.1007/s00005-012-0203-0.

37. *Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. Neuro Oncol. 2018; 20(s4):1–86. doi: 10.1093/neuonc/noy131. Erratum in: Neuro Oncol. 2018.

38. *Lian M., Jiang H., Wang H., Guo S.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16(2): 443–7. doi: 10.1177/1470320313495910.

39. *Pandith A.A., Qasim I., Zahoor W., Shah P., Bhat A.R.* ACE I/D sequence variants but not MTHFR C677T, is strongly linked to malignant glioma risk and its variant DD genotype may act as a promising predictive biomarker for overall survival of glioma patients. Gene. 2018; 639: 62–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.013.

40. *Benenemissi I.H., Sifi K., Sahli L.K., Semmam O., Abadi N., Satta D.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms and the risk of glioma in an Algerian population. Pan Afr Med J. 2019; 32: 197. doi: 10.11604/pamj.2019.32.197.15129.

41. *Sun M., Fang Y., Ma S., Gao X., Sun Y.* The genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme insertion/deletion and glioma susceptibility: A meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2020; 21(4). doi: 10.1177/1470320320963939.

Поступила/Received 17.09.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 13.01.2023
Принята к публикации/Accepted 30.01.2023

ABOUT THE AUTHORS

Amin Moqadami, PhD, Teacher Assistant at the Laboratory Manager, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz (Tabriz, Iran). ORCID: 0000-0002-5950-599X.
Elmira Mikaeili Agah, PhD, Assistant Professor, Member of Department of Biology, Ardabil Branch, Islamic Azad University (Ardabil, Iran); Stem Cell and Tissue Engineering Laboratory, Department of Orthopaedics, West Virginia University (Morgantown, USA). ORCID: 0000-0001-7594-336X.
Mohammad Khalaj-Kondori, PhD, Associate Professor, Head of Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz (Tabriz, Iran). ORCID: 0000-0001-9231-889X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Amin Moqadami: study conception and design, drafting of the manuscript.
Elmira Mikaeili Agah: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Mohammad Khalaj-Kondori: formal analysis and investigation, review and editing.

Funding
This study required no funding.
Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.
Acknowledgment
The authors appreciate all participants due to letting us use their samples in the present study.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Amin Moqadami, PhD, ассистент преподавателя, заведующий лабораторией, кафедра биологии животных, факультет естественных наук, Тебризский университет (г. Тебриз, Иран). ORCID: 0000-0002-5950-599X.
Elmira Mikaeili Agah, PhD, доцент кафедры биологии, Ардебильское отделение, Исламский университет Азад (г. Ардебиль, Иран); лаборатория стволовых клеток и тканевой инженерии, кафедра ортопедии, Университет Западной Вирджинии (г. Моргантаун, США). ORCID: 0000-0001-7594-336X.
Mohammad Khalaj-Kondori, PhD, доцент, заведующий кафедрой биологии животных, факультет естественных наук, Тебризский университет (г. Тебриз, Иран). ORCID: 0000-0001-9231-889X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Amin Moqadami: концепция и дизайн исследования, написание статьи.
Elmira Mikaeili Agah: анализ исследования, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания.
Mohammad Khalaj-Kondori: анализ данных, обзор и редактирование.

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Благодарности
Авторы благодарны всем пациентам за то, что они позволили использовать их образцы в настоящем исследовании.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-93-102
УДК: 616.37-006.66-033.2:611.-018.5:576.52

Для цитирования: *Ракина Ю.Ю., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Завьялов А.В., Вторушин С.В., Афанасьев С.Г., Завьялова М.В.* Показатели экспрессии интегринов β1, β3, MMP2 и особенности морфологической гетерогенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, ассоциированные с гематогенным метастазированием. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-93-102
For citation: *Rakina Yu.Yu., Krakhmal N.V., Pismenny D.S., Zavyalov A.V., Vtorushin S.V., Afanasyev S.G., Zavyalova M.V.* Expression levels of β1, β3 integrins and MMP2 and features of morphological heterogeneity of pancreatic ductal adenocarcinoma associated with distant metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-93-102

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНОВ β1, β3, MMP2 И ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПРОТОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГЕМАТОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

Ю.Ю. Ракина[1], Н.В. Крахмаль[1,2], Д.С. Письменный[1,2], А.В. Завьялов[1], С.В. Вторушин[1,2], С.Г. Афанасьев[2], М.В. Завьялова[1,2]

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

Аннотация

Рак поджелудочной железы характеризуется выраженным инвазивным ростом и высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию. В основе инвазии и метастазирования рака поджелудочной железы лежат молекулярные механизмы, обеспечивающие эпителиально-мезенхимальный переход, в частности изменения экспрессии β1, интегрина β3, MMP2. Фенотипическим проявлением реализации инвазивного потенциала рака поджелудочной железы может являться гетерогенность морфологического строения паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы. **Цель исследования –** изучить показатели экспрессии интегрина β1, интегрина β3, MMP2 и особенности морфологической гетерогенности ткани первичной опухоли протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и сопоставить полученные данные с гематогенным метастазированием. **Материал и методы.** В группу исследования были включены 84 пациента с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, T1–4N0–2M0–1 стадии, средний возраст – 58,6 ± 9,1 года. Все пациенты получали разный объем хирургического лечения, при котором осуществлялась инцизионная биопсия ткани первичной опухоли. Экспрессия маркеров интегрина β1, интегрина β3 и MMP2 оценивалась иммуногистохимическим методом. **Результаты.** В группе больных с гематогенными метастазами, по сравнению с группой без отдаленной диссеминации, чаще обнаруживались случаи с позитивной экспрессией интегрина β3 в железистоподобных (87 *vs* 12 %; p=0,001), трабкулярных (100 *vs* 22 %; p=0,004) и солидных структурах (100 *vs* 8 %; p=0,001), чаще обнаруживались случаи с позитивной экспрессией матриксной металлопротеиназы в железистоподобных (87 *vs* 32 %; p=0,001) и солидных структурах (100 *vs* 27 %; p=0,001), реже обнаруживались случаи с позитивной экспрессией интегрина β1 в железистоподобных (27 *vs* 86 %; p=0,001), трабкулярных (25 *vs* 79 %; p=0,007), солидных структурах (0 *vs* 93 %; p=0,001) и в группах опухолевых клеток (18 *vs* 60 %). На основании исследования создана математическая модель логистической регрессии для прогнозирования риска развития гематогенного метастазирования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы $P=e^{Y}/(1+e^{Y})$, где Y=(-6,71 + 30,9×X1 – 27,2×X2); X1 – наличие или отсутствие экспрессии интегрина β3 в клетках железистоподобных структур паренхиматозного компонента первичной опухоли; X2 – наличие или отсутствие экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 в клетках железистоподобных структур паренхиматозного компонента первичной опухоли. Степень достоверности модели χ^2=34,0; p<0,001, чувствительность – 89 %, специфичность – 87 %. **Заключение.** Экспрессия маркеров интегрина β1, интегрина β3 и MMP2 в различных структурах паренхиматозного компонента протоковой

Завьялова Марина Викторовна, zavyalovamv@mail.ru

аденокарциномы поджелудочной железы ассоциирована с гематогенным метастазированием. Особое значение имеет локализация экспрессии изучаемых маркеров в железистоподобных структурах ткани новообразования, наличие позитивной экспрессии интегрина β3 и MMP2 практически во всех типах опухолевых структур взаимосвязано с наибольшей частотой гематогенной диссеминации. Выполненное исследование позволило разработать математическую модель для прогнозирования вероятности развития гематогенного метастазирования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, интегрины β1 и β3, MMP2, морфологическая гетерогенность опухоли, гематогенные метастазы.

EXPRESSION LEVELS OF β1, β3 INTEGRINS AND MMP2 AND FEATURES OF MORPHOLOGICAL HETEROGENEITY OF PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA ASSOCIATED WITH DISTANT METASTASIS

Yu.Yu. Rakina[1], N.V. Krakhmal[1,2], D.S. Pismenny[1,2], A.V. Zavyalov[1], S.V. Vtorushin[1,2], S.G. Afanasyev[2], M.V. Zavyalova[1,2]

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia[1]
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia. E-mail: zavyalovamv@mail.ru[1]
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[2]
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia[2]

Abstract

Background. Pancreatic cancer is characterized by pronounced invasive growth and a high tendency to lymphogenous and hematogenous metastasis. Molecular mechanisms underlying the epithelial-mesenchymal transition, in particular, changes in the expression of β1, β3 integrins and MMP2, contribute to the invasion and metastasis of pancreatic cancer. A phenotypic manifestation of invasive potential of pancreatic cancer may be the heterogeneity of the morphological structure of the parenchymal component of ductal adenocarcinoma. **The aim of the study** was to analyze the expression levels of β1 integrin, β3 integrin, MMP2 and the morphological heterogeneity in the tissue of pancreatic ductal adenocarcinoma, as well as to compare the data obtained with distant metastasis. **Material and Methods.** The study group included 84 patients with morphologically verified pancreatic ductal adenocarcinoma (T1–4N0–2M0–1). The median age of the patients was 58.6 ± 9.1 years. All patients underwent surgery, during which an incisional biopsy of the primary tumor tissue was performed. Expression of integrin β1, integrin β3, and MMP2 markers was assessed by immunohistochemistry. **Results.** The positive expression of β3 integrin in glandular, trabecular, and solid structures was observed more frequently in patients with hematogenous metastases than in patients without distant metastases (87 *vs* 12 %, p=0.001; 100 *vs* 22 %, p=0.004; 100 *vs* 8 %, p=0.001, respectively). The positive expression of MMP2 in glandular and solid structures was also observed more often in patients with hematogenous metastases than in patients without distant metastases (87 *vs* 32 %, p=0.001 and 100 *vs* 27 %, p=0.001, respectively). The positive expression of integrin β1 in glandular, trabecular, solid structures and tumor cells was observed less frequently in patients with hematogenous metastases than in patients without distant metastases (27 *vs* 86 %, p=0.001; 25 *vs* 79 %, p=0.007; 0 *vs* 93 %, p=0.001 and 18 *vs* 60 %, respectively). The logistic regression model for predicting the risk of hematogenous metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma was developed: Y=(-6.71 + 30.9×X1 – 27.2×X2), where X1 – the presence or absence of β3 integrin expression in the cells of the glandular structures, X2 – the presence or absence of MMP2 in the cells of the glandular structures. The risk of developing hematogenous metastasis was determined by the formula: $P=e^Y/(1+e^Y)$. Model confidence interval: $\chi^2=34.0$; $p<0.001$, sensitivity: 89 %, specificity: 87 %. **Conclusion.** Expression of integrin β1, integrin β3, and MMP2 markers in various structures of the parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with distant metastasis. The localization of the expression of the studied markers in the glandular structures of tumor tissue is of particular importance. The presence of positive expression of integrin β3 and MMP2 in almost all types of tumor structures is associated with the highest frequency of distant dissemination.

Key words: ductal pancreatic adenocarcinoma, β1 integrin, β3 integrin, MMP2, tumor morphological heterogeneity, distant metastases.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее неблагоприятных с точки зрения прогноза онкологических заболеваний. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости, полагают, что к 2030 г. РПЖ может занять второе место в структуре онкологической смертности. Подобного рода тенденцию связывают с отсутствием эффективного раннего скрининга карцином данной локализации, у большинства пациентов на момент постановки диагноза выявляются уже либо местнораспространенный процесс, либо признаки метастатической диссеминации, при этом показатели 5-летней выживаемости составляют 2–10 % [1–3]. Трудности диагностики патологии, с одной стороны, можно объяснить анатомическими особенностями органа, с другой – биологическими свойствами опухоли, склонной к выраженному инвазивному росту, раннему и обширному метастазированию.

Микроокружение опухоли и сложные механизмы взаимодействия между злокачественно измененными клетками карциномы поджелудочной железы и компонентами стромы имеют решающее значение для прогрессирования РПЖ, поскольку могут способствовать метастазированию вследствие стимуляции процессов ангиогенеза, лимфоангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода, усиливают инвазивные свойства новообразования и определяют тем самым потенциал миграции клеток и формирование преметастатических ниш [4].

Инвазивный потенциал опухоли, в том числе РПЖ, может быть обусловлен особенностями экспрессии интегринов – белков межклеточной адгезии, обеспечивающих межклеточные и клеточно-стромальные взаимодействия. На данный момент описано около 20 вариантов интегринов, среди которых особое внимание уделяют интегрину β1 – рецептору фибронектина, интегрину β3 – рецептору ламинина. В свою очередь, интегрин β3, связываясь с матриксной металлопротеиназой 2 (MMP2), приводит к активации киназ, участвующих в процессе инвазивного роста и клеточной миграции [5, 6]. Описано влияние молекул интегринов, в частности интегрина β1, на усиление миграционных свойств клеток карциномы [7, 8], а также то,что интегрин-опосредованные взаимодействия, возникающие между компонентами внеклеточного матрикса и опухолевыми клетками при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, в значительной степени способствуют резистентности к терапии [9, 10].

В настоящее время известно, что РПЖ, в частности протоковая аденокарцинома, характеризуется гетерогенностью, что проявляется в разных вариантах клинического течения заболевания и в эффективности терапии [11]. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, являясь наиболее распространенным гистотипом РПЖ, представляет собой гетерогенное – и по своему морфологическому строению, и по молекулярным характеристикам – новообразование [12]. Вместе с тем, известно, что фенотипическое разнообразие паренхиматозного компонента опухоли может свидетельствовать об инвазивном потенциале новообразования и являться морфологическим проявлением инвазивного роста [13].

Гематогенные метастазы при РПЖ выявляются нередко уже на момент постановки диагноза, наиболее часто отмечается метастатическое поражение печени. Независимым прогностическим фактором риска гематогенного метастазирования в случаях протоковой аденокарциномы считают степень дифференцировки опухоли. В литературе также имеются сведения о связи частоты гематогенного метастазирования с экспрессией некоторых интегринов [14]. Таким образом, представляет интерес изучение взаимосвязи гематогенного метастазирования с молекулярными и морфологическими характеристиками ткани новообразования при протоковой аденокарциноме, которые могут быть ассоциированы с инвазивным опухолевым ростом.

Цель исследования – изучить показатели экспрессии интегрина β1, интегрина β3, MMP2 и особенности морфологической гетерогенности ткани первичной опухоли протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, сопоставить полученные данные с гематогенным метастазированием.

Материал и методы

Группа исследования – 84 пациента с морфологически верифицированным диагнозом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы T1–4N0–2M0–1 стадии (табл. 1), в возрасте от 37 до 83 лет (средний возраст – 58,6 ± 9,1 года). Пациенты проходили лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр имени Г.К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 г. включительно. Стадия заболевания определялась, согласно классификации TNM 8-го пересмотра Союза по международному противораковому контролю (Unionfor International Cancer Control, UICC), диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы устанавливался на основании стандартных клинических и морфологических критериев. Все пациенты получали хирургическое лечение в следующем объеме: панкреатодуоденальная резекция – 23 (27 %) больных, резекция поджелудочной железы – 4 (5 %), билиодигестивный анастомоз – 20 (24 %), холецистостомия – 14 (17 %), дренирование холедоха – 18 (21 %), стентирование протоков и дренирование холедоха – 5 (6 %) пациентов. Предоперационная химиотерапия не проводилась. Инцизионная биопсия ткани первичной опухоли поджелудочной железы осуществлялась во всех случаях паллиативных операций. На момент

Таблица 1/Table 1

Клинические показатели и морфологические параметры первичной опухоли поджелудочной железы у пациентов группы исследования/

Clinical and morphological parameters of the primary pancreatic tumor in patients of the study group

Параметр/Parameters	Отсутствие гематогенных метастазов/ Absent of distant metastases (n=64)	Наличие гематогенных метастазов/ Present of distant metastases (n=20)	p
Возраст/Age, Me (Q1; Q3)	61,0 (53,0; 69,0)	60,5 (54,0; 69,0)	0,933
Пол/Gender			
Мужчины/Male	29 (45 %)	12 (60 %)	0,241
Женщины/Female	64 (55 %)	8 (40 %)	0,241
Критерий T/Criterion T			
T1	–	–	1,000
T2	26 (41 %)	0	0,001
T3	15 (23 %)	2 (10 %)	0,203
T4	23 (36 %)	18 (90 %)	0,001
Критерий N/Criterion N			
N0	51 (80 %)	2 (10 %)	0,001
N1	10 (16 %)	3 (15 %)	0,915
N2	3 (4 %)	15 (75 %)	0,001

постановки диагноза в 20 (23,81 %) случаях диагностировано наличие гематогенных метастазов в печени, в 64 (76,19 %) – гематогенного метастазирования не было. Критерии включения в исследование: гистотип протоковой аденокарциномы, отсутствие предоперационного лечения на момент взятия биопсии. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов и одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Материалом для исследования являлись образцы опухолевой ткани, полученные во время хирургического этапа лечения (инцизионная биопсия). Образцы опухоли фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина, проводка материала и изготовление гистологических срезов осуществлялись по стандартной методике, препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование опухоли выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия) и сканирующего микроскопа Mirax MIDI (Carl Zeiss, Германия). В ткани первичной опухоли оценивался гистологический тип рака, согласно рекомендациям ВОЗ (WHO Classification of Digestive System Tumours, 5th Edition, Lyon, 2019).

Первым этапом проводилось исследование гетерогенности строения паренхиматозного компонента ткани новообразования с выявлением структур различного типа: железистоподобные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток (рис. 1). Железистоподобными считали однорядные замкнутые структуры с наличием просветов, образованные относительно мономорфными клетками с умеренной цитоплазмой и нормохромными ядрами округлой формы. Трабекулярными называли структуры, представляющие собой либо один ряд мелких достаточно мономорфных клеток, либо структуры, состоящие из 2–3 рядов параллельно расположенных клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой, с округлыми нормо- или гиперхромными ядрами. Солидными считали структуры, состоящие из плотно прилежащих друг к другу мелких мономорфных клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и мономорфными гиперхромными ядрами или из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами, формирующих различные по размерам и форме поля. Дискретными группами называли различные по своей морфологии скопления от 1 до 4 опухолевых клеток. В большинстве случаев паренхиматозный компонент ткани новообразования был представлен разным сочетанием перечисленных структур.

Вторым этапом проводилось иммуногистохимическое исследование. Применялись антитела фирмы Abcam к интегрину β1 (Anti-Integrin β1 antibody [4B7R] ab3167 Abcam, мышиные моноклональные, 1:20), к интегрину β3 (Anti-Integrin β3 antibody [EPR2417Y] ab75872 Abcam, кроличьи моноклональные, 1:250) и к MMP2 (Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 Abcam, мышиные моноклональные, 1:200). Иммуногистохимическое исследование выполнялось в соответствии со стандартными протоколами с использованием ручного метода окраски гистологических срезов. В каждом образце ткани первичной опухоли экспрессия интегрина β1, интегрина β3 и MMP2 оценивалась в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента по наличию или отсутствию экспрессии (позитивная экспрессия или негативная экспрессия) маркера и проценту опухолевых клеток с позитивной экспрессией (в 10 полях зрения на 1000 клеток при ×400) (рис. 2).

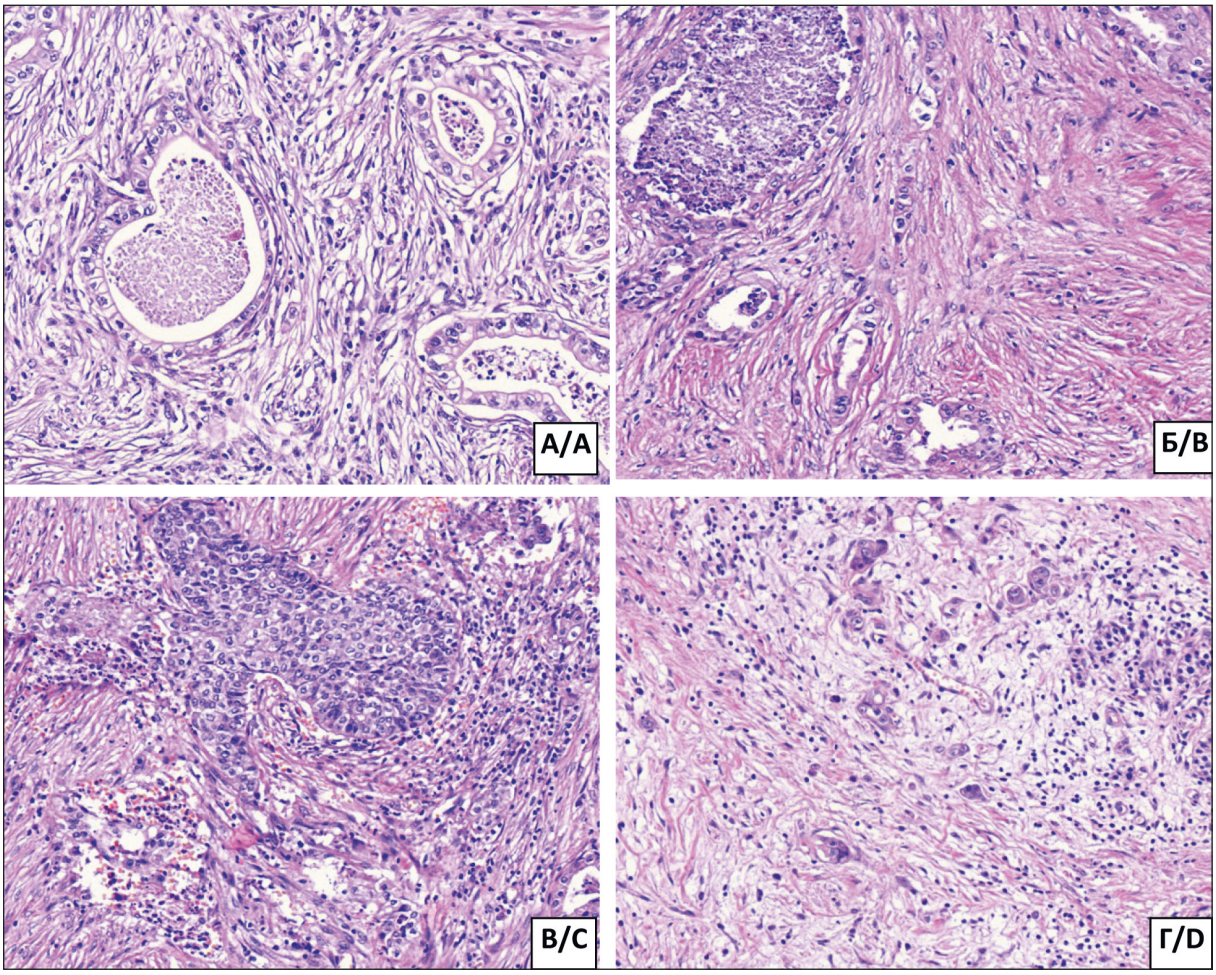


Рис. 1. Микрофото. Опухолевые структуры паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: А – железистоподобные структуры; Б – трабекулярные структуры; В – солидные структуры; Г – группы опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 1. Microphoto. Tumour structures of parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma: A – glandular structures; B – trabecular structures; C – solid structures; D – group of tumor cells. Hematoxylin and eosin stain, ×400

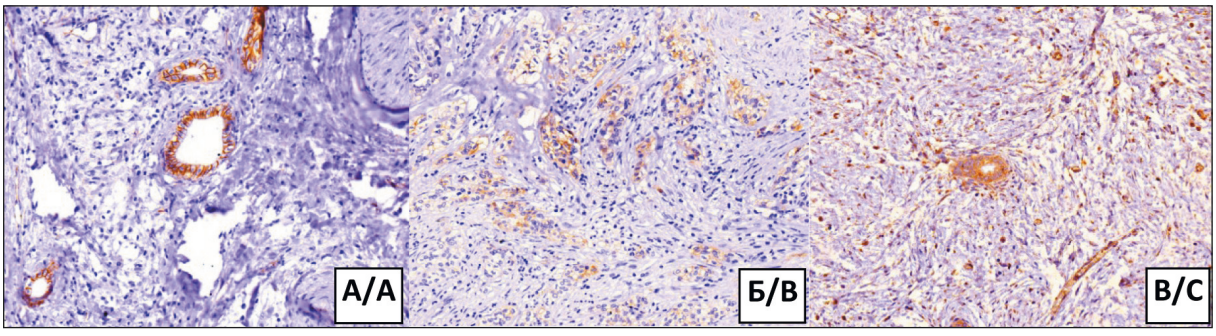


Рис. 2. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – позитивная экспрессия интегрина β1 в железистоподобных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы; Б – позитивная экспрессия интегрина β3 в железистоподобных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы; В – позитивная экспрессия MMP2 в железистоподобных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы; ×100

Fig. 2. Microphoto. IHC study: A – positive expression of integrin β1 in glandular structures of parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma; B – positive expression of integrin β3 in glandular structures of parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma; C – positive expression of MMP2 in glandular structures of parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma; ×100

Таблица 2/Table 2

Взаимосвязь гематогенного метастазирования и показателей экспрессии интегрина β1 в разных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы/

Relationship between distant metastases and β1 integrin expression in different structures of the parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы (количество пациентов)/ Distant metastases (number of patients)		p
	Отсутствуют/Absent	Присутствуют/Present	
Экспрессия интегрина β1 в железистоподобных структурах/Expression of integrin β1 in glandular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	8/59 (14 %)	11/15 (73 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	51/59 (86 %)	4/15 (27 %)	0,001
Экспрессия интегрина β1 в трабекулярных структурах/Expression of integrin β1 in trabecular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	3/14 (21 %)	6/8 (75 %)	0,007
Позитивная экспрессия/Positive expression	11/14 (79 %)	2/8 (25 %)	0,007
Экспрессия интегрина β1 в солидных структурах/Expression of integrin β1 in solid structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	1/15 (7 %)	1/1 (100 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	14/15 (93 %)	0/1 (0 %)	0,001
Экспрессия интегрина β1 в группах опухолевых клеток/Expression of integrin β1 in groups of tumor cells			
Негативная экспрессия/Negative expression	6/15 (40 %)	9/11 (82 %)	0,016
Позитивная экспрессия/Positive expression	9/15 (60 %)	2/11 (18 %)	0,016
Процент экспрессии интегрина β1 в опухолевых структурах/Percentage of integrin β1 expression in tumour structures (Me (Q1; Q3))			
Железистоподобные структуры/ Glandular structures	100,0 (79,0; 100,0)	0,0 (0,0; 98,0)	0,001
Трабекулярные структуры/ Trabecular structures	90,0 (45,0; 100,0)	0,0 (0,0; 49,0)	0,059
Солидные структуры/ Solid structures	92,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,000
Группы опухолевых клеток/ Groups of tumour cells	56,0 (0,0; 100,0)	18,0 (0,0; 100,0)	0,082

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения показателей осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Вилка. Учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, оценка достоверности различий медиан для сравнения независимых выборок проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения частот использовался t-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Изучение показателей экспрессии интегрина β1 и особенностей морфологической гетерогенности паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы позволило выявить следующие закономерности, ассоциированные с гематогенной диссеминацией опухолевого процесса. В группе больных с гематогенными метастазами значимо реже регистрировались случаи с позитивной экспрессией маркера в железистоподобных, трабекулярных и солидных структурах, а также в группах опухолевых клеток. Кроме того, при наличии гематогенных метастазов в печени определялся меньший уровень экспрессии интегрина β1 в железистоподобных структурах паренхиматозного компонента первичной опухоли поджелудочной железы (табл. 2).

При анализе показателей экспрессии интегрина β3 в различных структурах первичной опухоли протоковой аденокарциномы поджелудочной железы получены несколько противоположные данные. Так, в группе пациентов с гематогенными метастазами позитивная экспрессия маркера в железистоподобных, трабекулярных и солидных структурах обнаруживалась значимо чаще по сравнению с группой больных без признаков гематогенной диссеминации. Наибольший уровень позитивной экспрессии маркера зарегистрирован у пациентов с отдаленными метастазами, при этом достоверные различия обнаружены при изучении данного показателя в железистоподобных и трабекулярных структурах (табл. 3).

Установлено, что позитивная экспрессия MMP2 характерна для случаев протоковой аденокарциномы поджелудочной железы с гематогенными метастазами, при этом следует отметить, что имела значение локализация экспрессии маркера в железистоподобных и солидных структурах паренхиматозного компонента опухоли. Кроме того,

Таблица 3/Table 3

Взаимосвязь гематогенного метастазирования и показателей экспрессии интегрина β3 в разных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Relationship between distant metastases and β3 integrin expression in different structures of the parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы (количество пациентов)/ Distant Metastases (number of patients)		p
	Отсутствуют/Absent	Присутствуют/Present	
Экспрессия интегрина β3 в железистоподобных структурах/Expression of integrin β3 in glandular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	51/58 (88 %)	2/15 (13 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	7/58 (12 %)	13/15 (87 %)	0,001
Экспрессия интегрина β3 в трабекулярных структурах/Expression of integrin β3 in trabecular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	11/14 (78 %)	0/7 (0 %)	0,004
Позитивная экспрессия/Positive expression	3/14 (22 %)	7/7 (100 %)	0,004
Экспрессия интегрина β3 в солидных структурах/Expression of integrin β3 in solid structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	11/12 (92 %)	1/1 (100 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	1/12 (8 %)	0/1 (0 %)	0,001
Экспрессия интегрина β3 в группах опухолевых клеток/Expression of integrin β3 in groups of tumour cells			
Негативная экспрессия/Negative expression	11/18 (61 %)	3/8 (38 %)	0,139
Позитивная экспрессия/Positive expression	7/18 (39 %)	5/8 (62 %)	0,139
Процент экспрессии интегрина β3 в опухолевых структурах/ Percentage of integrin β3 expression in tumour structures (Me (Q1; Q3))			
Железистоподобные структуры/ Glandular structures	0,0 (0,0; 0,0)	98,0 (87,0; 100,0)	0,001
Трабекулярные структуры/ Trabecular structures	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (99,0; 100,0)	0,001
Солидные структуры/ Solid structures	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,000
Группы опухолевых клеток/ Groups of tumor cells	0,0 (0,0; 98,0)	87,0 (0,0; 97,5)	0,504

в группе больных с гематогенной диссеминацией выявлен наибольший уровень экспрессии MMP2 по сравнению со случаями, в которых признаки гематогенной диссеминации опухолевого процесса отсутствовали (табл. 4).

Для построения математической модели для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования у пациентов с верифицированным диагнозом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы использовали такие параметры, как наличие экспрессии β-катенина, интегрина β1, интегрина β3, матриксной металлопротеиназы 2 в клетках железистоподобных, трабекулярных, солидных структур и в группах клеток в паренхиматозном компоненте первичной опухоли. В результате пошагового анализа в модель были включены показатели экспрессии интегрина β3 и MMP2 в клетках железистоподобных структур паренхиматозного компонента первичной опухоли. Вероятность гематогенного метастазирования определяется по формуле

$$P=e^{Y}/(1+e^{Y}),$$

где P – вероятности развития гематогенного метастазирования; e – основание натурального логарифма.

Уравнение регрессии в показателе экспоненты имеет вид

$$Y=(-6,71 + 30,9\times X1 – 27,2\times X2),$$

где X1 – экспрессия интегрина β3 в клетках железистоподобных структур паренхиматозного компонента первичной опухоли (1 – негативная, 2 – позитивная); X2 – экспрессия MMP2 в клетках железистоподобных структур паренхиматозного компонента первичной опухоли (1 – негативная, 2 – позитивная).

При P≥50 % определяется высокая вероятность гематогенного метастазирования, при вероятности P<50 % – низкая вероятность гематогенного метастазирования. Степень достоверности модели $\chi^2=34,0$; $p<0,001$. Чувствительность составила 89 %, специфичность – 87 %.

Обсуждение

По данным морфологического и иммуногистохимического исследования образцов ткани протоковой аденокарциномы поджелудочной железы обнаружены особенности морфологической гетерогенности первичной опухоли и экспрессионные характеристики интегрина β1, интегрина β3 и MMP2, ассоциированные с гематогенным мета-

Таблица 4/Table 4

Взаимосвязь гематогенного метастазирования и показателей экспрессии MMP2 в разных структурах паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Relationship between distant metastases and MMP2 expression in different structures of the parenchymal component of pancreatic ductal adenocarcinoma

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы (количество пациентов)/ Distant metastases (number of patients)		p
	Отсутствуют/bsent	Присутствуют/Present	
Экспрессия MMP2 в железистоподобных структурах/Expression of MMP2 in glandular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	40/59 (68 %)	2/15 (13 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	19/59 (32 %)	13/15 (87 %)	0,001
Экспрессия MMP2 в трабекулярных структурах/Expression of MMP2 in trabecular structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	3/13 (23 %)	0/7 (0 %)	0,084
Позитивная экспрессия/Positive expression	10/13 (77 %)	7/7 (100 %)	0,084
Экспрессия MMP2 в солидных структурах/Expression of MMP2 in solid structures			
Негативная экспрессия/Negative expression	11/15 (73 %)	1/1 (100 %)	0,001
Позитивная экспрессия/Positive expression	4/15 (27 %)	0/1 (0 %)	0,001
Экспрессия MMP2 в группах опухолевых клеток/Expression of MMP2 in groups of tumour cells			
Негативная экспрессия/Negative expression	4/14 (29 %)	1/8 (13 %)	0,196
Позитивная экспрессия/Positive expression	10/14 (71 %)	7/8 (87 %)	0,196
Процент экспрессии MMP2 в опухолевых структурах/Percentage of MMP2 expression in tumour structures (Me (Q1; Q3))			
Железистоподобные структуры/ Glandular structures	0,0 (0,0; 69,5)	98,0 (87,0; 100,0)	0,001
Трабекулярные структуры/ Trabecular structures	98,0 (74,0; 100,0)	98,0 (97,0; 100,0)	0,877
Солидные структуры/ Solid structures	0,0 (0,0; 98,0)	98,0 (98,0; 98,0)	1,000
Группы опухолевых клеток/ Groups of tumor cells	98,0 (0,0; 100,0)	100,0 (52,0; 100,0)	0,290

стазированием. Для случаев с метастатическим процессом характерны негативная экспрессия интегрина β1 и позитивная экспрессия интегрина β3 и MMP2. Кроме того, показано, что имеет значение локализация экспрессии указанных маркеров, чаще всего значимые различия зарегистрированы при исследовании экспрессии интегринов и MMP2 в железистоподобных структурах. При анализе грейда (grade) протоковой аденокарциномы поджелудочной железы одним из критериев оценки является степень железистой дифференцировки опухоли, при этом известно, что данный морфологический признак ассоциирован с показателями выживаемости и является независимым прогностическим фактором.

Результаты исследования также указывают на особое значение данного типа опухолевых структур паренхиматозного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и их роль в оценке течения и прогноза заболевания. Более того, такие показатели, как экспрессия интегрина β3 и MMP2 в железистоподобных структурах, вошли в модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования протоковой аденокарциномы. При этом чувствительность модели составила 89 %, специфичность – 87 %.

Заключение

Экспрессия маркеров интегрина β1, интегрина β3 и MMP2 в различных структурах паренхиматозного компонента (морфологическая гетерогенность первичной опухоли) протоковой аденокарциномы поджелудочной железы ассоциирована с гематогенным метастазированием. Особое значение имеет локализация экспрессии изучаемых маркеров в железистоподобных структурах ткани новообразования, наличие позитивной экспрессии интегрина β3 и MMP2 практически во всех типах опухолевых структур взаимосвязано с наибольшей частотой гематогенной диссеминации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S.* Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018; 24(43): 4846–61. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.

2. *Park W., Chawla A., O'Reilly E.M.* Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021; 326(9): 851–62. doi: 10.1001/jama.2021.13027.

3. *Dorman K., Heinemann V., Kobold S., von Bergwelt-Baildon M., Boeck S.* Novel systemic treatment approaches for metastatic pancreatic cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2022; 31(3): 249–62. doi: 10.1080/13543784.2022.2037552.

4. *Ren B., Cui M., Yang G., Wang H., Feng M., You L., Zhao Y.* Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. Mol Cancer. 2018; 17(1): 108. doi: 10.1186/s12943-018-0858-1.

5. *Schaffner F., Ray A.M., Dontenwill M.* Integrin α5β1, the Fibronectin Receptor, as a Pertinent Therapeutic Target in Solid Tumors. Cancers (Basel). 2013; 5(1): 27–47. doi: 10.3390/cancers5010027.

6. *Pan B., Guo J., Liao Q., Zhao Y.* β1 and β3 integrins in breast, prostate and pancreatic cancer: A novel implication. Oncol Lett. 2018; 15(4): 5412–6. doi: 10.3892/ol.2018.8076.

7. *Sliker B.H., Goetz B.T., Barnes R., King H., Maurer H.C., Olive K.P., Solheim J.C.* HLA-B influences integrin beta-1 expression and pancreatic cancer cell migration. Exp Cell Res. 2020; 390(2): 111960. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.111960.

8. *Casari I., Howard J.A., Robless E.E., Falasca M.* Exosomal integrins and their influence on pancreatic cancer progression and metastasis. Cancer Lett. 2021; 507: 124–34. doi: 10.1016/j.canlet.2021.03.010.

9. *Zeltz C., Primac I., Erusappan P., Alam J., Noel A., Gullberg D.* Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins. Semin Cancer Biol. 2020; 62: 166–81. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.004.

10. *Görte J., Danen E., Cordes N.* Therapy-Naive and Radioresistant 3-Dimensional Pancreatic Cancer Cell Cultures Are Effectively Radiosensitized by β1 Integrin Targeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022; 112(2): 487–98. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.035.

11. *Torres C., Grippo P.J.* Pancreatic cancer subtypes: a roadmap for precision medicine. Ann Med. 2018; 50(4): 277–87. doi: 10.1080/07853890.2018.1453168.

12. *Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В.* Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 26–31. [*Rakina Yu.Yu., Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Koshel A.P., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V.* Morphological and expression features of ductal pancreatic adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(4): 26–31. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-26-31.

13. *Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M.* Cancer Invasion: Patterns and Mechanisms. Acta Naturae. 2015; 7(2): 17–28. doi: 10.32607/20758251-2015-7-2-17-28.

14. *Dong S., Wang L., Guo Y.B., Ying H.F., Shen X.H., Meng Z.Q., Chen Hao, Chen Q.W., Li Z.S.* Risk factors of liver metastasis from advanced pancreatic adenocarcinoma: a large multicenter cohort study. World J Surg Onc. 2017; 15(1): 120. doi: 10.1186/s12957-017-1175-7.

Поступила/Received 16.03.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 14.04.2023
Принята к публикации/Accepted 20.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ракина Юлия Юрьевна, соискатель ученой степени кандидата наук, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2686-4718.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1543-6546. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинико-лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Завьялов Александр Васильевич, студент 2-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Ракина Юлия Юрьевна: набор клинического материала, анализ литературы по теме исследования, морфологическое и иммуногистохимическое исследование, статистическая обработка результатов исследования, написание черновика статьи.

Крахмаль Надежда Валерьевна: анализ литературы по теме исследования, редактирование и оформление текста статьи.

Письменный Дмитрий Сергеевич: оформление и подготовка текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: анализ литературы по теме исследования, статистическая обработка результатов исследования.

Вторушин Сергей Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: разработка концепции, проекта и дизайна работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Завьялова Марина Викторовна: разработка концепции, проекта и дизайна работы, руководство научной работой, морфологическое и иммуногистохимическое исследование, интерпретация результатов исследования, контроль выполнения работы.

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

ABOUT THE AUTHORS

Yulia Yu. Rakina, MD, Applicant for the PhD degree, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).
Nadezhda V. Krakhmal, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant of Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.
Dmitry S. Pismenny, PhD, Physician, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID Scopus: 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.
Aleksandr V. Zavyalov, Student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).
Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.
Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.
Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yulia Yu. Rakina: data collection and analysis, analysis, morphology and immunohistochemistry study, statistical data analysis, drafting of the manuscript.
Nadezhda V. Krakhmal: data analysis, editing of the manuscript.
Dmitry S. Pismenny: study design, writing of the manuscript.
Aleksandr V. Zavyalov: data analysis and interpretation, statistical analysis.
Sergey V. Vtorushin: critical revision for the important intellectual content.
Sergey G. Afanasyev: study design and conception, critical revision for the important intellectual content.
Marina V. Zavyalova: study design and conception, research supervision, morphology and immunohistochemistry study.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-103-111
УДК: 616.24-006.6-002.4-076

Для цитирования: *Маменко И.С., Васильев И.В., Беляев Г.С., Мортада М.М., Нефедов А.О., Новицкая Т.А., Яблонский П.К.* Криобиопсия в морфологической верификации центрального рака легких с некрозом. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 103–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-103-111
For citation: *Mamenko I.S., Vasilev I.V., Belyaev G.S., Mortada M.M., Nefedov A.O., Novitskaya T.A., Yablonskiy P.K.* Cryobiopsy in morphological verification of central lung cancer with necrosis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 103–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-103-111

КРИОБИОПСИЯ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКИХ С НЕКРОЗОМ

И.С. Маменко[1], И.В. Васильев[1], Г.С. Беляев[1], М.М. Мортада[1], А.О. Нефедов[1], Т.А. Новицкая[1,2], П.К. Яблонский[1,2]

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4. E-mail: dr.mamenko.is@gmail.com[1]
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия[2]
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9[2]

Аннотация

Актуальность. Диагностическая ценность стандартной щипцовой биопсии центрального рака легкого составляет 74 %. При этом информативность значительно снижается при наличии некроза в опухоли. В России на настоящий момент криобиопсия для диагностики центрального рака легкого применяется лишь в нескольких клинических центрах. **Цель исследования** – представить серию клинических случаев, показывающих эффективность метода криобиопсии в морфологической верификации центральных новообразований с некрозом. **Описание клинических случаев.** В статье представлены 3 клинических случая пациентов с центральным раком легкого, у которых стандартная щипцовая биопсия была неэффективна из-за наличия выраженного некроза в опухоли. Криобиопсия, выполненная на втором этапе обследования, позволила во всех случаях получить достаточное количество морфологического материала для гистологического и иммуногистохимического исследования и реканализировать просветы крупных бронхов. **Заключение.** Криобиопсия – эффективный и безопасный метод морфологической верификации центрального рака легкого, имеющий преимущества перед стандартной щипцовой биопсией, в особенности при наличии видимого некротического компонента в структуре опухоли.

Ключевые слова: центральный рак легкого, бронхоскопия, криобиопсия, криореканализация.

CRYOBIOPSY IN MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF CENTRAL LUNG CANCER WITH NECROSIS

I.S. Mamenko[1], I.V. Vasilev[1], G.S. Belyaev[1], M.M. Mortada[1], A.O. Nefedov[1], T.A. Novitskaya[1,2], P.K. Yablonskiy[1,2]

Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg, Russia [1]
2–4, Ligovsky Ave., 191036, St. Petersburg, Russia. E-mail: dr.mamenko.is@gmail.com[1]
Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia [2]
7–9, Universitetskaya Qy., 199034, St. Petersburg, Russia[2]

Маменко Игорь Сергеевич, dr.mamenko.is@gmail.com

Abstract

Background. The diagnostic yield of a standard forceps biopsy for central lung cancer is 74 %. However, the diagnostic value is significantly reduced in the presence of necrosis in the tumor. In Russia, cryobiopsy for central lung cancer diagnosis is currently used only in a few clinical centers. **The purpose of this study** is to present a series of clinical cases showing the effectiveness of the cryobiopsy method in the morphological verification of central neoplasms with necrosis. **Description of clinical cases.** The article presents 3 clinical cases of patients with central lung cancer, in which standard forceps biopsy was ineffective due to the presence of severe necrosis in the tumor. The cryobiopsy performed at the second stage made it possible in all cases to obtain a sufficient amount of morphological material for histological and immunohistochemical studies and to reconalize the lumens of the large bronchi. **Conclusion.** Cryobiopsy is an effective and safe method of morphological verification of central lung cancer, which has an advantage over standard forceps biopsy, especially in the presence of a visible necrotic component in the tumor structure.

Key words: central lung cancer, bronchoscopy, cryobiopsy, cryorecanalization.

Актуальность

Рак легкого занимает 1-е место по заболеваемости у мужчин в России среди злокачественных опухолей и 1-е место по смертности среди мужчин и женщин как в России, так и в мире [1]. Рак легкого имеет две основные клинико-анатомические формы – центральную (70–75 %) и периферическую (25–30 %), с постепенным увеличением доли последней [2]. Для верификации процесса необходимо получение морфологического материала с возможностью гистологического исследования. По данным M.P. Rivera et al., диагностическая ценность стандартной щипцовой биопсии центральных новообразований легкого составляет 74 % [3].

При этом информативность эндобронхиальной биопсии значительно снижается при наличии некроза в опухоли [4]. Появление некроза, в свою очередь, зачастую свидетельствует о запущенном процессе, когда возможности хирургического лечения уже исчерпаны. Принципиальным в таких ситуациях является выполнение всей панели иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, что позволяет адекватно выбрать специальное лечение. Методикой, позволяющей значительно улучшить показатели верификации, является криобиопсия, которая зарекомендовала себя в диагностике патологии периферических отделов легких [5, 6].

В Российской Федерации метод криобиопсии применяется лишь в нескольких клинических центрах. В отечественной научной литературе имеются единичные публикации о применении криотехнологии при биопсии центральных опухолей легких [7, 8].

Цель исследования – представить серию клинических случаев, показывающих эффективность метода криобиопсии в морфологической верификации центральных новообразований с некрозом.

Клинический случай № 1

Пациент Ф., 77 лет, в течение 10 лет отмечал кашель по утрам и одышку при физической нагрузке. Стаж курения 85 пачка/лет. К врачам не обращался, не обследовался. В декабре 2021 г. заболел новой коронавирусной инфекцией с болями в грудной клетке справа, одышкой при умеренной физической нагрузке, в связи с чем впервые выполнена КТ органов грудной клетки (ОГК), при которой заподозрено новообразование правого легкого (рис. 1). При видеобронхоскопии (ВБС) выявлено центральное новообразование промежуточного бронха. С целью верификации выполнена щипцовая биопсия. По результатам гистологического исследования верифицировать процесс не удалось.

Пациент консультирован торакальным хирургом и направлен в СПб НИИФ для комплексного дообследования. В связи с неинформативностью предыдущей щипцевой биопсии принято решение выполнить криобиопсию опухоли в условиях общей анестезии. 11.04.22 пациент интубирован тубусом ригидного бронхоскопа Фриделя № 12 с исполь-



Рис 1. КТ пациента № 1. Просвет промежуточного бронха обтурирован новообразованием, исходящим из нижнедолевого бронха

Fig 1. CT scan of patient № 1. The lumen of the intermediate bronchus is obstructed by a neoplasm originating from the lower lobe bronchus

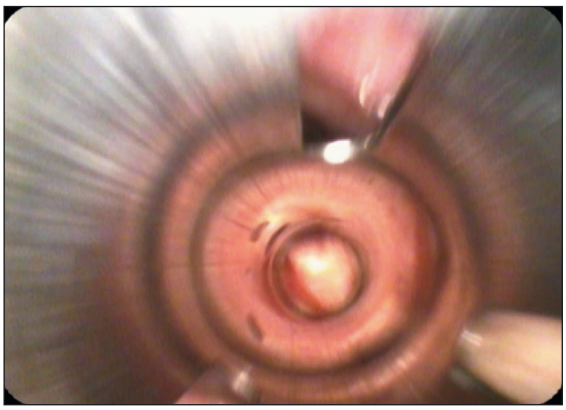


Рис. 2. Интубация трахеи тубусом ригидного бронхоскопа для выполнения криобиопсии
Fig. 2 Tracheal intubation with a rigid bronchoscope for cryobiopsy



Рис. 3. Удаление бронхоскопа вместе с криозондом и адгезированным к нему образцом опухолевой ткани
Fig. 3. Removal of a bronchoscope together with a cryoprobe and a sample of tumor tissue adhered to it

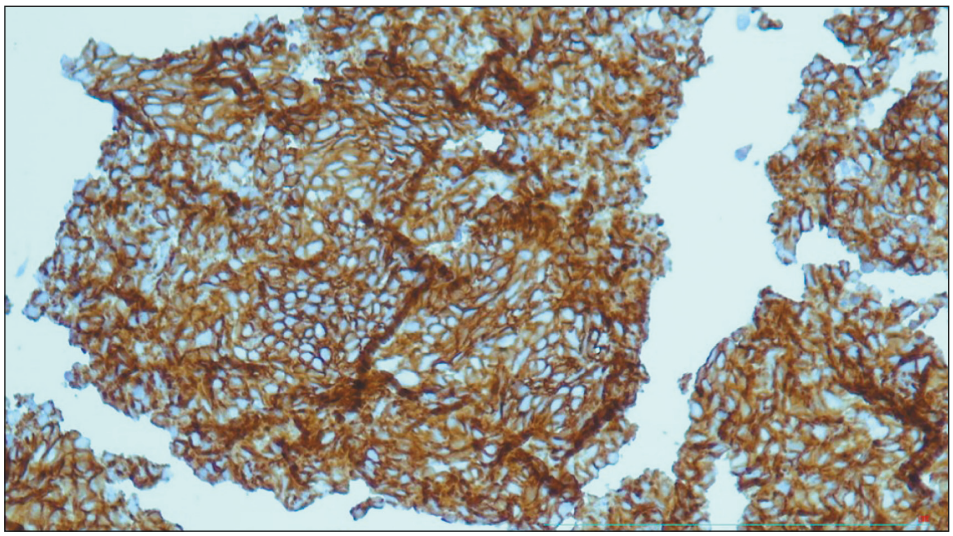


Рис. 4. ИГХ-исследование материала, полученного при криобиопсии: положительная экспрессия CD 56 у пациента с мелкоклеточным раком легкого, ×200
Fig. 4. IHC study of material obtained from cryobiopsy: positive expression of CD 56 in a patient with small cell lung cancer, ×200

зованием высокочастотной вентиляции (рис. 2). При ВБС: просвет промежуточного бронха перекрыт экзофитным опухолевым образованием с белесоватыми участками некроза, исходящим из нижнедолевого бронха. С помощью системы Erbecryo2 и гибкого криозонда 2,4 мм выполнено 5 сеансов криобиопсии опухоли со временем замораживания 4 сек (рис. 3). После удаления половины визуализируемого опухолевого образования просвет промежуточного бронха свободен, просвет нижнедолевого бронха продолжает оставаться перекрытым. Осложнений во время и после выполнения процедуры не отмечено. При гистологическом исследовании выявлены комплексы из атипичных клеток со светлой цитоплазмой, округлыми ядрами с большим количеством митозов, широкими полями некроза опухолевой ткани. При ИГХ-исследовании отмечена положительная экспрессия CKPAN, хромогранин А, TTF-1, CD 56 (рис. 4), установлен мелкоклеточный рак.

Клинический случай № 2

Пациент Ч., 50 лет, с лета 2021 г. стал отмечать боли в правом гемиторакс. В феврале 2022 г. при КТ ОГК выявлено новообразование нижней доли правого легкого, размером до 9×5,8×6,5 см, частично обтурирующее просвет нижнедолевого и промежуточного бронхов (рис. 5). При ПЭТ-КТ всего тела (4.03.22): признаки ПЭТ-позитивного образования нижней доли правого легкого, патологической метаболической активной ткани в увеличенном лимфоузле корня правого легкого (10R), в увеличенном бифуркационном лимфоузле (7 гр.) и неувеличенном нижнем правом паратрахеальном лимфоузле (4R). После консультации онколога-торакального хирурга госпитализирован в СПб НИИФ для комплексного дообследования. Бронхоскопия (8.04.22): из устья нижнедолевого бронха исходит бугристое розовое новообразование с белесоватой бледной верхушкой с налетом фибрина, полностью обтурирующее просвет бронха (рис. 6). Верхний полюс образования на уровне средней трети промежуточного

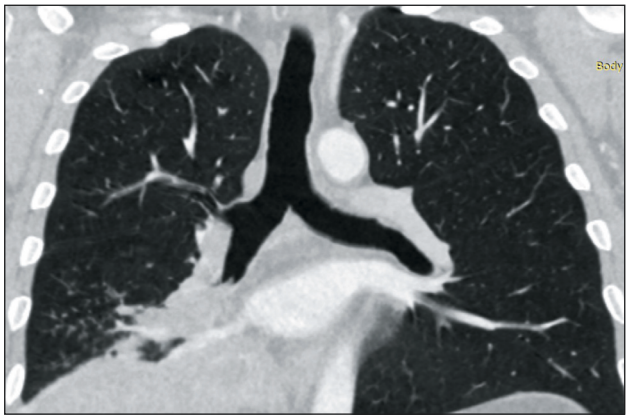


Рис. 5. КТ пациента № 2. Новообразование нижней доли правого легкого, выступающее в просвет дистального отдела промежуточного бронха
Fig. 5. CT scan of patient № 2. Neoplasm of the lower lobe of the right lung protruding into the lumen of the distal intermediate bronchus

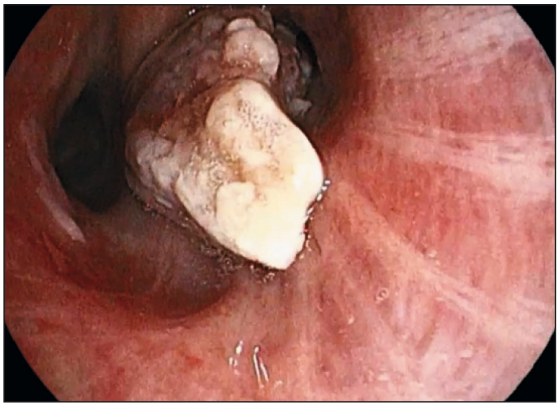


Рис. 6. Центральное новообразование нижней доли правого легкого с обтурацией нижнедолевого бронха, выступающее в просвет промежуточного бронха с явными некротическими изменениями и налетами фибрина
Fig. 6. Central neoplasm of the lower lobe of the right lung with obstruction of the lower lobe bronchus, protruding into the lumen of the intermediate bronchus with obvious necrotic changes and fibrin deposits

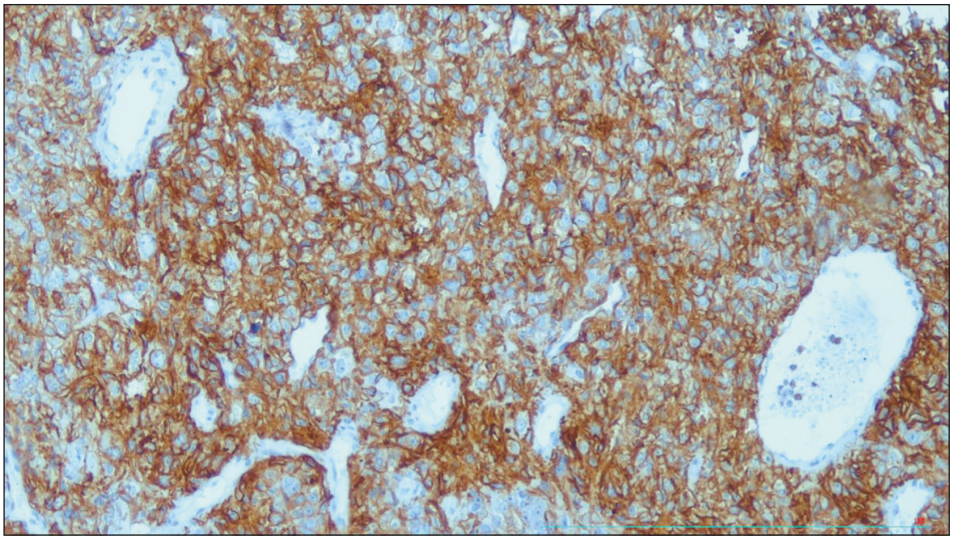


Рис. 7. ИГХ-исследование материала, полученного при криобиопсии: положительная экспрессия CD10 у пациента с саркоматоидным раком легкого, ×100
Fig. 7. IHC study of cryobiopsy specimen: positive expression of CD10 in a patient with sarcomatoid lung cancer, ×100

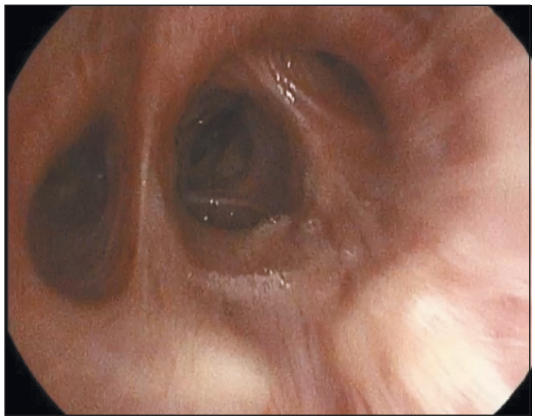


Рис. 8. Вид бронхиального дерева после выполнения криобиопсии: просветы промежуточного бронха и бронха 6-го сегмента полностью проходимы, визуализируется опухолевая ткань в просветах бронхов 8, 9, 10-го сегментов
Fig. 8. The view of the bronchial tree after performing cryobiopsy: the lumen of the intermediate bronchus and the bronchus of the 6 segment are visualized; the tumor tissue is visualized in the lumen of the bronchi of 8, 9, 10 segments

бронха. Среднедолевой бронх частично прикрыт образованием. Признаков распространения на верхнедолевой бронх нет. Выполнена щипцовая биопсия, № 5. Гистологическое заключение: фрагменты некротизированной ткани с очаговой, слабо выраженной воспалительной инфильтрацией, единичными клетками дистрофически измененного бронхиального эпителия. Вторым этапом принято решение выполнить криобиопсию опухоли под местной анестезией. С помощью гибкого бронхоскопа, системы Erbecryo2, и гибкого криозонда 2,4 мм выполнено 3 сеанса криобиопсии опухоли с временем замораживания – 4 сек. Удален значительный объем эндобронхиального компонента опухоли. Отмечалось умеренное кровотечение, купировавшееся самостоятельно. При гистологическом исследовании обнаружены атипичные полиморфные крупные клетки с гиперхромными ядрами, многоядерные клетки и участки некроза. ИГХ-исследование: опухолевые клетки позитивные

на CD10 (рис. 7), фокально позитивные на p63, негативные на TTF1, CD30, CD45, CD117, CD3, CD20, BCL2, BCL6, PAX5, PAX8, CD15, CD23, CK7, CKPAN, Ki67 – 23 %. Установлен диагноз саркоматоидный рак. 19.04.22 – хирургическое стадирование методом видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии (VAMLA), по результатам гистологического исследования в препаратах убедительных признаков опухоли не обнаружено. Принято решение выполнить операцию. При контрольной бронхоскопии перед операцией отмечена значительная регрессия эндобронхиального компонента опухоли (рис. 8). Выполнена торакотомия справа, расширенная нижняя лобэктомия справа с медиастинальной лимфаденэктомией (26.05.22). Гистологическое заключение: Саркоматоидный рак T4N0(0/4)M0, G3, IIIa стадия; в краях резекции опухолевого роста нет. Пациент отправлен под наблюдение онколога. Таким образом, использование криобиопсии подтвердило опухолевый генез заболевания и уменьшение объема опухоли, что позволило выполнить радикальную нижнюю лобэктомию.

Клинический случай № 3

Пациент Г., 64 лет, в течение 2 мес отмечал выраженные боли в области правой лопатки, не купируемые нестероидными противовоспалительными препаратами. После обращения к врачу назначена МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, на которой в верхней доле правого легкого выявлено объемное образование с деструкцией I ребра, размерами 117×96×119 мм, очаги в верхней доле правого легкого с лимфаденопатией средостения и надключичной области справа (рис. 9). Пациент консультирован торакальным хирургом и направлен в СПб НИИФ для комплексного дообследования.

При бронхоскопии (1.09.22): компрессионный стеноз средней трети трахеи 0–I ст. и бледно-розовое центральное новообразование с признаками некроза, полностью обтурирующее просвет первого сегментарного бронха справа (рис. 10).

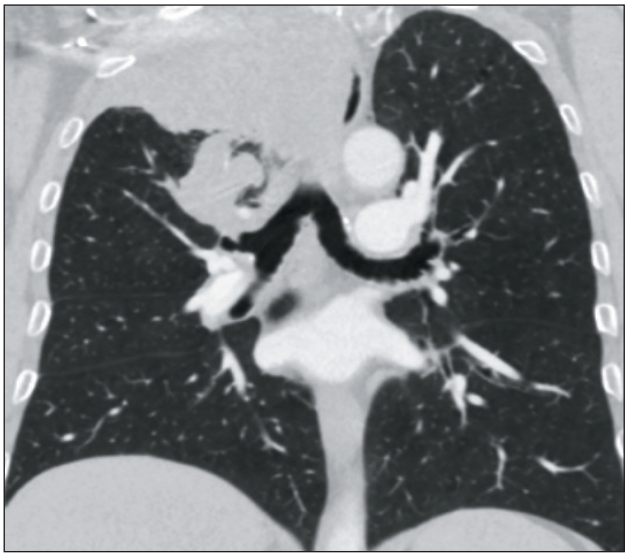


Рис. 9. КТ пациента № 3. Образование верхней доли правого легкого с централизацией в бронхе первого сегмента
Fig. 9. CT scan of patient № 3. Formation of the upper lobe of the right lung with centralization in the bronchus of the first segment

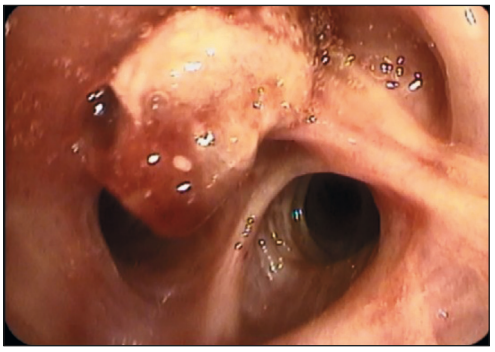


Рис. 10. Центральное новообразование первого сегментарного бронха с некротическими изменениями и налетом фибрина
Fig. 10. Central neoplasm of the first segmental bronchus with necrotic changes and fibrin deposits

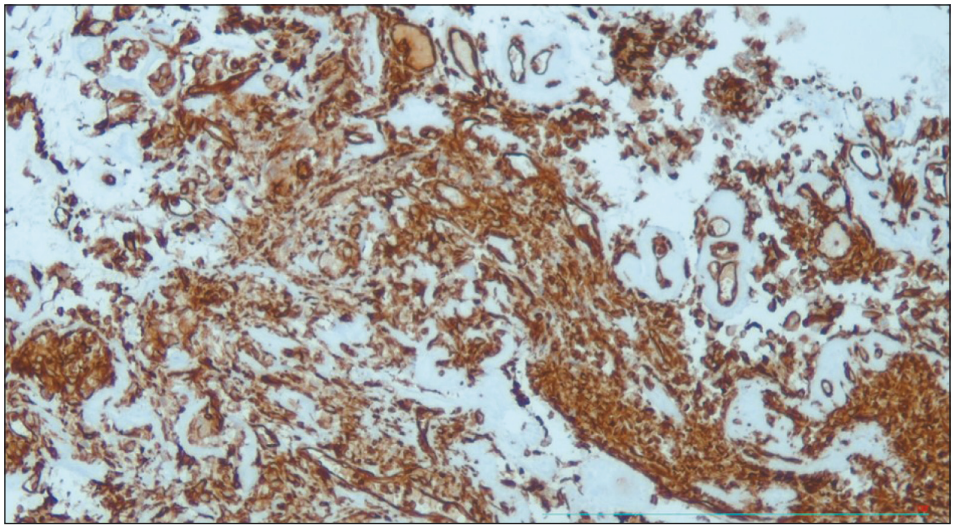


Рис. 11. ИГХ-исследование материала, полученного при криобиопсии: положительная экспрессия виментина, ×100
Fig. 11. IHC study of the cryobiopsy specimen: positive expression of vimentin, ×100



Рис. 12. Вид бронхиального дерева после выполнения криобиопсии: просветы первого сегментарного бронха и субсегментов визуализируются
Fig. 12. View of the bronchial tree after performing a cryobiopsy: the lumens of the first segmental bronchus and subsegments are visualized

Выполнена стандартная щипцовая биопсия новообразования, № 5. По данным гистологического исследования: мелкие фрагменты слизистой бронха с отеком, слабо выраженной смешанноклеточной воспалительной инфильтрацией и фокусы некроза с ядерно-клеточным детритом. Вторым этапом, также дважды, выполнена трансторакальная биопсия под рентген- и УЗ-навигацией, по данным которой получены фрагменты жировой, мышечной и легочной ткани без опухолевых структур. Принято решение третьим этапом выполнить эндобронхиальную криобиопсию легкого в условиях общей анестезии. 12.09.22 пациент интубирован тубусом ригидного бронхоскопа Фриделя № 12 с использованием высокочастотной вентиляции. Через ригидный бронхоскоп был заведен видеобронхоскоп и с помощью системы Erbecryo2 и гибкого криозонда 2,4 мм выполнено 4 сеанса криобиопсии опухоли с временем замораживания 4 сек. В результате криобиопсии просвет первого сегментарного бронха реканализирован. При выполнении процедуры отмечено умеренное кровотечение из просвета бронха, остановленное введением холодного физиологического раствора и окклюзией просвета эндоскопом. При гистологическом исследовании среди фиброзной ткани обнаружены атипичные слабо полиморфные клетки со светлой цитоплазмой, фрагменты стенки бронха с фиброзом, участки некроза. При ИГХ-исследовании позитивная реакция в опухолевых клетках на виментин (рис. 11), синаптофизин – слабое мозаичное окрашивание, индекс пролиферации Ki-67-70 %, негативная реакция на CD45, CK7, CD34, CD15, P63, CD30, CK PAN, INSM1, CD56, S-100, хромогранин А, что соответствует низкодифференцированной опухоли с неопределенным фенотипом. При контрольной бронхоскопии (21.09.22) отмечена полная проходимость первого сегментарного и субсегментарных бронхов, инфильтрация слизистой только на уровне субсегментов (рис. 12). В данном случае криобиопсия позволила получить достаточное количество материала для всех типов мофрологических исследований и реканализировать просветы доступных для визуализации бронхов.

Обсуждение

Криобиопсия – это метод, который в России только начинает входить в арсенал эндоскопических отделений. Сдерживающими факторами являются необходимость покупки соответствующего

Таблица /Table

Результаты исследований сравнения обычной щипцовой биопсии и криобиопсии при центральных новообразованиях легких

Results of studies comparing conventional forceps biopsy and cryobiopsy in central lung neoplasms

Авторы и год публикации/ Authors and year of publication	Количество пациентов/ Number of patients	Диагностическая ценность (криобиопсия *vs* щипцовая биопсия)/ Diagnostic value (cryobiopsy *vs* forceps biopsy)	Размер образцов (криобиопсия *vs* щипцовая биопсия)/ Sample size (cryobiopsy *vs* forceps biopsy)	Частота легочных кровотечений (криобиопсия *vs* щипцовая биопсия)/ Frequency of pulmonary bleeding (cryobiopsy *vs* forceps biopsy)
Aktas Z. et al., 2010 [9]	41	92,7 *vs* 78,0 % (p=0,031)	0,8 *vs* 0,2 см/cm (p<0,001)	36,6 *vs* 34,1 % (p>0,05)
Schumann C. et al., 2010 [10]	55	81,9 *vs* 65,5 % (p<0,05)	10,4 *vs* 5,2 мм^2/mm^2 (p<0,0001)	Нет данных/No data
Hetzel J. et al., 2012 [11]	593	95,0 *vs* 85,1 % (p<0,001)	Нет данных/No data	80,0 *vs* 69,3 % (p=0,009)
Chou C.-L. et al., 2013 [12]	75	100,0 *vs* 69,3 % (p<0,0001)	13,8 ± 3,8 *vs* 1,9 ± 0,6 мм/mm (p<0,0001)	Нет данных/No data
Ehab A. et al., 2017 [13]	47	74,5 *vs* 51,1 % (p=0,001)	5,9 ± 2,3 *vs* 2,5 ± 0,8 мм/mm (p≤0,001)	40,4 *vs* 25,5 % (p=0,016)

оборудования и осторожность, проявляемая к новому методу со стороны опытных эндоскопистов. В данной статье мы представили несколько случаев криобиопсии для морфологической верификации центрального рака легкого, для которых стандартная щипцовая биопсия оказалась неэффективной из-за значительного некротического компонента в структуре опухоли. Криобиопсия во всех случаях позволила получить достаточное количество морфологического материала для гистологического и иммуногистохимического исследований и реканализировать просветы крупных бронхов. В одном случае криовоздействие было выполнено под местной анестезией. Осложнений процедуры ни в одном из случаев не было.

По данным наиболее крупных исследований, сравнивающих данную методику со стандартной щипцовой биопсией для верификации центральных новообразований легких, диагностическая ценность криобиопсии и размеры полученных образцов во всех случаях значимо превосходили таковые при щипцовой биопсии (таблица). Криовоздействие не меняет морфологию опухоли, а, наоборот, позволяет получить биоптаты с минимальным нарушением их тканевой архитектоники без «краш-эффекта», свойственного для щипцовой биопсии [8]. Частота легочных кровотечений при сравнении этих методик была либо сопоставима, либо статистически чаще наблюдалась при криобиопсии [9–13]. Однако авторы отмечают, что количество значимых кровотечений, требующих эндоскопических методов остановки, не различалось между группами [11, 13]. Оценки диагностической ценности криобиопсии по сравнению с обычной биопсией в зависимости от наличия или отсутствия некротического компонента в центральном новообразовании в доступной научной литературе мы не нашли.

Заключение

Криобиопсия – эффективный и безопасный метод морфологической верификации центрального рака легкого, имеющий преимущество перед стандартной щипцовой биопсией, в особенности при наличии видимого некротического компонента в структуре опухоли. В таких случаях следует отдавать предпочтение криобиопсии в качестве второго этапа верификации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М., Ергнян С.М., Жабина А.С., Кононец П.В., Кузьминов А.Е., Левченко Е.В., Малихова О.А., Маринов Д.Т., Миллер С.В., Моисеенко Ф.В., Мочальникова В.В., Новиков С.Н., Пикин О.В., Реутова Е.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Семенова А.И., Смолин А.В., Сотников В.М., Тузиков С.А., Туркин И.Н., Тюрин И.Е., Чхиквадзе В.Д., Колбанов К.И., Черниченко А.В., Феденко А.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Гриднева И.В., Еремушкин М.А., Зернова М.А., Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Короткова С.Б., Крутов А.А., Обухова О.А., Пономаренко Г.Н., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Хуламханова М.М.* Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная онкология. 2021; 23(3): 369–402. [*Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Iu.M., Vladimirova L.Iu., Volkov N.M., Ergnian S.M., Zhabina A.S., Kononets P.V., Kuz'minov A.E., Levchenko E.V., Malikhova O.A., Marinov D.T., Miller S.V., Moiseenko F.V., Mochalnikova V.V., Novikov S.N., Pikin O.V., Reutova E.V., Rodionov E.O., Sakaeva D.D., Semenova A.I., Smolin A.V., Sotnikov V.M., Tuzikov S.A., Turkin I.N., Tiurin I.E., Chkhikvadze V.D., Kolbanov K.I., Chernichenko A.V., Fedenko A.A., Filonenko E.V., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkian T.G., Butenko A.V., Gi'mutdinova I.R., Gridneva I.V., Eremushkin M.A., Zernova M.A., Kasparov B.S., Kovlen D.V., Kondrateva K.O., Konchugova T.V., Korotkova S.B., Krutov A.A., Obukhova O.A., Ponomarenko G.N., Semiglazova T.Iu., Stepanova A.M., Tkachenko G.A., Khulamkhanova M.M.* Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. Journal of Modern Oncology. 2021; 23(3): 369–402. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201048.

2. *Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Новиков С.Н., Барчук А.А., Тарков С.А., Костицын К.А., Нефедова А.В., Аристидов Н.Ю., Семилетова Ю.В., Рязанкина А.А.* Алгоритмы неинвазивной, малоинвазивной и инвазивной первичной и уточняющей диагностики рака легкого (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2021; 2(79): 69–77. [*Arseniev A.I., Nefedov A.O., Novikov S.N., Barchuk A.A., Tarkov S.A., Kostitsin K.A., Nefedova A.V., Aristidov N.Yu., Semiletova Yu.V., Ryazankina A.A.* Algorithms of non-invasive, minimally-invasive and invasive diagnostics for lung cancer (review). Preventive and Clinical Medicine. 2021; 2(79): 69–77. (in Russian)]. doi: 10.47843/2074-9120_2021_2_69.

3. *Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M.* Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): 142–65. doi: 10.1378/chest.12-2353.

4. *Karahalli E., Yilmaz A., Türker H., Ozvaran K.* Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely? Respiration. 2001; 68(6): 611–4. doi: 10.1159/000050581.

5. *Kho S.S., Chan S.K., Yong M.C., Tie S.T.* Performance of transbronchial cryobiopsy in eccentrically and adjacently orientated radial endobronchial ultrasound lesions. ERJ Open Res. 2019; 5(4). doi: 10.1183/23120541.00135-2019.

6. *Беляев Г.С., Васильев И.В., Маменко И.С., Табанакова И.А., Новицкая Т.А., Яблонский П.К.* Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких. Медицинский Альянс. 2022; 2: 40–9. [*Belyaev G.S., Vasil'ev I.V., Mamenko I.S., Tabanakova I.A., Novitskaya T.A., Yablonskii P.K.* Comparison of the efficacy of transbronchial cryobiopsy with transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. Medical Alliance. 2022; 2: 40–9. (in Russian)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-2-40-49.

7. *Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кирюхин А.П., Кудрявцева Ю.Л.* Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 29–36. [*Sokolov V.V., Sokolov D.V., Telegina L.V., Nikolaev A.L., Kirukhin A.P., Kudryavtseva Yu.L.* New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 29–36. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-4.

8. *Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Черняев А.Л., Самсонова М.В.* Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? Эндоскопическая хирургия 2021; 27(6): 23–9. [*Danilevskaya O.V., Averyanov A.V., Chernyaev A.L., Samsonova M.V.* Cryotechnology in endoscopic diagnostics and treatment of respiratory diseases. What do you need to get started? Endoscopic Surgery. 2021; 27(6): 23–9. (in Russian)]. doi: 10.17116/endoskop20212706123.

9. *Aktas Z., Gunay E., Hoca N.T., Yilmaz A., Demirag F., Gunay S., Sipit T., Kurt E.B.* Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. Ann Thorac Med. 2010; 5(4): 242–6. doi: 10.4103/1817-1737.69117.

10. *Schumann C., Hetzel J., Babiak A.J., Merk T., Wibmer T., Möller P., Lepper P.M., Hetzel M.* Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 140(2): 417–21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.028.

11. *Hetzel J., Eberhardt R., Herth F.J., Petermann C., Reichle G., Freitag L., Dobbertin I., Franke K.J., Stanzel F., Beyer T., Möller P., Fritz P., Ott G., Schnabel P.A., Kastendieck H., Lang W., Morresi-Hauf A.T., Szyrach M.N., Muche R., Shah P.L., Babiak A., Hetzel M.* Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J. 2012; 39(3): 685–90. doi: 10.1183/09031936.00033011.

12. *Chou C.L., Wang C.W., Lin S.M., Fang Y.F., Yu C.T., Chen H.C., Kuo C.H., Hsieh M.H., Chung F.T.* Role of flexible bronchoscopic cryotechnology in diagnosing endobronchial masses. Ann Thorac Surg. 2013; 95(3): 982–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.044.
13. *Ehab A., Khairy El-Badrawy M., Abdelhamed Moawad A., El-Dosouky Abo-Shehata M.* Cryobiopsy versus forceps biopsy in endobronchial lesions, diagnostic yield and safety. Adv Respir Med. 2017; 85(6): 301–6. doi: 10.5603/ARM.2017.0052.

Поступила/Received 10.10.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 13.01.2023
Принята к публикации/Accepted 03.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маменко Игорь Сергеевич, врач-эндоскопист, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.mamenko.is@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8370-8594.
Васильев Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник направления «Интервенционная пульмонология», торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2168-5793.
Беляев Глеб Сергеевич, врач-эндоскопист, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-0952-3866.
Мортада Махмуд Мустафаевич, врач-онколог, торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5838-6861.
Нефедов Андрей Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6228-182X.
Новицкая Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»; доцент кафедры патологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5137-5126.
Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»; проректор, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4385-9643.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маменко Игорь Сергеевич: разработка концепции и дизайн научной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи и ответственность за целостность всех частей статьи.
Васильев Игорь Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Беляев Глеб Сергеевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Мортада Махмуд Мустафаевич: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Нефедов Андрей Олегович: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Новицкая Татьяна Александровна: сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Яблонский Петр Казимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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

ABOUT THE AUTHORS

Igor S. Mamenko, MD, Endoscopist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: dr.mamenko.is@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8370-8594.
Igor V. Vasiliev, MD, PhD, Leading Researcher, Interventional Pulmonology, Thoracic Surgeon, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2168-5793
Gleb S. Belyaev, MD, Endoscopist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID 0000-0002-0952-3866.
Makhmud M. Mortada, MD, Oncologist, Thoracic Surgeon, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5838-6861.
Andrei O. Nefedov, MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Thoracic Oncology, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6228-182X

Tatyana A. Novitskaya, MD, PhD, Head of the Department of Pathological Anatomy, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia; Associate Professor, Department of Pathology, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 000-0001-5137-5126;
Petr K. Yablonskiy, MD, Professor, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russia; Vice-Rector, Professor of the Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4385-9643.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor S. Mamenko: study conception and design, data collection, analysis and interpretation, writing of the manuscript.
Igor V. Vasiliev: study conception, data analysis and interpretation, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Gleb S. Belyaev: study conception, data analysis and interpretation, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Makhmud M. Mortada: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Andrei O. Nefedov: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Tatyana A. Novitskaya: data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Petr K. Yablonskiy: research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript for publication.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-112-119
УДК: 616.351-006.6-089

Для цитирования: *Алиев И.И., Смирнов А.А., Павлов Р.В., Комяк К.Н., Ивлев Д.А., Доманский Н.А., Шарыгин Г.А., Назмиев А.И.* Осложнения при формировании превентивных стом при хирургическом лечении рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 112–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-112-119
For citation: *Aliev I.I., Smirnov A.A., Pavlov R.V., Komyak K.N., Ivlev D.A., Domanskiy N.A., Sharygin G.A., Nazmiev A.I.* Complications from the formation of preventive stomas in the surgical treatment of rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 112–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-112-119

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПРЕВЕНТИВНЫХ СТОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

И.И. Алиев[1], А.А. Смирнов[1], Р.В. Павлов[2], К.Н. Комяк[1], Д.А. Ивлев[1], Н.А. Доманский[1], Г.А. Шарыгин[1], А.И. Назмиев[1]

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, Ленинградская ул., 68А, лит. А.
E-mail: a.smirnov@oncocentre.ru[1]
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия[2]
Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154[2]

Аннотация

Актуальность. Несостоятельность анастомоза после резекции прямой кишки при колоректальном раке является одним из самых жизнеугрожающих осложнений. Формирование превентивной стомы – основной способ избежать последствий этого осложнения. С учетом неуклонного роста сфинктеросохраняющих операций количество операций, заканчивающихся формированием стомы, также значительно выросло. Существует несколько методик, и каждая из них имеет свои преимущества и недостатки. **Цель исследования** – сравнить эффективность хирургического лечения и методик формирования превентивной стомы. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 353 больных раком прямой кишки II–IV стадии, перенесших первый этап хирургического лечения рака с формированием стомы (110 – с формированием илеостомы, 243 – с трансверзостомы) в отделении колопроктологии ГБУЗ СПбКНПЦ СВМП(о) с 2016 по 2020 г. Оценке подверглись общие интраоперационные (длительность, кровопотеря, интраоперационные осложнения) и послеоперационные показатели (послеоперационный койко-день). Главный интерес представляли общие осложнения (с использованием шкалы осложнений Clavien–Dindo в течение 30 дней после операции) и осложнения, связанные с формирование стомы, – инфекционные осложнения, пролапс стомы, ретракция стомы, наличие перистомального дерматита, повторные вмешательства. **Заключение.** Выбор при формировании превентивной илео- или трансверзостомы при резекции прямой кишки не влияет на частоту несостоятельности анастомоза, однако отмечено, что пациенты с колостомой проводят меньшее число койко-дней в условиях стационара. Осложнения со стороны стомы в послеоперационном периоде в подавляющем большинстве случаев легкой степени тяжести и могут быть купированы консервативно. При соблюдении стандартной техники хирургического вмешательства, протокола периоперационного ведения пациентов количество осложнений тяжелой степени минимально. Необходима оценка второго этапа ведения пациентов с превентивными стомами – их устранения.

Ключевые слова: превентивная илеостома, колостома, рак прямой кишки.

Смирнов Алексей Алексеевич, a.smirnov@oncocentre.ru

COMPLICATIONS FROM THE FORMATION OF PREVENTIVE STOMAS IN THE SURGICAL TREATMENT OF RECTAL CANCER

I.I. Aliev[1], A.A. Smirnov[1], R.V. Pavlov[2], K.N. Komyak[1], D.A. Ivlev[1], N.A. Domanskiy[1], G.A. Sharygin[1], A.I. Nazmiev[1]

Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical care (oncology), St. Petersburg, Russia[1]
68A, lit. A, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Russia.
E-mail: a.smirnov@oncocentre.ru[1]
N.I. Pirogov St. Petersburg State University High Medical Technology Clinic, St. Petersburg, Russia[2]
154, Fontanka River Embankment, 190103, St. Petersburg, Russia[2]

Abstract

Background. Anastomotic leakage is one of the most severe complications of colorectal cancer surgery. The formation of a preventive stoma can avoid the consequences of this complication. Given the increase in the rate of sphincter-preserving surgeries, the number of surgeries with the formation of preventive stoma has also increased significantly. There are several techniques and each of them has its advantages and disadvantages. **The aim of the study** was to compare the effectiveness of surgical treatment and techniques of preventive stoma formation. **Material and Methods.** The retrospective study included 353 patients with stage II–IV rectal cancer who underwent surgery with the formation of preventive stoma (110 with ileostomy formation, 243 with transversostomy) from 2016 to 2020. Both intraoperative parameters (operation time, blood loss, intraoperative complications) and postoperative parameters (postoperative bed-day, complications) were evaluated. Immediate complications within 30 days after surgery using the Clavien–Dindo complication scale and infectious complications mainly related to the stoma formation (prolapse, stoma retraction, presence of peristomal dermatitis, reoperation) were assessed. **Conclusion.** The choice in the formation of a preventive ileo- or transversostomy during rectal resection has no effect on the frequency of anastomosis failure; however, there is a tendency that patients with colostomy spend fewer bed days in a hospital. Stoma-related complications in the postoperative period are mild and can be treated conservatively in the vast majority of cases. In compliance with the standardized surgical procedures and the protocol of perioperative management of patients, the number of severe complications is minimal. It is necessary to evaluate the second step of management of patients with preventive stomas – their elimination.

Key words: preventive ileostomy, colostomy, rectal cancer.

Введение

Согласно базе данных GLOBOCAN 2018 Международного агентства по изучению рака ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки в структуре злокачественных новообразований в мире занимает 7-е место в общей популяции (3,9 % от всех злокачественных опухолей). В структуре смертности от злокачественных новообразований РПК занимает 10-е место в мире (310 394 случая, 3,2 % от всех смертей от злокачественных онкологических заболеваний): 2-е место среди женского населения и 3-е среди мужского населения [1, 2].

Основным методом лечения рака прямой кишки I–III стадии является хирургический, а золотым стандартом – тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ). Многочисленные исследования подтвердили снижение частоты местных рецидивов с ее внедрением и убедительно показали увеличение общей выживаемости до 65 % [3]. За время существования методика модифицировалась благодаря развитию миниинвазивной хирургии, а именно лапароскопии и робот-ассистированной хирургии. Но, несмотря на внедрение трансанальной мезоректумэктомии, сшивающе-режущих степлеров, циркулярных сшивающих аппаратов, частота несостоятельности колоректального анастомоза варьирует от 1 до 21 % при низких локализациях опухоли, по данным авторов [4]. Один из методов, позволяющих избежать несостоятельности анастомоза, – формирование превентивной стомы.

Согласно данным метаанализа 8 рандомизированных исследований, общий уровень несостоятельности анастомоза оказался достоверно ниже у пациентов с превентивной стомой, чем без нее (6,3 *vs* 18,3 %; 95 %, p<0,00001). Формирование же стомы приводит к снижению тяжести осложнений при несостоятельности анастомоза, но закрытие их сопровождается осложнениями в 20 % случаев и летальностью – в 2,4 % [5].

Существует несколько вариантов формирования превентивной стомы. Это может быть илео- или трансверзостома. По данным литературы, оба метода имеют свои преимущества и недостатки как при формировании, так и при устранении. Данные ранних исследований, например E. Rullier et al. (2001) с небольшим количеством пациентов, однозначно свидетельствуют в пользу формирования илеостомы [6]. По данным авторов, частота

осложнений была достоверно выше у больных с толстокишечной стомой как после ее формирования (35 *vs* 19 %; p<0,02), так и после закрытия (34 *vs* 12 %; p=0,004). Риск повторного вмешательства почти в 2 раза выше у больных с колостомой (22 *vs* 9 %; p<0,03).

В 2012 г. E. Messaris et al. провели исследование, включающее 603 пациента, которым была сформирована илеостома. Изучалась повторная госпитализация в течение 60 дней – 102 (16,9 %) пациента, основной причиной явилась дегидратация (43,1 %). Предикторами повторной госпитализации оказались лапароскопический доступ (p=0,02), отказ от эпидуральной аналгезии (p=0,004), применение кортикостероидов (p=0,04), применение диуретиков в послеоперационном периоде. В итоге авторы однозначно рекомендуют выведение толстой кишки [7]. В исследовании Y. Klink et al. (2011) частота осложнений оказалась выше при формировании илеостомы – более частое развитие дерматита (0 *vs* 15 %; p<0,001), почечной недостаточности (1 *vs* 10 %; p<0,005), гипокалиемии (1 *vs* 16 %; p<0,001) и гипокальциемии (5 *vs* 28 %; p<0,001) при выведении илеостомы [8].

Некоторые работы показывают, что количество ранних и отдаленных осложнений при формировании илео- и колостом сопоставимо, отличается их характер. Метаанализ P. Gavriilidis et al. (2018) [9] включал 10 исследований, 1534 пациента, из них 628 (51 %) – со сформированной трансверзостомой, 906 (59 %) – с илеостомой. Высоко выведенная стома встречалась только у пациентов с илеостомой – 4 % (10/246). Пролапс стомы достоверно реже при формировании илеостомы (2 *vs* 11 %). Раздражение кожи, втяжение кожи, парастомическая грыжа, парастомическое воспаление, общее количество осложнений не различались [9].

В крупный метаанализ A. Chudner et al. (2019) [10] было включено 6 исследований (2 – рандомизированных, 4 – наблюдательных), всего 1063 пациента (663 – с илеостомой, 397 – с колостомой). Общая частота осложнений при формировани илеостомы равнялась 15,6 %, при колостомии – 20,4 %. Частота осложнений при формировании илеостомы была значимо ниже – 18,2 *vs* 30,6 % (p=0,001). Нарушения водно-электролитного баланса в виде дегидратации встретились только у больных с илеостомой – 3,1 % (8/259) *vs* 0 % (0/168), но это оказалось статистически незначимо. При закрытии стом частота пареза кишечника была достоверно больше при устранении илеостомы – 5,2 *vs* 1,7 % (p=0,02) [10].

В другом крупном метаанализе R. Du et al. (2021), включающем 8 исследований, из них 2 рандомизированных и 6 когортных, также сравнили превентивные илео- и трансверзостомы – как их формирование, так и устранение. Всего за период с 2000 по 2020 г. набран 1451 пациент (821 – с илеостомой, 630 – с колостомой). В итоге достоверных различий в общей частоте осложнений не выявлено [5]. В выводах авторы рекомендуют формировать илеостому при низкой передней резекции прямой кишки, учитывая возможные риски дегидратации, пареза кишечника и перистомального дерматита, при условии соответствующей периоперационной терапии и проведении мероприятий по местному уходу за стомой.

Таким образом, вопрос о выборе превентивной стомы остается нерешенным и становится более актуальным в связи с ростом заболеваемости РПК во всем мире и стремительным увеличением количества низких передних резекций прямой кишки.

Цель исследования – сравнение непосредственных результатов хирургического лечения, осложнений после низкой передней резекции прямой кишки с формированием илеостомы и трансверзостомы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 353 больных раком прямой кишки II–IV стадии, оперированных в отделении колопроктологии ГБУЗ СПбКНПЦ СВМП(о) с 2016 по 2020 г. Все пациенты перенесли первый этап хирургического лечения рака прямой кишки с формированием стомы (110 – с формированием илеостомы, 243 – трансверзостомы).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Мужчин и женщин в группах было поровну. Средний возраст пациентов составил 66 лет (61,0; 71,0). Большинство пациентов имели в анамнезе значимую сопутствующую патологию, так, например, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца страдали более 70 и 60 % соответственно (табл. 1). В обеих группах около трети пациентов получили неоадъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) – 24,8 и 26,8 % (p=0,693), химиотерапию – 16,5 и 27,5 % соответственно (p=0,063). Большинству больных проведен пролонгированный курс ХЛТ с СОД 50 Гр и радиомодификации капецитабином, крупнофракционное облучение ЛТ (5×5 Гр) в сравниваемых группах не проводилось в связи с особенностями внутреннего протокола. Перерыв между окончанием неоадъювантного лечения и резекцией прямой кишки в среднем составил 15 нед, он отличается от стандартного в основном из-за пациентов, которым дополнительно потребовалось 2–4 цикла лекарственного лечения после завершения ХЛТ. Большинство пациентов оперированы в стандартные сроки – 8–12 нед после окончания ХЛТ.

Подавляющему большинству больных выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, остальным – передняя резекция прямой кишки (табл. 2). Более 80 % пациентов оперированы лапароскопически.

Техника выполнения хирургического вмешательства стандартизована в отделении колопроктологии, состоит из основных этапов – лигирования нижней брыжеечной артерии у аорты и одноименной вены у нижнего края поджелудочной железы, далее производится мобилизация сигмовидной кишки, при необходимости удлинения колотрансплантата – мобилизация селезеночного изгиба. Следующим этапом выполнялись тотальная мезоректумэктомия при низкой передней резекции и парциальная – при передней резекции. Прямая кишка с соблюдением достаточного клиренса пересекалась линейным сшивающе-режущим аппаратом Echelon 60 или 45 мм либо аппаратом Endo Gia 60 или 45 мм, количество кассет для прошивания на уровне тазового дна – 2–3 штуки. Анастомоз формировался циркулярным сшивающим аппаратом, диаметром 29 или 33 мм, в зависимости от диаметра стенки приводящей кишки, а также длины культи прямой кишки, с обязательной попыткой захвата в зону «колец анастомоза» линий пересечения линейного степлерного шва или dog-ears.

Завершающим этапом операции было формирование превентивной стомы. В размеченной заранее (в трех положениях – лежа, стоя и сидя) точке на передней брюшной стенке производилось послойное рассечение кожи, подкожной клетчатки и апоневроза косой мышцы живота. На переднюю брюшную стенку выводилась либо петля подвздошной кишки (в 25–30 см от илеоцекального угла), либо мобильная часть поперечно-ободочной кишки. Формировалась стандартная двуствольная стома (кишка фиксировалась к коже отдельными швами нитью Vicryl и удерживающим устройством). В редких случаях (менее 5 %) формировалась илеостома по технологии Торнболла. Выбор вида стомирования в большинстве случаев определялся личными предпочтениями оперирующего хирурга, диаметром анастомозируемой кишки. К месту анастомоза устанавливался ПВХ дренаж (более 92 % случаев).

Оценивались как общие интраоперационные показатели (длительность, кровопотеря, интраоперационные осложнения), так и послеоперационные показатели (послеоперационный койко-день). Главным интересом являлись осложнения, как общие (с использованием шкалы осложнений Clavien–Dindo в течение 30 дней после операции), так и связанные с формирование стомы – инфекционные осложнения, пролапс стомы, ретракция стомы, наличие перистомального дерматита, повторные вмешательства.

Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для непрерывных величин, отличных от нормального распределения, приведены значения медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q25; Q75]. Качественные показатели представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %). Для

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Вариант превентивной стопы/Type of preventive stoma	Илеостома/ Ileostomy (n=110)	Колостома/ Colostomy (n=243)	p
Пол/Gender			
Мужской/Male	60 (54,5 %)	126 (51,9 %)	0,893
Женский/Female	50 (45,5 %)	117 (48,1 %)	
Средний возраст, лет (мин,мах)/The mean, age (min,max)	66,0 (61; 71)	66,0 (58; 73)	0,672
ИМТ/BMI	25,8 (22,6; 29,3)	25,0 (22,6; 27,6)	0,068
Сопутствующая патология/Comorbidity			
ОНМК/Stroke	7 (6,4 %)	9 (6,3 %)	0,517
ИБС/IHD	69 (62,7 %)	148 (60,9 %)	0,508
Гипертоническая болезнь/Essential HTN	85 (77,3 %)	172 (70,8 %)	0,307
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	20 (18,2 %)	29 (11,9 %)	0,246
Бронхиальная астма, ХОБЛ/Asthma, COPD	9 (8,2 %)	30 (12,3 %)	0,451
Средний интервал между окончанием ХЛТ и операцией/ The mean interval between CRT and surgery (min, max)	15,0 (10,5; 20,0)	16,0 (9,0; 35,0)	0,269

Таблица 2/Table 2

Типы операций
Type of surgery

Вариант превентивной стопы/Type of preventive stoma	Илеостома/ Ileostomy (n=110)	Колостома/ Colostomy (n=243)
Лапароскопический доступ/Laparoscopic approach	81,1 %	82 %
Низкая передняя резекция прямой кишки/Low anterior resection of rectum	74,5 %	78,5 %

сравнения различий количественного показателя, распределение которого отличалось от нормального, в двух независимых группах использовался U-критерий Манна–Уитни. При сравнительном анализе независимых групп по качественному показателю проводили построение таблиц сопряженности с последующим расчетом различий с помощью критерия χ^2 Пирсона, а в случае сравнения малых групп (при значениях ожидаемого явления 10 и менее) анализ выполнялся с помощью критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Для статистического анализа использовалась программа SPSS

Результаты

Средняя продолжительность операции, кровопотеря, интраоперационные осложнения в сравниваемых группах значимо не отличались (табл. 3). Достоверно меньше оказался послеоперационный койко-день в группе пациентов с формированием трансверзостомы: 9 *vs*14 (p<0,001).

В послеоперационном периоде в группе пациентов с трансверзостомой значимо больше общее количество осложнений (p<0,001), но большая их часть носила легкий характер и классифицирована как I степени тяжести по шкале Clavien–Dindo (табл. 4) и купировалась консервативными мероприятиями. Вариант стомирования достоверно не повлиял на частоту развития несостоятельности сигморектоанастомоза, которая возникла в первой группе у 12 (11,5 %), во второй – у 9 (6,9 %) пациентов. Повторное вмешательство перенесли 7 (6,4 %) пациентов с илеостомой, 13 (5,4 %) – с трансверзостомой (табл. 5). Основные причины

Таблица 3/Table 3

Оцениваемые параметры

Estimated parameters

Вариант превентивной стопы/Type of preventive stoma	Илеостома/ Ileostomy (n=110)	Колостома/ Colostomy (n=243)
Средняя длительность операции (мин, макс)/ The mean duration of the operation (min, max)	190,0 (155,0; 225,0)	175,0 (120; 185,0)
Средняя кровопотеря, мл (мин,макс)/The mean blood loss, ml (min,max)	40,0 (0,0; 80,0)	45,0 (0,0; 90,0)
Интраоперационные осложнения/Intraoperative complications	3 (2,7 %)	8 (3,4 %)
Средний койко-день (мин, макс)/The mean hospital stay (min, max)	14,0 (11,0; 18,0)	9,0 (7,0; 13,0)

Таблица 4/Table 4

Осложнения по Clavien–Dindo

Complications by Clavien–Dindo

Осложнения в 30 дней после операции/ Complications within 30 days after surgery	Илеостома/ Ileostomy (n=110)	Колостома/ Colostomy (n=243)	p
Clavien–Dindo 1	38 (34,9 %)	117 (48,1 %)	<0,001
Clavien–Dindo 2	21 (19,3 %)	8 (3,3 %)	
Clavien–Dindo 3	3 (2,8 %)	13 (5,3 %)	
Clavien–Dindo 4	4 (3,7 %)	9 (3,7 %)	
Clavien–Dindo 5	1 (0,9 %)	1 (0,4 %)	

Таблица 5/Table 5

Вид осложнений

Type of the complications

Вариант превентивной стопы/Type of preventive stoma	Илеостома/ Ileostomy (n=110)	Колостома/ Colostomy (n=243)	p
Инфекция в области вмешательства/Wound infection	12 (10,9 %)	13 (5,4 %)	0,162
Несостоятельность анастомоза/Anastomosis leekage	12 (11,5 %)	9 (6,9 %)	0,053
Острая кишечная непроходимость/Acute ileus	0 (0,0 %)	4 (1,7 %)	0,672
Реинтервенция/Reoperation	7 (6,4 %)	13 (5,4 %)	0,028
Избыточные потери по стоме/Excessive stomal losses	2 (1,9 %)	3 (1,2 %)	0,885
Раздражение кожи вокруг стомы/Peristomal dermatitis	3 (2,8 %)	8 (3,3 %)	0,953
Ретракция стомы/Stoma retraction	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
Пролапс стомы/Stoma prolapse	1 (0,9 %)	1 (0,4 %)	0,837
Клостридий-индуцированная диарея/Clostridium-induced diarrhea	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000

повторных вмешательств – несостоятельность анастомоза, острая кишечная непроходимость, пролапс стомы, внутрибрюшное кровотечение, некроз низведенной ободочной кишки (p=0,28).

У пациентов с колостомой чаще встречалась острая кишечная непроходимость, что можно было объяснить тем, что трансверзостома чаще формировалась у пациентов с большим диаметром кишки на фоне предоперационной подготовки, либо признаками нарушения кишечной проходимости, но статистически разница оказалась недостоверной (p=0,53).

Ретракции стомы не отмечено в обеих группах. Перистомальный дерматит развился примерно у 3 % пациентов как с илео- , так и с колостомой. Столь небольшой процент развития перистомального дерматита объясняется тщательной разметкой перед операцией, наличием в отделении стоматерапевта и всех необходимых средств по уходу.

Низкий уровень развития потерь по илеостоме (менее 2 %) достигнут благодаря внутреннему протоколу по ведению пациентов в периоперационном периоде (расчет оптимальной инфузионной терапии, контроль кислотно-щелочного состояния электролитов и их своевременная коррекция).

Таким образом, формирование превентивной стомы не влияет на частоту возникновения несостоятельности анастомоза. Осложнения, возникающие со стороны стомы при ее формировании, минимальны и в большинстве своем носят легкий характер, могут быть купированы консервативно.

Выводы

Выбор при формировании превентивной илео- или трансверзостомы при резекции прямой кишки не влияет на частоту несостоятельности анастомоза.

Осложнения со стороны стомы в послеоперационном периоде в подавляющем большинстве случаев легкой степени тяжести и могут быть купированы консервативно.

При соблюдении стандартизованной техники хирургического вмешательства, протокола периоперационного ведения пациентов количество осложнений тяжелой степени минимально.

При наличии в профильном отделении всех средств по уходу за стомами и штатного стоматерапевта удается достичь минимального количества местных осложнений (менее 2 %), что значительно ниже, чем описано в литературе.

Необходима оценка второго этапа ведения пациентов с превентивными стомами – их устранения.

Имеется тенденция к тому, что пациенты с колостомой проводят меньшее количество койкодней в условиях стационара, однако количество осложнений Clavien–Dindo 1 достоверно больше.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Злокачественные новообразования в России* в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 250 с. [*Malignant tumors in Russia* in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].

2. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020; 70(4): 313.

3. *Visser O., Bakx R., Zoetmulder F.A., Levering C.C., Meijer S., Slors J.F., van Lanschot J.J.* The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam. J Surg Oncol. 2007; 95(6): 447–54. doi: 10.1002/jso.20713.

4. *Cong Z.J., Hu L.H., Bian Z.Q., Ye G.Y., Yu M.H., Gao Y.H., Li Z.S., Yu E.D., Zhong M.* Systematic review of anastomotic leakage rate according to an international grading system following anterior resection for rectal cancer. PLoS One. 2013; 8(9). doi: 10.1371/journal.pone.0075519.

5. *Du R., Zhou J., Tong G., Chang Y., Li D., Wang F., Ding X., Zhang Q., Wang W., Wang L., Wang D.* Postoperative morbidity and mortality after anterior resection with preventive diverting loop ileostomy versus loop colostomy for rectal cancer: A updated systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021; 47(7): 1514–25. doi: 10.1016/j.ejso.2021.01.030.

6. *Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L., Michel P., Saric J., Parneix M.* Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg. 1998; 85(3): 355–8. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x.

7. *Messaris E., Sehgal R., Deiling S., Koltun W.A., Stewart D., McKenna K., Poritz L.S.* Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. Dis Colon Rectum. 2012; 55(2): 175–80. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823d0ec5.

8. *Klink C.D., Lioupis K., Binnebösel M., Kaemmer D., Kozubek I., Grommes J., Neumann U.P., Jansen M., Willis S.* Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? Int J Colorectal Dis. 2011; 26(4): 431–6. doi: 10.1007/s00384-010-1123-2.

9. *Gavriilidis P., Azoulay D., Taflampas P.* Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. Surg Today. 2019; 49(2): 108–17. doi: 10.1007/s00595-018-1708-x.

10. *Chudner A., Gachabayov M., Dyatlov A., Lee H., Essani R., Bergamaschi R.* The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2019; 404(2): 129–39. doi: 10.1007/s00423-019-01758-1.

Поступила/Received 13.09.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 07.12.2022
Принята к публикации/Accepted 27.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алиев Икрам Исмаилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7111-7631.

Смирнов Алексей Алексеевич, хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3279-8917. ORCID: 0000-0003-2238-3084.

Павлов Ростислав Владимирович, заместитель директора по медицинской части (онкология), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7433-8383. ORCID: 0000-0003-2187-2388.
Комяк Кирилл Николаевич, кандидат медицинских наук, врач хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5520-7071.
Ивлев Дмитрий Андреевич, хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3651-5579. Researcher ID (WOS): GPP-7090-2022. ORCID: 0000-0003-2187-122X.
Доманский Николай Андреевич, хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): GQB-2896-2022. ORCID 0000-0002-3668-5238.
Шарыгин Алексей Алексеевич, хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5344-3025. Researcher ID (WOS): GPS-9232-2022. ORCID: 0000-0001-6254-2647.
Назмиев Азат Ильдусович, хирург отделения абдоминальной онкологии № 1, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5325-5126. Researcher ID (WOS): GNW-6561-2022. ORCID: 0000-0002-7085-0495.

ВКЛАД АВТОРОВ

Алиев Икрам Исмаилович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Смирнов Алексеевич: выполнение практической части научной работы, статистическая обработка данных, написание статьи.
Павлов Ростислав Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Комяк Кирилл Николаевич: выполнение практической части научной работы.
Ивлев Дмитрий Андреевич: выполнение практической части научной работы.
Доманский Николай Андреевич: выполнение практической части научной работы.
Шарыгин Алексей Алексеевич: выполнение практической части научной работы.
Назмиев Азат Ильдусович: выполнение практической части научной работы.

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

ABOUT THE AUTHORS

Ikram I. Aliyev, MD, PhD, Head of the Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7111-7631.
Alexey A. Smirnov, MD, Surgeon-Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2238-3084.
Rostislav V. Pavlov, MD, Deputy Director of N.I. Pirogov St. Petersburg State University High Medical Technology Clinic (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2187-2388.
Kirill N. Komyak, MD, PhD, Surgeon-Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5520-7071.
Dmitry A. Ivlev, MD, Surgeon-Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): GPP-7090-2022. ORCID: 0000-0003-2187-122X.
Nikolay A. Domansky, MD, Surgeon-Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): GQB-2896-2022. ORCID 0000-0002-3668-5238.
Alexey A. Sharygin, MD, Surgeon-Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): GPS-9232-2022. ORCID: 0000-0001-6254-2647.
Azat I. Nazmiev, MD, Surgeon, Department of Abdominal Oncology № 1 of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): GNW-6561-2022. ORCID: 0000-0002-7085-0495.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ikram I. Aliyev: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Alexey A. Smirnov: statistical analysis, drafting of the manuscript.
Rostislav V. Pavlov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Kirill N. Komyak: practical part of research.
Dmitry A. Ivlev: practical part of scientific work.
Nikolay A. Domansky: practical part of scientific work.
Alexey A. Sharygin: practical part of scientific work.
Azat I. Nazmiev: practical part of scientific work.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-120-128
УДК: 616.61-006.6-085.849.1

Для цитирования: *Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Мозерова Е.Я., Важенин А.В.* Применение стереотаксической лучевой терапии в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 120–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-120-128
For citation: *Sabelnikova Zh.E., Sarycheva M.M., Mozerova E.Ya., Vazhenin A.V.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable localized kidney cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 120–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-120-128

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Ж.Е. Сабельникова[1], М.М. Сарычева[1,2], Е.Я. Мозерова[1,2], А.В. Важенин[2]

ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия[1]
Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: jbourakova@mail.ru[1]
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия[2]
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64[2]

Аннотация

Цель исследования – оценить результаты применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки с учетом показателей общей выживаемости и локального контроля. **Материал и методы.** С 2011 по 2021 г. на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ) 42 пациентам с морфологически верифицированным диагнозом рака почки проводилась СТЛТ до СОД от 30 до 45 Гр за 3 фракции на аппарате CyberKnife. СТЛТ проводилась в случае неоперабельности пациента с учетом различных факторов (возраст, тяжесть сопутствующей патологии, степень анестезиологического риска ASA IV), отказа пациентов от хирургического лечения, в случае размеров опухоли до 5,0 см в диаметре. Не проводилась СТЛТ при размерах опухоли более 5,0 см в диаметре, при значимом нарушении функции почек (хроническая болезнь почек С5), генерализации процесса, при декомпенсации сопутствующей патологии. Средний возраст больных составил 67,9 года. У 93 % пациентов была I стадия рака почки. Первичная опухоль была диагностирована в 37 случаях, в 6 – рецидив после предшествующего оперативного лечения, в том числе у 1 пациента – рецидив рака обеих почек. Средний объем опухоли составил 28,1 см^3. **Результаты.** Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута в связи с тем, что большинство пациентов (n=36) на момент анализа результатов исследования были живы. Показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ составили 94,1; 88,7 и 72,6 % соответственно. Зафиксирован уровень 1-летнего локального контроля в 93 %. Частичный ответ по критериям RECIST 1.1 спустя 3–6 мес после СТЛТ отмечен в 26,2 % случаев, в 66,8 % – стабилизация процесса, в 7 % (n=3) – прогрессирование процесса. Ренальная токсичность возникла у 23,8 % пациентов спустя 3 мес после проведенной лучевой терапии, но в течение года функция почек у этих пациентов была восстановлена. **Заключение.** СТЛТ рака почки демонстрирует высокую эффективность при минимальной токсичности, что позволяет применять данный метод в лечении рака почки у неоперабельных пациентов.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, рак почки, рецидив рака почки.

STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR INOPERABLE LOCALIZED KIDNEY CANCER

Zh.E. Sabelnikova[1], M.M. Sarycheva[1,2], E.Ya. Mozerova[1,2], A.V. Vazhenin[2]

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia[1]
42, Bluchera St., 454000, Chelyabinsk, Russia. E-mail: jbourakova@mail.ru[1]
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia[2]
64, Vorovskogo St., 454000, Chelyabinsk, Russia[2]

Сабельникова Жанна Евгеньевна, jbourakova@mail.ru

Abstract

Purpose of the study: to evaluate the overall survival and local control in patients with inoperable kidney cancer treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT). **Material and Methods.** From 2011 to 2021, 42 patients with histologically verified kidney cancer underwent SBRT to a total dose ranging from 30 to 45 Gr in 3 fractions using the CyberKnife robotic radiosurgical system. SBRT was performed for inoperable patients, taking into account various factors (age, severity of concomitant pathology, ASA IV physical status level), patients' refusal of surgical treatment, and tumor size of ≤5.0 cm in diameter. SBRT was not performed for patients with tumor size of ≥5.0 cm in diameter, impaired renal function, generalization of cancer and decompensation of concomitant pathology. The median age of the patients was 67.9 years. 93 % of patients had stage I kidney cancer. The primary tumor was diagnosed in 37 cases, recurrence after previous surgical treatment in 6, including 1 patient with recurrence of cancer of both kidneys. The average tumor volume was 28.1 cm^3. **Results.** The median overall survival (OS) was not reached due to the fact that the majority of patients (n=36) were alive at the time of the study. The 1-, 3- and 5-year OS rates were 94.1 %, 88.7 %, and 72.6 %, respectively. The 1-year local control rate was 93 %. At 3-6 months, 26.2 % of patients showed partial response, 66.8 % had stable disease and 7 % had disease progression (according to the RECIST 1.1 criteria). Renal toxicity occurred in 23.8 % of patients 3 months after radiation therapy; however, kidney function was restored in these patients within a year. **Conclusion.** SBRT has demonstrated high efficacy with minimal toxicity in the treatment of inoperable patients with kidney cancer.

Key words: stereotactic radiation therapy, kidney cancer, recurrent kidney cancer.

Введение

В настоящее время стандартом лечения почечноклеточного рака (ПКР) является операция в объеме нефрэктомии или резекции почки [1]. Однако в силу различных причин, в том числе из-за выраженности сопутствующей патологии, проведение хирургического лечения не всегда возможно. В связи с этим существует необходимость в поиске альтернативных методов лечения неоперабельных пациентов или отказавшихся от операции. Согласно литературным данным, на данный момент существуют следующие виды лечения неоперабельных пациентов с опухолью почки: криотерапия, радиочастотная или микроволновая абляция, активное наблюдение, а также все чаще применяемая в последнее время стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) [2]. Традиционно рак почки считается устойчивым к лучевой терапии и химиотерапии. Однако разработка таргетных препаратов, таких как сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб, интерферон-альфа, сорафениб, улучшила результаты [2]. Способность доставлять высокие дозы с помощью СТЛТ позволила преодолеть радиорезистентность опухоли почки и сделать этот вид лечения оптимальной альтернативой хирургическому лечению у неоперабельных или отказавшихся от операции пациентов [3, 4].

Разумеется, хирургическое лечение обеспечивает высокие показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Однако для неоперабельных пациентов и пациентов, отказавшихся от оперативного вмешательства, СТЛТ может быть многообещающим вариантом неинвазивного лечения ПКР. Так, в 2020 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования, включавшего больше 200 тысяч пациентов, сравнивающего результаты хирургического лечения, криоабляции, СТЛТ и режима наблюдения. В общей сложности 165 298 больных перенесли хирургическое вмешательство, 17 196 – подверглись абляции опухоли, 104 пациента перенесли СТЛТ и 18 241 пациент наблюдался. Медиана наблюдения составила 51 мес. При многофакторном анализе отмечено, что операция, абляция опухоли и СТЛТ были связаны со снижением риска смерти по сравнению с контрольной группой. Когорта пациентов, получивших СТЛТ, продемонстрировала более высокие показатели ОВ по сравнению с пациентами, находившимися под наблюдением [5].

Все чаще в последнее время мы видим исследования, посвященные лечению больных опухолью почки с помощью СТЛТ. W. Haque et al. показали, что использование СТЛТ для данной патологии увеличилось с 2004 по 2013 г. с 25 до 95,4 % [6]. Применение СТЛТ в лечении рака почки сопряжено с высоким уровнем локального контроля, а также высокими показателями ОВ и ВБП. S. Siva et al. отмечен 5-летний локальный контроль от 87 до 100 %, 1-летняя общая выживаемость – 100 %, 2-летняя – 92 % [7]. В проспективном исследовании, проведенном M. Staehler et al. в 2015 г., 40 пациентов с нерезектабельной опухолью почки, размером менее 4 см получали лечение на CyberKnife с однократной дозой 25 Гр при 70 % изодозе. Стабилизация процесса получена в 86,7 % случаев [8]. В 2018 г. S. Siva et al. опубликовали результаты многоцентрового исследования по лечению 223 пациентов, из которых 118 получали радиохирургическое лечение с разовой очаговой дозой в 25 Гр и 105 пациентов – 40 Гр за 2–10 фракций. Показатели 4-летнего локального контроля, 4-летней онкоспецифической выживаемости и общей выживаемости составили 97,8; 91,9 и 70,7 % соответственно [9]. В 2019 г. R.J.M. Correa et al. проанализировали результаты лечения 81 пациента с опухолью в единственной почке и

представили показатели локального контроля, ВБП, онкоспецифической выживаемости и ОВ через 2 года, равные 98; 77,5; 98,2 и 81,5 % соответственно [10].

В прогностическом плане важным является размер опухоли почки. В 2019 г. R.E. Wegner et al. опубликовали данные Национальной базы данных по раку с 2004 по 2016 г., которые включали 347 пациентов с опухолью почки, получавших лечение в дозе 34–54 Гр за 1–5 фракций. Средний размер опухоли составил 3,8 см. Предикторами снижения выживаемости стали возраст >74 лет, опухоль больше 4 см в диаметре, стадия N1 или M1 [11]. В продолжение этого в 2020 г. S. Siva et al. провели многоцентровое исследование по изучению роли СТЛТ при опухоли почки размером более 4 см (>T1b), включавшее 95 пациентов со средним диаметром опухоли – 4,9 см. Онкоспецифическая выживаемость, ОВ и ВБП составили 96,1; 83,7 и 81 % через 2 года и 91,4; 69,2 и 64,9 % через 4 года соответственно. Многомерный анализ показал, что увеличение размера опухоли связано с уменьшением онкоспецифической выживаемости [12].

Не менее важным является вопрос выбора режима СТЛТ: радиохирургия или гипофракционирование. По результатам крупных метаанализов, включавших почти 400 пациентов, были продемонстрированы высокие показатели ОВ, локального контроля, ВБП в обеих группах. Следует отметить, что у пациентов, которые получили СТЛТ в режиме радиохирургии, реже наблюдалось прогрессирование, и они имели более высокие показатели ОВ [4, 10]. Но, вероятнее всего, это связано с более молодым возрастом пациентов и небольшим размером опухоли.

На данный момент оптимальные доза и фракционирование не определены. В исследованиях использовались дозы от 25–26 Гр за одну фракцию до 21–48 Гр за 3–5 фракций. L. Ponsky et al. в анализе результатов лечения 19 пациентов сравнивали 24, 32, 40 и 48 Гр за 4 фракции. Авторы показали, что 48 Гр за 4 фракции можно применять без ограничивающей дозу токсичности, что позволяет достичь частичного ответа в 20 % [13]. В подтверждение этих данных S. Siva et al. в 2016 г. продемонстрировали отсутствие глобальных изменений почечных функций как через 2 нед после завершения лечения, так и спустя 12 мес [7].

Токсичность лучевого лечения оценивалась не только в аспекте нарушения почечной функции. В некоторых исследованиях изучалась неренальная токсичность: общая слабость, диарея, боль в грудной клетке, тошнота. В исследовании S. Siva et al. (2020) из 38 пациентов, перенесших СТЛТ опухоли почки, у 40 % возникла токсичность I–II степени, при этом токсичность III–V степени отсутствовала [12]. A.V. Peddada et al. сообщили о токсичности I степени в 14,2 % случаев без каких-либо других нежелательных явлений [14]. Однако вопрос влияния СТЛТ на почечную функцию остается крайне важным. Частота диализа после СТЛТ при раке почки низкая [2]. M. Staehler et al. не сообщают о пациентах с нарушением функции почек после радиохирургического лечения с разовой очаговой дозой 25 Гр [8]. A.V. Peddada et al. наблюдали снижение СКФ в среднем на 1,5 % через 1 год, 7 % – через 2 года и 14,2 % – через 5 лет [14]. C. Senger et al. продемонстрировали стабильность почечной функции у 10 пациентов после курса СТЛТ [15]. Еще одним показателем дисфункции почек после СТЛТ является почечная атрофия. T. Yamamoto et al. продемонстрировали сильную корреляцию после СТЛТ между V20 и V30 и почечной атрофией [2, 16].

Несмотря на возможную почечную токсичность после СТЛТ, появляются данные, указывающие на то, что у пациентов с уже существующим повреждением почек СТЛТ может быть безопасной стратегией. Так, из 9 пациентов с СКФ 52 мл/мин/1,73м^2, которые считались подверженными высокому риску диализа после СТЛТ, никому не пришлось его проводить [2, 7].

После любого лечения важным является вопрос дальнейшего качества жизни пациентов. В 2021 г. были опубликованы результаты небольшого исследования, включавшего 28 пациентов, которые перенесли СТЛТ опухоли почки до СОД 30–42 Гр за 3–5 фракций. Качество жизни оценивалось с помощью опросника качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака Core-15 Palliative (EORTC-QLQ-C15-PAL), опросника индекса почечных симптомов FACT FKSI-19 и опросника EuroQol-5D-3L на исходном уровне, через 1 нед и 1, 3 и 6 мес после лечения. Авторы сообщили о снижении качества жизни в целом в 1-ю нед после СТЛТ с последующим восстановлением [17].

Таким образом, для неоперабельных или отказавшихся от операции пациентов оптимальной опцией лечения может являться СТЛТ как альтернатива хирургическому вмешательству.

Цель исследования – оценить результаты применения стереотаксической лучевой терапии в лечении неоперабельных пациентов с локализованным раком почки с учетом показателей общей выживаемости и локального контроля.

Материал и методы

В данном ретроспективном исследовании с 2011 по 2021 г. в ЧОКЦО и ЯМ 42 пациентам с морфологически подтвержденным диагнозом рака почки была проведена СТЛТ. Решение о лучевой терапии по поводу почечноклеточного рака принималось на мультидисциплинарном консилиуме. Проведение исследования одобрено решением этического комитета Челябинского областного клинического онкологического диспансера, выписка из протокола № 6 от 02.03.11.

Средний возраст больных – 67,9 года (от 49 до 93 лет). СТЛТ проводилась в случае неоперабельности пациента с учетом различных факторов (возраст, тяжесть сопутствующей патологии, степень анестезиологического риска – ASA IV), отказа пациентов от операции при размерах опухоли до 5,0 см в диаметре. Не проводилась СТЛТ при размерах опухоли более 5,0 см в диаметре, при значимом нарушении функции почек (хроническая болезнь почек С5), генерализации процесса, декомпенсации сопутствующей патологии. СТЛТ проводилась при первичной опухоли почки и при рецидивах ПКР после хирургического лечения.

Во всех случаях опухоль почки имела гистологическую структуру ПКР, в большинстве случаев – светлоклеточный вариант (36 почек), в 4 почках – папиллярный рак, в 1 случае – темноклеточный вариант, в остальных – смешанный рак. В 37 случаях диагностирована первичная опухоль, а в 6 – рецидив после предшествующего хирургического лечения, в том числе у 1 пациента – рецидив рака обеих почек (табл. 1). Пациент с ПРК IV стадии изначально имел метастатический очаг в контрлатеральной (левой) почке, по поводу чего ему было проведено хирургическое лечение в объеме резекции обеих почек, а лучевая терапия проводилась по поводу рецидива рака в правой почке.

Лечение проводилось на аппарате CyberKnife. Подготовка к лечению включала в себя установку минимум 3 рентгеноконтрастных маркеров в опухоль почки под УЗ-контролем. Важно отметить, что маркеры должны устанавливаться на расстоянии не менее 2 см и под углом не менее 15° друг от друга, поскольку при физико-техническом планировании они должны быть визуализированы во всех плоскостях. Ввиду возможной миграции маркеров в опухоли, в среднем на 3–5 мм, следующий этап подготовки к лечению, а именно МСКТ-разметка, проводился не ранее чем через 7–10 дней после имплантации маркеров. Лечение и разметка на компьютерном томографе проводились с использованием индивидуального фиксирующего матраса. Физико-техническое планирование осуществлялось по 80 % изодозе с учетом индексов конформности и однородности, учитывая толерантность критических структур. Лечение проводилось с обязательным использованием системы слежения за дыханием Synchrony®.

Всем пациентам проводилась СТЛТ в режиме гипофракционирования. Средний объем опухоли составил 28,1 см^3. Средняя доза в опухоли – 52 Гр (от 30 до 63 Гр). СТЛТ проводилась с суммарной очаговой дозой от 30 до 45 Гр за 3 фракции на аппарате CyberKnife (Accuray, USA). Выбор разовой очаговой дозы (РОД) и режима фракционирования зависел от объема первичной опухоли, толерантности критических структур (преимущественно – тонкой кишки, при расстоянии между опухолью и тонким кишечником менее 5 мм РОД и СОД уменьшались). Чаще всего использовался режим подведения 45 Гр за 3 фракции (n=31).

При оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимыми показателями, определяющими эффективность проведенной терапии: медиана общей выживаемости (период времени, который переживает половина пациентов с определенным диагнозом), локальный контроль (оценка размеров опухоли после лечения), токсичность лучевой терапии в аспекте нарушения почечной функции (по изменению скорости клубочковой фильтрации).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Основным критерием оценки результатов были показатели 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости (время от момента начала лечения до смерти от любой при-

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Показатель/Index		Количество/Number
Пол/Gender	Мужчины/Men	23 (54,7 %)
	Женщины/Women	19 (45,3 %)
Стадия/Stage	I	40 (93 %)
	II	–
	III	2 (4,6 %)
	IV	1 (2,4 %)
Сторона поражения/ Affected side	Правая почка/Right kidney	24 (55,8 %)
	Левая почка/Left kidney	19 (44,2 %)
Характер поражения/ The nature of the lesion	Первичная опухоль/Primary tumor	37 (86 %)
	Рецидив/Relapse	6 (14 %)
Подводимая суммарная доза (СОД)/ Total dose	30 Гр	6 (14 %)
	36 Гр	4 (9,3 %)
	39 Гр	2 (4,7 %)
	45 Гр	31 (72 %)

чины), рассчитанные по методу Каплана–Майера. Оценка локального контроля осуществлялась с использованием критериев RECIST 1.1.

Результаты и обсуждение

Медиана ОВ не была достигнута в связи с тем, что большинство пациентов (n=36) на момент анализа результатов исследования были живы. В среднем продолжительность жизни составила 124 мес (95 % ДИ 97–152). Показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ составили 94,1; 88,7 и 72,6 % соответственно (рис. 1). 1-летняя онкоспецифическая выживаемость – 100 %.

Анализируя результаты локального контроля, в большинстве случаев мы отметили тенденцию к стабилизации процесса (рис. 2). Частичный ответ по критериям RECIST 1.1 спустя 3–6 мес после СТЛТ наблюдался в 26,2 % случаев, стабилизация – в 66,8 %, прогрессирование – в 7 % (n=3). Уровень 1-летнего локального контроля составил 93 %.

Токсичность лучевой терапии оценивали по изменению показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле CKD-EPI, через 1, 3 и 6 мес после лечения. Отмечено появление ренальной токсичности у 23,8 % пациентов спустя 3 мес после проведенной лучевой терапии (табл. 2), но в течение года функция почек у этих пациентов была восстановлена.

Таким образом, проведение СТЛТ сопряжено с низкой токсичностью, что крайне важно, учитывая высокие разовые очаговые дозы. Лучевых повреждений ни у одного пациента зафиксировано не было.

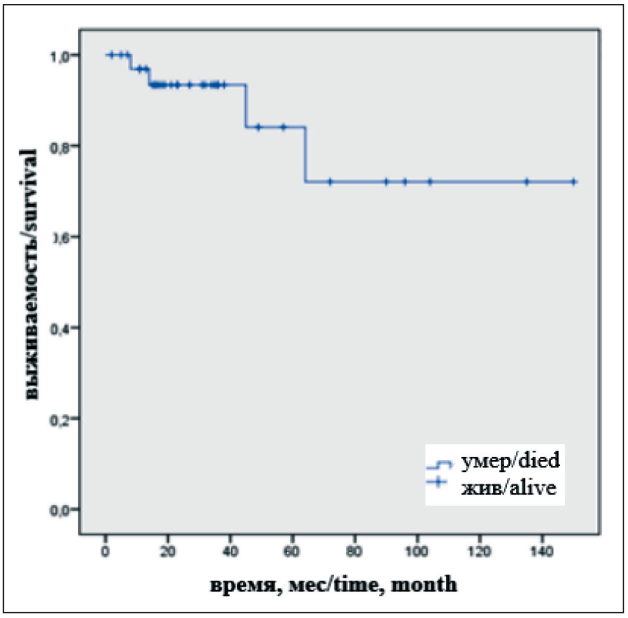


Рис. 1. Общая выживаемость у пациентов с опухолью почки
Fig. 1. Overall survival in patients with kidney cancer

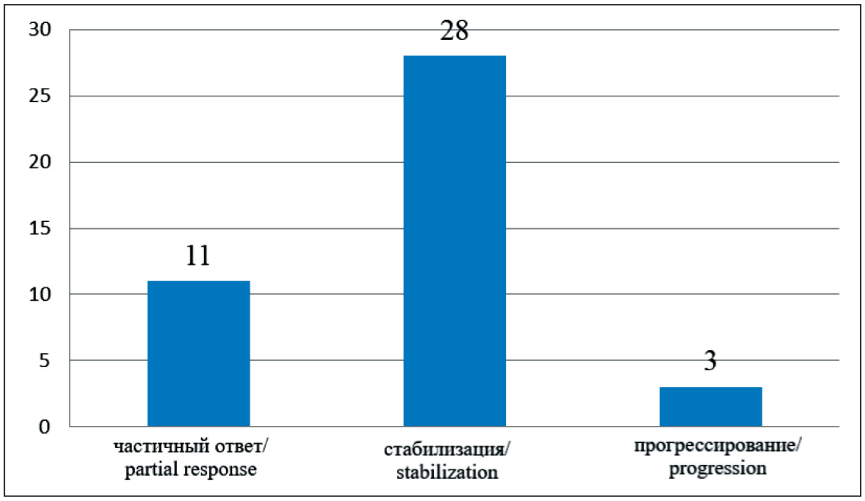


Рис. 2. Ответ на лечение по критериям RECIST 1.1
(по оси ординат – количество пациентов)
Fig. 2. Response to treatment according to RECIST1.1 criteria
(Y-axis – number of patients)

Таблица 2/Table 2

Динамика СКФ через 3 мес после СТЛТ
Changes in the glomerular filtration rate 3 month after SBR

Показатель/ Index	Количество/Number of patients
Снижение СКФ/Decline of glomerular filtration rate	10 (23,8 %) пациентов/ 10 (23,8 %) patients
Стабилизация СКФ/Stabilization of glomerular filtration rate	32 (76,2 %) пациента/ 32 (76,2 %) patients
Максимальное снижение СКФ/Maximum decline of glomerular filtration rate	33 %
Минимальное снижение СКФ/Minimum decline of glomerular filtration rate	6 %
Среднее снижение СКФ/Average decline of glomerular filtration rate	18 %

Клинический пример

Пациент Т., 58 лет, в 2010 г. перенес резекцию обеих почек по поводу почечноклеточного рака. Далее наблюдался с диагнозом: 1) Рак правой почки I ст. Состояние после резекции правой почки в 2010 г. 2) Рак левой почки I ст. Состояние после резекции левой почки в 2010 г. Состояние после иммунотерапии в течение 1 года.

В 2012 г. при ПЭТ-КТ выявлен рост образований в обеих почках, при биопсии данные образования верифицированы как почечноклеточный рак. Установлен диагноз рецидива рака обеих почек. С учетом объема ранее проведенного оперативного вмешательства, двустороннего поражения принято решение о СТЛТ на область рецидивной опухоли обеих почек.

В июне 2012 г. проведен курс СТЛТ на область рецидива опухоли левой почки с РОД 15 Гр за 3 фракции до СОД 45 Гр, объем опухоли составил 12 см³. Физико-техническое планирование представлено на рис. 3. В сентябре 2012 г. проведен курс СТЛТ на область рецидива опухоли правой почки с РОД 10 Гр за 3 фракции до СОД 30 Гр, объем опухоли составил 80 см³. Физико-техническое планирование представлено на рис. 4.

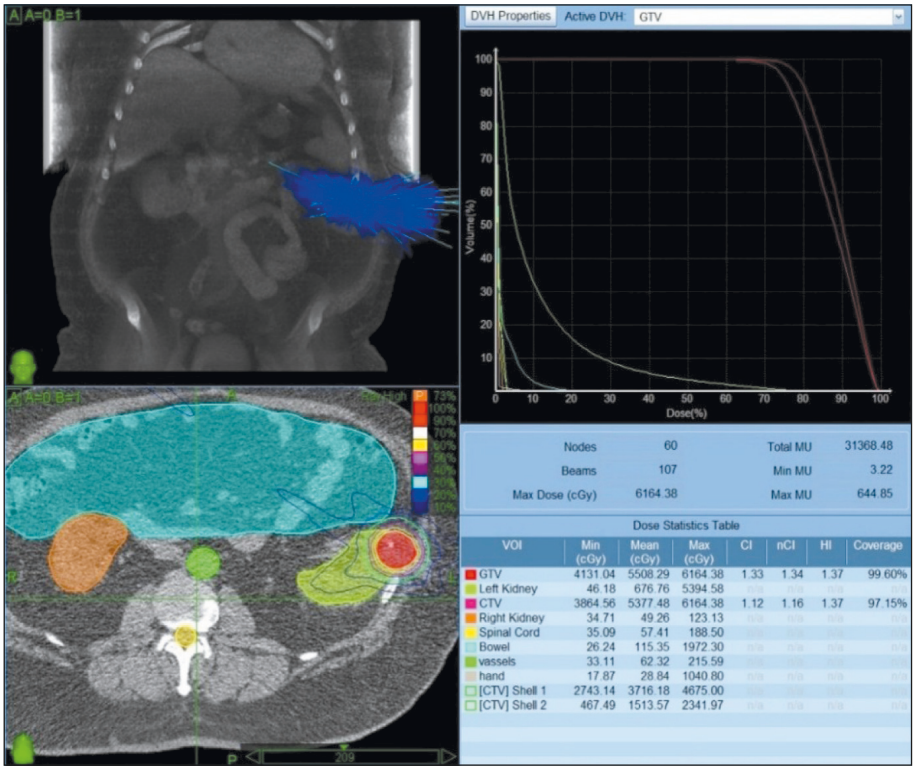


Рис. 3. Физико-техническое планирование СТЛТ рецидива опухоли левой почки
Fig. 3. Physical and technical planning of SBRT for tumor recurrence in the left kidney

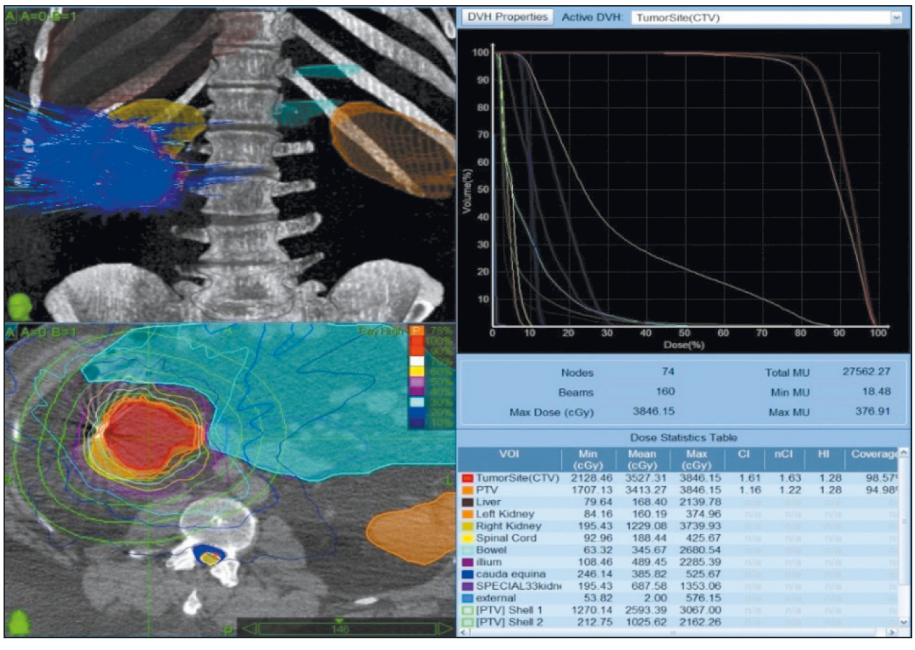


Рис. 4. Физико-техническое планирование СТЛТ рецидива опухоли правой почки (2012)
Fig. 4. Physical and technical planning of SBRT for tumor recurrence in the right kidney (2012)

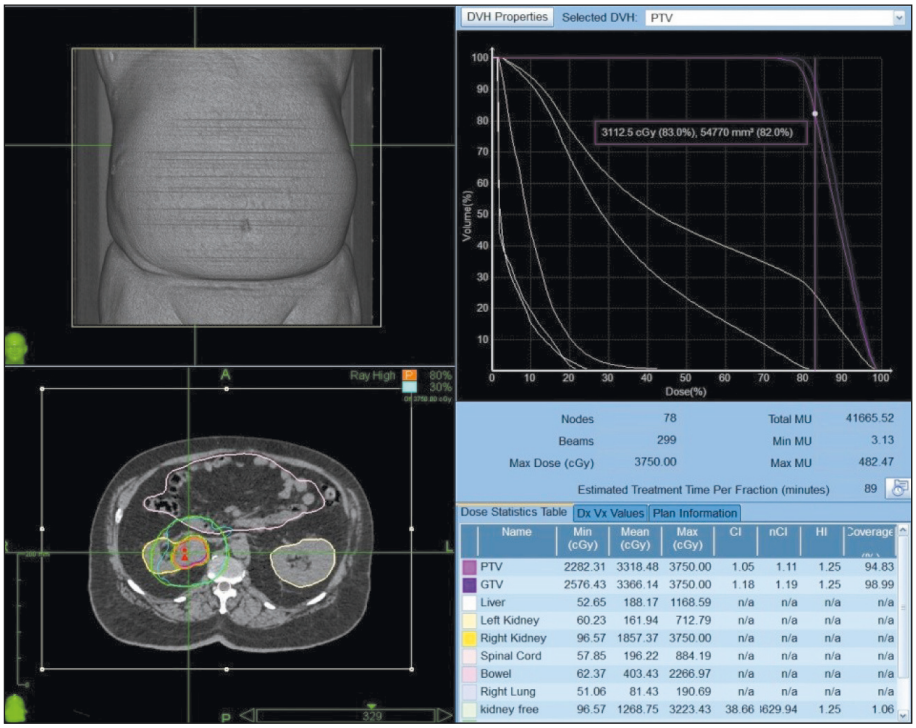


Рис. 5. Физико-техническое планирование СТЛТ рецидива опухоли правой почки (2022)
Fig. 5. Physical and technical planning of SBRT for tumor recurrence in the right kidney (2022)

В дальнейшем наблюдался без признаков рецидива и прогрессирования процесса до 2021 г., иммунотерапию не получал. В декабре 2021 г. зафиксирован рост образования в правой почке, подтвержден рецидив почечноклеточного рака. С учетом объема ранее проведенного лечения, длительной ремиссии принято решение о повторной СТЛТ на область рецидивной опухоли правой почки. Лечение проведено в марте 2022 г., подведена СОД 45 Гр за 3 фракции (физико-техническое планирование представлено на рис. 5). Лечение перенес удовлетворительно.

В настоящее время пациент наблюдается без признаков рецидива процесса, почечная функция после СТЛТ восстановлена.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных мы пришли к предварительному выводу, что проведение СТЛТ у неоперабельных пациентов с локализованным раком почки демонстрирует многообещающие результаты. Однако вопрос о режиме дозирования и фракционирования остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *NCCN Guidelines Updates*: Kidney Cancer. 2022; 20(1). https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.201glup.

2. *de la Pinta C., Latorre R.G., Fuentes R.* SBRT in Localized Renal Carcinoma: A Review of the Literature. Anticancer Res. 2022; 42(2): 667–74. doi: 10.21873/anticanres.15525.

3. *Chang J.H., Cheung P., Erler D., Sonier M., Korol R., Chu W.* Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma in Non-surgical Candidates: Initial Clinical Experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016; 28(9): 109–14. doi: 10.1016/j.clon.2016.04.002.

4. *Siva S., Chesson B., Bressel M., Pryor D., Higgs B., Reynolds H.M., Hardcastle N., Montgomery R., Vanneste B., Khoo V., Ruben J., Lau E., Hofman M.S., De Abreu Lourenco R., Sridharan S., Brook N.R., Martin J., Lawrentschuk N., Kron T., Foroudi F.* TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative STereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney – FASTRACK II. BMC Cancer. 2018; 18(1): 1030. doi: 10.1186/s12885-018-4916-2.

5. *Grant S.R., Lei X., Hess K.R., Smith G.L., Matin S.F., Wood C.G., Nguyen Q., Frank S.J., Anscher M.S., Smith B.D., Karam J.A., Tang C.* Stereotactic Body Radiation Therapy for the Definitive Treatment of Early Stage Kidney Cancer: A Survival Comparison With Surgery, Tumor Ablation, and Observation. Adv Radiat Oncol. 2020; 5(3): 495–502. doi: 10.1016/j.adro.2020.01.002.

6. *Haque W., Verma V., Lewis G.D., Lo S.S., Butler E.B., Teh B.S.* Utilization of radiotherapy and stereotactic body radiation therapy for renal cell cancer in the USA. Future Oncol. 2018; 14(9): 819–27. doi: 10.2217/fon-2017-0536.

7. *Siva S., Jackson P., Kron T., Bressel M., Lau E., Hofman M., Shaw M., Chander S., Pham D., Lawrentschuk N., Wong L.M., Goad J., Foroudi F.* Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: Establishing a dose-response relationship. Radiother Oncol. 2016; 118(3): 540–6. doi: 10.1016/j.radonc.2016.01.027.

8. *Staehler M., Bader M., Schlenker B., Casuscelli J., Karl A., Roosen A., Stief C.G., Bex A., Wowra B., Muacevic A.* Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. J Urol. 2015; 193(3): 771–5. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044.

9. *Siva S., Louie A.V., Warner A., Muacevic A., Gandhidasan S., Ponsky L., Ellis R., Kaplan I., Mahadevan A., Chu W., Swaminath A., Onishi H., Teh B., Correa R.J., Lo S.S., Staehler M.* Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Cancer. 2018; 124(5): 934–42. doi: 10.1002/cncr.31156.

10. *Correa R.J.M., Louie A.V., Zaorsky N.G., Lehrer E.J., Ellis R., Ponsky L., Kaplan I., Mahadevan A., Chu W., Swaminath A., Hannan R., Onishi H., Teh B.S., Muacevic A., Lo S.S., Staehler M., Siva S.* The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol Focus. 2019; 5(6): 958–69. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.002.

11. *Wegner R.E., Abel S., Vemana G., Mao S., Fuhrer R.* Utilization of Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy for Intact Renal Cell Carcinoma: Trends in Treatment and Predictors of Outcome. Adv Radiat Oncol. 2019; 5(1): 85–91. doi: 10.1016/j.adro.2019.07.018.

12. *Siva S., Correa R.J.M., Warner A., Staehler M., Ellis R.J., Ponsky L., Kaplan I.D., Mahadevan A., Chu W., Gandhidasan S., Swa-*

minath A., Onishi H., Teh B.S., Lo S.S., Muacevic A., Louie A.V. Stereotactic Ablative Radiotherapy for ≥T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020; 108(4): 941–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.014.

13. *Ponsky L., Lo S.S., Zhang Y., Schluchter M., Liu Y., Patel R., Abouassaly R., Welford S., Gulani V., Haaga J.R., Machtay M., Ellis R.J.* Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. Radiother Oncol. 2015; 117(1): 183–7. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.030.

14. *Peddada A.V., Anderson D., Blasi O.C., McCollough K., Jennings S.B., Monroe A.T.* Nephron-Sparing Robotic Radiosurgical Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: Single-Institution Experience and Review of the Literature. Adv Radiat Oncol. 2019; 5(2): 204–11. doi: 10.1016/j.adro.2019.10.001.

15. *Senger C., Conti A., Kluge A., Pasemann D., Kufeld M., Acker G., Lukas M., Grün A., Kalinauskaite G., Budach V., Waiser J., Stromberger C.* Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. BMC Urol. 2019; 19(1): 96. doi: 10.1186/s12894-019-0531-z.

16. *Yamamoto T., Kadoya N., Takeda K., Matsushita H., Umezawa R., Sato K., Kubozono M., Ito K., Ishikawa Y., Kozumi M., Takahashi N., Katagiri Y., Onishi H., Jingu K.* Renal atrophy after stereotactic body radiotherapy for renal cell carcinoma. Radiat Oncol. 2016; 11: 72. doi: 10.1186/s13014-016-0651-5.

17. *Swaminath A., Cheung P., Glicksman R.M., Donovan E.K., Niglas M., Vesprini D., Kapoor A., Erler D., Chu W.* Patient-reported Quality of Life following Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Kidney Cancer – Results from a Prospective Cohort Study. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021; 33(7): 468–75. doi: 10.1016/j.clon.2021.03.002.

Поступила/Received 28.12.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 24.03.2023
Принята к публикации/Accepted 03.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сабельникова Жанна Евгеньевна, врач-радиотерапевт, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). E-mail: jbourakova@mail.ru. SPIN-код: 5969-0120. ORCID: 0000-0001-9379-8063.

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). SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Мозерова Екатерина Яковлевна, кандидат медицинских наук, главный внештатный радиолог Челябинской области, заведующая отделением радиотерапии № 1, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сабельникова Жанна Евгеньевна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание статьи.

Сарычева Марина Михайловна: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мозерова Екатерина Яковлевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Важенин Андрей Владимирович: 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

Zhanna E. Sabelnikova, MD, Radiotherapist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). E-mail: jbourakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9379-8063.

Marina M. Sarycheva, MD, PhD, Radiotherapist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; assistant of Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Ekaterina Ya. Mozerova, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department № 1, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

Andrey V. Vazhenin, MD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna E. Sabelnikova: study conception and design, data collection, statistical analysis, drafting of the manuscript.
Marina M. Sarycheva: study conception and design, data collection, statistical analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Ekaterina Ya. Mozerova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Andrey V. Vazhenin: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142
УДК: 616-006:616.34-008.87

Для цитирования: *Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В.* Роль микробиоты в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 129–142. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142
For citation: *Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V.* Role of the microbiota in oncogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 129–142. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ОНКОГЕНЕЗЕ

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.С. Багирова, В.В. Агинова, П.В. Кононец

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: v.aginova@ronc.ru

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных о результатах исследований, опубликованных в научных изданиях, о проканцерогенной и антиканцерогенной роли микробиоты, а также о терапевтическом потенциале микроорганизмов в онкогенезе. **Материал и методы.** Поиск статей проведен с использованием баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, eLIBRARY. Всего найдено более 150 источников, посвященных изучению канцерогенной функции микробиоты и возможного влияния ее видового и количественного состава на эффективность и токсичность противоопухолевой терапии. В обзор включены данные из 71 статьи. **Результаты.** Связь между кишечной микробиотой и раком многофакторная и двусторонняя: проканцерогенная, с одной стороны, и антиканцерогенная – с другой. Микроорганизмы могут индуцировать рост опухоли и развитие онкологических заболеваний посредством повреждения ДНК и индукции мутагенеза, запуска онкогенных сигналов, нарушения барьерной функции, а также нарушения системы иммунного ответа. Истощение микробиоты, развитие дисбиоза и индукция хронического воспалительного состояния являются негативными факторами при развитии онкологических заболеваний. Антиканцерогенное действие микроорганизмов, предположительно, основано на производстве опухолесупрессивных метаболитов, которые функционируют через множество иммунных реакций. Также немаловажными факторами защиты являются поддержание микроорганизмами барьерной функции, конкурентное исключение патогенных бактерий и прямое воздействие на иммунные клетки для предотвращения воспаления. Отмечается присутствие внутриопухолевых микроорганизмов в различных опухолях. На изменение видового и количественного состава микробиоты онкологических больных оказывают влияние питание, прием антибактериальных препаратов, химио-, иммуно- и лучевая терапия. В свою очередь, микробиота может оказывать влияние на проводимое лечение. Проведены многочисленные исследования по изучению влияния микробиоты кишки на эффективность иммунотерапии, в частности при диссеминированной меланоме. Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава микробиоты кишечника и преобладание *Faecalibacterium* или *Bacteroidales*. Доступно несколько терапевтических методов для изменения состава и активности кишечной микробиоты, таких как введение пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков, трансплантация фекальной микробиоты, а также изменение состава микробиоты посредством определенной диеты.

Ключевые слова: микробиота, онкогенез, внутриопухолевые бактерии, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, антибиотикотерапия, сопроводительная терапия, трансплантация фекальной микробиоты.

Агинова Виктория Викторовна, v.aginova@ronc.ru

ROLE OF THE MICROBIOTA IN ONCOGENESIS

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova, N.S. Bagirova, V.V. Aginova, P.V. Kononets

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: v.aginova@ronc.ru

Abstract

Objective. To conduct a systematic analysis of data on the results of studies published in scientific journals on the pro-carcinogenic and anticarcinogenic role of microbiota, as well as on the therapeutic potential of microorganisms in oncogenesis. **Material and Methods.** The articles were searched using the Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, and eLIBRARY databases. More than 150 sources dedicated to the study of the carcinogenic function of the microbiota and the possible influence of its species and quantitative composition on the efficacy and toxicity of antitumor therapy were found. Data from 71 articles were included in the review. **Results.** The relationship between the gut microbiota and cancer is multifactorial and bilateral: pro-carcinogenic on the one hand and anti-carcinogenic on the other hand. Microorganisms can induce tumor growth and cancer development through DNA damage and induction of mutagenesis, trigger oncogenic signals, disruption of barrier function, as well as immune response system disruption. Depletion of microbiota, the development of dysbiosis and induction of chronic inflammatory state are negative factors in the development of cancer. The anticancer effect of microorganisms is presumably based on the production of tumor-suppressive metabolites that function through multiple immune reactions. Maintenance of barrier function, competitive exclusion of pathogenic bacteria, and direct action on immune cells to prevent inflammation are also important protective factors. The presence of intratumor microorganisms in various tumors has been noted. Changes in species and quantitative composition of cancer patients' microbiota are influenced by diet, taking antibacterial drugs, chemo-, immuno- and radiation therapy. In turn, the microbiota can affect the ongoing treatment. Numerous studies on the influence of the gut microbiota on the efficacy of immunotherapy, particularly in disseminated melanoma, have been conducted. It has been suggested that primary resistance to immunotherapy may be related to the abnormal composition of the gut microbiota. The level of gut microflora composition diversity and the number of *Faecalibacterium* or *Bacteroidales* in the fecal microbiota have been suggested to be the predictor of response to anti-PD-1 therapy. To change the composition and activity of the gut microbiota, several therapeutic methods, such as the administration of prebiotics, probiotics, synbiotics, postbiotics, fecal microbiota transplantation, as well as the change in the microbiota composition through a specific diet, are available.

Key words: microbiota, cancerogenesis, intratumoral bacteria, chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy, antimicrobial therapy, supportive therapy, fecal microbiota transplantation.

Введение

По оценкам Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире зарегистрировано 19,3 млн новых случаев и почти 10,0 млн смертельных исходов от онкологических заболеваний. Наибольшее количество новых случаев приходится на рак молочной железы и составляет приблизительно 2,3 млн (11,7 %), за которым следуют рак легких (11,4 %), колоректальный рак (10,0 %), рак простаты (7,3 %) и желудка (5,6 %) [1].

По данным многочисленных исследований, генез развития опухолей более чем в 16 % случаев связан с инфекционными агентами [2, 3]. Широко обсуждается вопрос о проканцерогенной и антиканцерогенной роли микробиоты, а также о терапевтическом потенциале микроорганизмов в онкогенезе [4]. Кроме того, предполагается, что микробиота кишечника модулирует ответ опухоли на иммунотерапию, проводимую с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1). В литературе сообщается о выявленной связи между микробным составом кишки и клиническим ответом на иммунотерапию.

Микроорганизмы не только населяют различные локусы человеческого организма, но и полностью интегрированы в циклы обмена веществ человека [5]. Совершенствование современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов позволило установить факты наличия микробиоты даже в тех органах и системах, которые ранее считались стерильными. Для определения видового состава микроорганизмов в основном используют такие методы метагеномного анализа, как идентификация по гипервариабельному участку маркерного гена 16S рРНК у прокариот и ITS-участков у микроскопических грибов, определение последовательностей

нуклеиновых кислот с применением технологий секвенирования, включая секвенирование следующего поколения (NGS), а также нанопоровое секвенирование «третьего поколения», характеризующееся возможностью прочтений длинных фрагментов ДНК или РНК.

Состав и распространенность микробиоты организма человека

Наиболее многочисленной, отличающейся разнообразным качественным и количественным составом считается микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В зависимости от возраста, стиля жизни, характера питания и генотипа субъекта видовой состав микробиоты может варьировать. По данным Е.Л. Никоновой и соавт. (2019), количественный и качественный состав кишечной микробиоты зависят от отдела ЖКТ. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов незначительно, около 10^4–10^5 клеток на 1 мл содержимого, в состав которых входят лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, энтерококки, дрожжеподобные грибы. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке и до 10^7–10^8 на 1 мл – в подвздошной. Микробиота толстой кишки является самой представительной, составляя 60 % всей микробиоты организма человека, она, преимущественно, представлена анаэробными бактериями, общее количество которых составляет порядка 10^{13}–10^{14} клеток в 1 мл. Несмотря на разнообразие микроорганизмов, в микробиоте кишечника взрослого человека доминируют типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes* при значительно более низкой доле *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [6–8].

Недавние исследования показывают, что в различных опухолях обнаружены внутриопухолевые микроорганизмы, т.е. микробиота опухолевой ткани, которая может оказывать влияние на развитие и течение заболевания. Внутриопухолевые штаммы выделены из ткани опухоли при раке молочной железы, легких, поджелудочной железы, меланоме, опухолях головного мозга [9]. По данным S. Kalaora et al. (2021), опытным путем подтверждены факты наличия внутриопухолевых бактерий, специфичных для определенного типа опухоли. Выявлено, что каждый тип опухоли имеет свой микробный состав, а при раке молочной железы микробиота опухолевой ткани отличается особенно высоким видовым разнообразием. Разные типы рака различаются по доле опухолей, положительных по бактериальной ДНК, – от 14,3 % при меланоме и до 60 % и более в опухолях молочной железы, поджелудочной железы и костей. Бактериальная ДНК также обнаружена в солидных опухолях, не имеющих прямой связи с внешней средой, таких как рак яичников, мультиформная глиобластома и рак костей. Внутриопухолевые бактерии выявлены как в раковых, так и в иммунных клетках [10]. Кроме того, по сообщениям J. Liu, Y. Zhang (2022), не только бактерии могут формировать состав микробиоты опухолевой ткани, но и другие микроорганизмы, такие как микоплазмы, вирусы, микроскопические грибы [11, 12]. Микоплазменная инфекция распространена при карциноме толстой кишки, раке желудка, пищевода, легких, молочной железы, предстательной железы, яичников, шейки матки, почек, поджелудочной железы и глиоме. Микоплазмы могут индуцировать трансформацию и онкогенность, что увеличивает пролиферацию и миграцию клеток и подавляет апоптоз. Отмечено, что грибы рода *Malassezia spp.* ускоряют развитие онкологического заболевания в опытах на мышиных моделях, а их удаление подавляет рост и прогрессирование опухоли. Представители грибов рода *Candida* продуцируют нитрозамины, которые изменяют пролиферацию клеток, секретируют цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкин IL-18, которые модулируют иммунный ответ и способствуют адгезии опухолевых клеток к эпителиальным клеткам. Вирус папилломы человека (ВПЧ) экспрессирует онкопротеины E6 и E7, которые могут интегрироваться в геном организма человека и запускать амплификацию специфических генов, индуцирующих рак шейки матки [11].

Функции микробиоты

Функции кишечной микробиоты чрезвычайно разнообразны. К ним относятся ферментативная (расщепление белков, жиров, углеводов, деконъюгация желчных кислот и пр.), синтетическая (синтез целого ряда витаминов, гормонов, ферментов, аминокислот, различных противоопухолевых веществ), защитная (синтез бактериоцинов, бактериальный антагонизм, нейтрализация токсических субстратов и др.) и иммунная (прямое и опосредованное участие в механизмах иммунной защиты) функции. Кроме того, микробиота может способствовать онкогенезу или подавлять развитие опухоли с помощью различных молекулярных механизмов. Связь между кишечной микробиотой и раком является многофакторной и двусторонней: проканцерогенной в одних случаях и антиканцерогенной в других. Связанные с онкологическим заболеванием изменения в составе микробиоты могут как возникать в результате заболевания, так и изначально быть индукторами развития опухоли за счет своей проканцерогенной направленности. В ряде случаев изменения в составе микробиоты способствуют прогрессированию заболевания [13].

Канцерогенная функция микробиоты

Определение возможных причин возникновения рака, установление взаимосвязи между микробиотой и развитием онкологических забо-

леваний, выявление терапевтического потенциала микробиоты в лечении рака являются одними из приоритетных задач научных исследований врачей и ученых в онкологии. Считается, что микробиота может оказывать как прямое, посредством выработки токсичных или канцерогенных метаболитов, так и косвенное влияние на развитие рака за счет индукции воспаления или иммуносупрессии. В то же время микробиота может повышать противоопухолевый иммунитет за счет стимуляции селективной активации Т-клеток [14]. Немаловажным для понимания роли микробиоты в онкогенезе является факт разнообразия ее количественного и качественного состава, включая α-разноообразие (видовое разнообразие микроорганизмов в конкретном локусе) и β-разнообразие (индекс видового разнообразия между микроорганизмами различных мест обитания). Доказано, что истощение микробиоты и развитие дисбиоза являются негативными факторами при развитии онкологических заболеваний.

Механизмы инициации онкогенеза

M.-H. Lee [15] выделил три основных механизма, с помощью которых микроорганизмы могут инициировать рост и развитие онкологических заболеваний, а именно, повреждение ДНК и индукция мутагенеза, запуск онкогенных сигналов, а также нарушение системы иммунного ответа. Например, колибактин, который продуцируют кишечные палочки (*E. coli*), имеющие островки патогенности pks (polyketide synthase) в геноме, токсины *Bacteroides fragilis*, супероксид и перекись водорода, вырабатываемые *Enterococcus faecalis*, могут вызывать прямое разрушение молекулы ДНК или ее повреждение [16].

Метаболиты, производимые микроорганизмами, могут обладать генотоксической активностью и оказывать непосредственное влияние на развитие заболевания. Согласно сообщениям J. Liu, Y. Zhang (2022), некоторые бактерии способствуют активации механизма регуляции и поддержания гомеостаза сигнального пути Wnt/β-catenin, контролирующего пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток. β-катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток и участвует в механизмах метастазирования опухолей, усиливая способность клеток к миграции и инвазии [11, 17]. Так, например, *H. pylori* продуцируют белок ассоциированного с цитотоксином гена A (CagA). Механически CagA может проникать в цитоплазму клеток-хозяев и индуцировать рак желудка, активируя проявление провоспалительного эффекта белка β-катенина. *Fusobacterium nucleatum* секретирует адгезин A (FadA), который оказывает влияние на гликопротеин фибронектин, участвующий в осуществлении защитных реакций организма, вызывая аберрантную экспрессию β-катенина и инициацию канцерогенеза. Сходным образом энтеротоксигенные *B. fragilis* продуцируют токсин Bft (*B. fragilis* toxin), который стимулирует расщепление E-кадгерина и активирует β-катенин, нарушая межклеточные соединения и индуцируя передачу сигналов β-катенина с помощью металлопротеиназных токсинов [18].

Многочисленные исследования [19–24] проведены для объяснения механизма нарушения системы иммунного ответа при онкологических заболеваниях и его связи с микробиотой. Отмечено, что 50 % метаболитов в плазме человека имеют микробное происхождение. В результате жизнедеятельности микроорганизмов образуются короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, триптофан, инозин, ниацин, витамины группы B и прочие метаболиты, которые задействованы в регуляции реакций иммунной системы. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в поддержании барьерной функции кишечника, в секреции серотонина и некоторых гормонов, в стимуляции роста клеток иммунной системы T-reg и пр. Инозин может повышать эффективность иммунотерапии, а ниацин ингибировать некоторые виды рака толстой кишки [15]. Кроме того, полученные из микробиоты лиганды Toll-подобных и нуклеотидсвязывающих доменов олигомеризации (TLR) могут воздействовать на локальные клетки кишечника, а также проникать за пределы слизистой оболочки в систему кровообращения, воздействуя на иммунные клетки [20]. Продуцируемый бактериями триптофан оказывает влияние на выработку γ-интерферона (IFN-γ), ключевого цитокина, регулирующего весь комплекс реакций иммунного ответа. M. Schirmer et al. (2016) сообщают о том, что микробные метаболиты ослабляют действие γ-интерферона при ответной реакции на воспаление [25].

Вместе с тем, различные бактериальные метаболиты могут воздействовать на локальные дендритные клетки, которые, в свою очередь, активируют преобразование наивных (не имевших контакта с антигеном) Т-клеток в регуляторные лимфоциты (T-reg) или клетки Т-хелперы (Th), в частности Th17. Например, T-reg может секретировать интерлейкин IL-10 для регуляции местных противовоспалительных цитокинов. Клетки Th17 продуцируют интерлейкин IL-17 для увеличения опосредованной клетками Панета продукции противомикробных пептидов [19]. Необходимо отметить, что M. Bellone et al. (2020) определяют Th17 как связующий фактор между микробиотой и такими заболеваниями, как рак молочной железы, рак яичников, меланома и др. [26]. Кроме того, сообщается, что в результате жизнедеятельности микробиоты возможны нарушение барьерной функции и активация воспаления посредством воздействия бактериальных эндотоксинов. Также может происходить гиперактивация иммунной

системы через провоспалительные цитокины (например, интерлейкин 6 (IL-6)) [27].

Антиканцерогенная функция микробиоты

P. Aadra et al. (2017) сообщают о механизмах антиканцерогенного действия микробиоты. Предположительно, они основаны на производстве опухолесупрессивных метаболитов, таких как бутират, которые функционируют через множество иммунных реакций. Немаловажными факторами защиты являются осуществляемые микробиотой поддержание барьерной функции, прямое воздействие на иммунные клетки для предотвращения воспаления путем изменения подмножеств иммунных клеток (например, способности бутирата индуцировать регуляторные Т-клетки), ослабления реакции иммунных клеток с помощью иммуносупрессивных цитокинов (например, IL-10) и конкурентного исключения патогенных бактерий [27] .

Модулирующие эффекты кишечной микробиоты в противоопухолевой терапии

Как известно, состав микробиоты человека, а, следовательно, и ее функциональность зависят от большого количества факторов, что существенно для пациентов, получающих противоопухолевую терапию. На видовой состав микробиоты онкологических больных воздействуют питание, прием антибактериальных препаратов, химио-, иммуно- и лучевая терапия. В свою очередь, микробиота оказывает влияние на проводимое лечение, в частности, может потенцировать противоопухолевый эффект.

Химиотерапия. Выявлено двунаправленное взаимодействие между кишечной микробиотой и цитотоксическими препаратами. Общее влияние химиотерапии отмечено в изменении качественного и количественного состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза, что приводит к активации воспалительных процессов и нарушению барьерной функции, делая организм пациента более уязвимым для патогенов. Химиотерапия вызывает серьезный композиционный и функциональный дисбаланс в микробиоте кишечника [28].

С другой стороны, подтвержденные данные указывают на роль микробиоты в фармакокинетике лекарственных препаратов. Отмечается, что метаболиты, вырабатываемые микробиотой, могут способствовать противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов. Кроме того, определенные виды бактерий (в частности, *Lactobacillus johnsonii* и *Enterococcus hirae*) могут играть незаменимую роль в противоопухолевой химиотерапии, регулируя иммунный ответ [27]. Также установлено, что *Fusobacterium nucleatum* (часто выделяемый при колоректальном раке) способен индуцировать химиорезистентность [29].

Иммунотерапия. Влияние кишечной микробиоты на иммунную систему может быть локальным и системным, за счет активации иммунных сигналов или индукции дифференцировки клеток иммунной системы. Продемонстрировано, что состав кишечной микробиоты может влиять на реакцию некоторых иммунотерапевтических средств, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек. Результаты исследований показали, что активность анти-CTLA связана с Bacteroides, в то время как эффект анти-PD-L1 зависит от Bifidobacterium [30]. В 2019 г. было показано, что 11 штаммов бактерий (*Parabacteroides spp., Alistipes senegalensis, Bacteroides spp., Eubacterium limosum*, бактерии семейства *Ruminococcaceae, Phascolarctobacterium faecium* и *Fusobacterium ulfans*), выделяемых в кишечнике человека, обладают способностью воздействовать на ингибиторы иммунных контрольных точек, индуцируя IFN-γ^+ $CD8^+$ Т-клетки [31].

С другой стороны, иммунотерапия может, в свою очередь, изменить состав микробиоты кишечника. Лечение анти-CTLA-4 способно вызывать снижение количества *Bacteroidales* и *Burkholderiales* и увеличение количества *Clostridiales*, в то время как количество *Bacteroides fragilis* остается относительно неизменным [32, 33]. Аналогичным образом в исследовании с использованием анти-PD-1 для лечения меланомы количество различных штаммов кишечной микробиоты изменялось после терапии: у ответивших на лечение пациентов увеличивалось выделение *Clostridiales*/*Ruminococcaceae*, а у неответивших – увеличилась частота выделения *Bacteroidales* [19]. Другие методы иммунотерапии, такие как аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло-ТГСК), также приводят к изменению количества энтерококков, стрептококков и протеобактерий [34–36].

Высказано предположение, что общие конечные продукты метаболизма различных микробных сообществ могут формировать иммунный ответ у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек посредством воздействия на гомеостаз Т-клеток или посредством других, еще не открытых механизмов. Эти продукты метаболизма также могут быть потенциальной терапевтической мишенью для модулирования иммунного ответа. Существует мнение, что концентрации короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях могут быть потенциальным биомаркером для выявления пациентов с солидными опухолями, которым может помочь лечение ингибиторами запрограммированной гибели клеток 1 [37].

Лучевая терапия. Снижение целостности кишечного эпителия в результате лучевой терапии приводит к транслокации микробиоты в мезентериальные лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит повышение количества липополисахарида (ЛПС), продуцируемого микробиотой [38]. Развитие мукозита как осложнения лучевой терапии ставит под угрозу противоопухолевое лечение и прогноз пациента [39]. Также имеются сведения

о возможном влиянии кишечной микробиоты на терапевтические эффекты лучевой терапии. Доклиническое исследование показало, что присутствие кишечной микробиоты ответственно за повышенную радиочувствительность эндотелия кишечника [40]. Дальнейшие исследования перспективны для обнаружения механизмов и потенциальной терапевтической модуляции кишечной микробиоты на эффекты ионизирующего излучения [41].

Антибиотикотерапия. Прием антибактериальных препаратов является одним из основных факторов в нарушении состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза. Сообщается, что дисбиоз, вызванный антибиотиками, связан со снижением активности и эффективности противоопухолевой терапии, а также с увеличением токсичности лечения [42]. Однако данные литературы противоречивы относительно действия антибактериальных препаратов при лечении рака. Существуют высказывания о том, что антибиотики могут снизить риск развития рака. Известно, что *Fusobacterium nucleatum* является одним из наиболее распространенных видов бактерий в тканях колоректального рака. S. Bullman et al. (2017) сообщают, что бактерии рода *Fusobacterium* преимущественно связаны с раковыми клетками в метастатических поражениях [43]. Обнаружено, что мышиные ксенотрансплантаты первичных колоректальных аденокарцином человека сохраняют жизнеспособные фузобактерии и связанную с ними микробиоту при последовательных пассажах. Лечение мышей с ксенотрансплантатом рака толстой кишки антибиотиком метронидазолом снижало нагрузку *Fusobacterium*, пролиферацию раковых клеток и общий рост опухоли. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения антимикробных вмешательств в качестве потенциального лечения колоректального рака, ассоциированного с *Fusobacterium* [44]. J. Kim et al. (2021) сообщают, что проведено несколько исследований истощения микробиоты кишечника с помощью перорального введения антибиотиков при различных моделях опухолей на животных [45]. В одном исследовании непрерывное введение коктейля антибиотиков широкого спектра действия, состоящего из ванкомицина, неомицина, метронидазола, ампициллина и амфотерицина B, уменьшало рост опухоли в моделях рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и меланомы. Предполагается, что данный эффект связан с увеличением продукции гамма-интерферона (IFN-γ) и интерлейкинов IL17a и IL-10 в Т-клетках [46]. Истощенная ванкомицином кишечная микробиота не только влияет на противоопухолевый иммунный ответ, но и повышает противоопухолевую активность лучевой терапии [47]. В статье N. Pflug et al. (2016) высказано предположение, что антибиотики, обладающие выраженной активностью против грамположительных микроорганизмов, отрицательно влияют на цитотоксичность циклофосфамида и цисплатина [48]. Однако большинство авторов утверждают, что вызванное антибиотиками истощение кишечной микробиоты и дисбиоз увеличивают рост и прогрессирование опухоли [49].

Питание. Известно, что питание влияет на состав микробиоты кишечника. Кишечная микробиота может формироваться диетическими факторами, что приводит к обогащению полезных штаммов микробиоты и выработке короткоцепочечных жирных кислот. Как правило, короткоцепочечные жирные кислоты обладают противовоспалительным и противоопухолевым действием, но есть и исключения. Например, бутират обладает эффектом подавления опухоли [50], в то время как ацетат является метаболитом, который является потенциально онкогенным [51].

C.N. Spencer et al. (2021) обнаружили, что кишечные бактерии модулируют ответ на лечение блокадой иммунных контрольных точек, но отметили, что влияние диеты и добавок на это взаимодействие изучено недостаточно. Пациенты с меланомой, сообщающие о высоком потреблении клетчатки (пребиотиков), лучше реагировали на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек по сравнению с больными, имевшими диету с низким содержанием клетчатки [52]. Благодаря безопасности и общедоступности диета может стать многообещающим клиническим фактором для модуляции кишечной микробиоты с целью улучшения прогноза лечения [51].

Терапевтический эффект микробиоты при иммунотерапии

Особый интерес представляют исследования взаимосвязи качественного, количественного состава микробиоты кишечника при меланоме с наличием ответной реакции организма больного при применении иммуноонкологических препаратов (ИОП). Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Так, A. Sivan et al. (2015) смоделировали влияние комменсальной микробиоты на спонтанные противоопухолевые иммунные ответы и на терапию против PD-1/PD-L1 путем изучения роста опухолей меланомы B16.SIY на генетически однородных линиях мышей. Исследователи пришли к выводу, что компонентами фекального материала, которые усиливают действие иммуноонкологических препаратов, являются анаэробные бактерии *Bifidobacterium spp*, в частности *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium teenis* [53].

V. Matson et al. (2018) изучили образцы фекалий пациентов (n=42) с метастатической меланомой, полученные до введения анти-PD-1 терапии, и обнаружили, что *B. longum*, *Collinsella aerofaciens*

и *Enterococcus faecium* были более многочисленны в стуле пациентов, которые ответили на лечение ИОП [54]. A.E. Frankel et al. (2017) оценили влияние микробиоты кишечника человека и ее метаболитов на реакцию ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у 39 пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом, ниволумабом, ипилимумабом в сочетании с ниволумабом или пембролизумабом. Микробиота кишечника пациентов, ответивших на все виды иммунотерапии, включала большое количество бактерий *Bacteroides caccae*. Среди тех, чьи опухоли реагировали на ипилимумаб + ниволумаб, микробиота кишечника была обогащена *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Holdemania filiformis*. У пациентов, ответивших на лечение пембролизумабом, в составе микробиоты выявлены Dorea formicogenerans [55].

V. Gopalakrishnan et al. (2018) исследовали микробиом кишечника 112 пациентов с меланомой, проходящих лечение анти-PD-1. У пациентов, у которых опухоли ответили на лечение, было обнаружено обилие бактерий *Clostridiale/Ruminococcaceae/Faecalibacterium*, в то время как у пациентов, не ответивших на иммунотерапию, выявлены *Bacteroidales/Bacteroides thetaiotaomicron/Escherichia coli/Anaerotruncus* [19].

B. Routy et al. (2017) изучили данные пациентов (n=140) с распространенным немелкоклеточным раком легкого, с почечно-клеточным (n=67) и уротелиальным раком (n=42). У 69 пациентов, принимавших антибиотики до или вскоре после начала анти-PD-1 терапии, были более короткая выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Авторы отметили, что микробиота кишечника пациентов, которые ответили на анти-PD-1 терапию, была обогащена *Akkermansia muciniphila* [56]. Кроме того, D.J. Pinato et al. (2019) показали в проспективном исследовании, что предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия была связана с худшим ответом на лечение ИОП у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой и другими типами опухолей [57].

N. Chaput et al. (2017) сообщили о проведенных исследованиях для выявления роли бактериальных таксонов на безрецидивную выживаемость после иммунотерапии у больных меланомой. Пациенты с высокой численностью *Faecalibacterium* имели значительно более длительную безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами с низкой численностью (p=0,03). У пациентов с высокой численностью *Bacteroidales* безрецидивная выживаемость была короче по сравнению с пациентами с низкой численностью (p=0,05) [58].

Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава микробиоты кишечника и обилие *Faecalibacterium* или *Bacteroidales* в фекальной микробиоте. Обобщенные данные экспериментов, свидетельствующие о влиянии микробиоты на ответ при применении иммуноонкологических препаратов, представлены в таблице.

Более того, M. Robinson et al. [60] в 2021 г. заявили, что выявлена стабильная бактериальная сигнатура, определенный состав которой позволяет с точностью до 93 % получить в ходе лечения ответ пациента на иммунотерапию. Сообщается, что консорциум, состоящий из этих видов бактерий, обладает высокой противоопухолевой эффективностью, которая была проверена на чистой, сингенной линии мышей. Это позволяет предположить, что наличие в кишечнике данных видов бактерий является предиктором ответа пациентов на иммунотерапию и подтверждает большой терапевтический потенциал данной бактериальной сигнатуры для использования в сочетании с иммунотерапией.

S. Kalaora et al. (2021) приводят данные исследований о влиянии внутриопухолевых бактерий на иммунный ответ больных меланомой при применении ИОП. При секвенировании гена 16S рРНК 17 образцов меланомы, полученных от 9 пациентов, идентифицирован 41 вид бактерий. Изучение микробного филогенетического дерева выявило большое сходство в составе бактерий, обнаруженных в различных метастазах от одного и того же пациента и среди образцов от разных пациентов, что указывает на существование видов бактерий, общих для меланомы [10].

D. Nejman et al. (2020) провели исследования с целью установления корреляции внутриопухолевой микробной ассоциации с ответом на иммунотерапию, где сравнили микробный состав опухоли у пациентов с диагнозом метастатическая меланома, которые ответили на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек (n=29), с пациентами, которые не ответили на аналогичное лечение (n=48). Значительной разницы в составе бактерий у ответивших и не ответивших на иммунотерапию пациентов выявлено не было, однако обнаружено, что в опухолях ответивших на лечение пациентов определены бактериальные таксоны, содержащие большое количество бактерий рода *Clostridium*, тогда как *Gardnerella vaginalis* были более многочисленны в опухолях неответивших [9].

B. Peters et al. (2019) была выявлена связь между общим разнообразием состава микробиоты кишечника и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) больных меланомой, получавших иммуноонкологические препараты. Отмечено, что высокое разнообразие микробиоты кишечника связано с более длительной ВБП. Кроме того, определены микробные таксоны и функциональные метаболические пути, которые способствуют увеличению сроков безрецидивной выживаемости. В частности, роды *Faecalibacterium* и *Parabacteroides*,

вид *Faecalibacterium prausnitzii* связаны с более длительной выживаемостью без прогрессирования, тогда как роды *Bacteroides* и *Bilophila*, виды *Bacteroides ovatus*, *Blautia producta* и *Ruminococcus gnavus* связаны с более короткой ВБП. При метатранскриптомном секвенировании получены данные, позволяющие оценить метагеномные функции бактерий, связанных с выживаемостью без прогрессирования, которые коррелировали с метатранскриптомной экспрессией. В целом, показаны механизмы влияния бактериальных модуляторов ответа на иммунотерапию, включающие биосинтез аминокислот (в частности, L-изолейцина) при более продолжительной ВБП и пути деградации сахара (L-рамнозы), биосинтез гуанозиновых нуклеотидов и витаминов группы B, снижающие сроки безрецидивной выживаемости [61]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что из-за критической взаимосвязи между микробиотой и иммунной регуляцией модулирование микробиоты кишечника может влиять на ответ при иммунотерапии [19] .

Использование потенциала микробиоты в сопроводительной терапии онкологических пациентов

Динамический характер микробиоты делает ее привлекательной мишенью для терапевтической коррекции при ряде состояний, поскольку введение или уничтожение определенных микроорганизмов может существенно изменить как местный, так и системный иммунитет [51]. Кишечную микробиоту можно рассматривать как вариант адъювантной терапии при лечении различных видов рака или как маркер для прогнозирования ответа на лечение [45]. Доступно несколько терапевтических методов для изменения состава и активности кишечной микробиоты, таких как введение пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

Предоперационное введение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков эффективно ослабляет послеоперационную инфекцию, уменьшая воспаление, заболеваемость и длительность госпитализации. Это достигается за счет модулирования состава микробиоты и улучшения кишечного барьера [62–65]. Появляются данные, свидетельствующие о том, что введение определенных штаммов бактерий, таких как *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacteriales*, связано с лучшей противоопухолевой эффективностью. Клинические испытания показывают, что применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, у онкологических пациентов эффективно снижало экспрессию многих провоспалительных цитокинов [66].

Кроме того, доказано, что использование пробиотических стратегий питания эффективно против побочных эффектов, вызванных лучевой терапией, за счет усиления иммунного ответа, включая введение пробиотика Bifico и других против вызванного химиолучевой терапией орального мукозита [39]. А.Д. Веснина и соавт. (2021) опубликовали сообщение о получении пробиотического консорциума, состоящего из бактерий, выделенных из ЖКТ здорового человека, с дальнейшей перспективой его применения в противоопухолевой терапии в виде биологически активной добавки (БАД) в специализированных продуктах питания. Результатами исследования является формирование консорциумов из выделенных и идентифицированных бактерий: № 1 – *B. bifidum*, *B. breve*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*; № 2 – B. bifidum, B. breve, *L. plantarum*, *L. fermentum*; № 3 – *B. breve*, *L. fermentum*, *S. salivarius*; № 4 – *B. breve, L. fermentum*, *S. thermophiles*, проявляющих пробиотические свойства. Выделенные штаммы, как и консорциумы на их основе, обладали антимикробной, антиоксидантной активностью, проявляли противоопухолевое действие, устойчивость к антибиотикам, желчи и кислой среде, благодаря чему их можно использовать в качестве пробиотических средств в виде БАД и специализированных молочнокислых продуктов для профилактики канцерогенеза [67].

Интересным и перспективным методом модуляции видового состава микроорганизмов является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Первые сведения о ее применении появились в IV веке н.э. в Китае. В настоящее время первоначально трансплантацию фекальной микробиоты рассматривали в контексте лечения *Clostridium difficile*-ассоциированных инфекций, и лишь в 2012 г. были опубликованы данные об успешном лечении *Clostridium difficile*-инфекции у пациента с острым лимфобластным лейкозом посредством трансплантации фекальной микробиоты [68].

L. Derosa et al. [69] представили сведения о подтверждении концепции, что трансплантация фекальной микробиоты приносит клиническую пользу пациентам с метастатической меланомой, в первую очередь резистентным к блокаде иммунных контрольных точек. В 2021 г. сообщено о первых клинических испытаниях ТФМ на людях и о существующих убедительных доказательствах способности фекальной микробиоты влиять на иммунотерапевтический ответ у онкологических больных. Девять различных доноров с диагнозом метастатическая меланома в период частичной или полной ремиссии сдали свой стул для трансплантации фекальной микробиоты 26 пациентам с диссеминированной меланомой, резистентной к блокаде PD-1. Фекальный продукт разных доноров успешно прижился у реципиентов и перепрограммировал местные иммунные реакции. Было восстановлено иммунное наблюдение за опухолью, отмечены изменения метаболического, иммунного и воспалительного тонуса у девяти пациентов. ТФМ может усиливать противоопухолевые эффекты, может восстанавливать нарушенный облуче-

Обобщенные данные экспериментов, свидетельствующие о влиянии кишечной микробиоты на ответ при применении иммуноонкологичсеких препаратов [59]

Summary of experiments providing evidence of microbiota's influence on immunooncology drug response [59]

Бактерии/Bacteria	Модель/ Model	Методы/Methods	Главные находки/Main findings
Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium Teenis	Мышь/ Mouse	Трансплантация кала, анализ микробной ДНК, введение бактерий, сортировка клеток, профилирование экспрессии генов/ Fecal transplantation, microbial DNA analysis, bacterial administration, cell sorting, gene expression profiling	Некоторые виды *Bifidobacterium* повышали эффективность анти-PD-L1-терапии *in vivo*/ Some *Bifidobacterium* species enhanced the efficacy of anti-PD-L1 therapy *in vivo*.
Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides thetaiotaomicron, Holdemania filiformis, Dorea formicogenerans	Человек/ Human	Метагеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), метаболомное профилирование кишечника/ Metagenomic shotgun sequencing, gut metabolomic profiling	Пациенты с меланомой, которые ответили на *ниволумаб* (антитело к PD-1), были обогащены *F. prausnitzii, B. thetaiotaomicron* и *H. filiformis*/ Melanoma patients who responded to nivolumab (PD-1 antibody) were enriched with F. prausnitzii, *B. Thetaiotaomicron and H. filiformis.*
Clostridiales	Человек/ Human	16S секвенирование генов рРНК, полногеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов, профилирование экспрессии генов/ 16S rRNA gene sequencing, whole genome shotgun sequencing, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay, gene expression profiling	Пациенты с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, имели более высокое разнообразие бактерий и более высокую численность *Clostridiales*/ Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher diversity of bacteria and a higher abundance of *Clostridiales*
Ruminococcaceae	Мышь, человек/ Mouse, human	16S секвенирование генов рРНК, шотган секвенирование (shotgun sequencing), иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов, профилирование экспрессии генов, трансплантация фекальной микробиоты/ 16 S rRNA gene sequencing, whole genome shotgun sequencing, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay, gene expression profiling, fecal microbiota transplantation	Пациенты с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, имели более высокое разнообразие бактерий и более высокую численность *Ruminococcaceae.* У безмикробных мышей, которым трансплантировали образцы стула пациентов, которые ответили на терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1, значительно уменьшился рост опухоли и улучшился ответ на терапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 в сочетании с более высокой плотностью CD8+ Т-клеток в опухоли/ Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher diversity of bacteria and a higher abundance of *Ruminococcaceae.* Germ-free mice transplanted with stool samples from patients who had responded to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy had significantly reduced tumor growth and improved responses to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy coupled with higher density of CD8+T cells in tumor.

Окончание таблицы/End of Table

Akkermansia muciniphila	Мышь, человек/ Mouse, human	Метагеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), трансплантация фекальной микробиоты, иммуногистохимия, проточная цитометрия, анализ цитокинов/Metagenomic shotgun sequencing, fecal microbiota transplantation, immunohistochemistry, flow cytometry, cytokines assay	У 27 % онкологических больных, принимавших антибиотики до или вскоре после начала блокады PD-1, была более короткая выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Бактерии *A. muciniphila* были обнаружены у тех пациентов, которые ответили на терапию анти-PD-1. *A. muciniphila* сама по себе была способна восстановить противоопухолевый эффект блокады PD-1, ингибируемой антибиотиками/ 27 % of cancer patients who took antibiotics before or soon after starting the PD-1 blockade therapy had shorter progression-free survival and overall survival. *A. muciniphila* was found enriched in those patients who responded to anti-PD-1 therapy. *A. muciniphila* alone was able to restore the antitumor effects of PD-1 blockade that was inhibited by antibiotics
B. longum, Collinsella aerofaciens, Enterococcus faecium	Мышь, человек/ Mouse, human	16S секвенирование гена рРНК, метагеномное шотган секвенирование (shotgun sequencing), видоспецифичная количественная ПЦР, иммуногистохимия, фекальная трансплантация/ 16 S rRNA gene sequencing, metagenomic shotgun sequencing, species-specific quantitative PCR, immunohistochemistry, fecal transplantation	У пациентов с меланомой, которые ответили на анти-PD-1 терапию, было больше *B.longum, C. aerofaciens* и *E. faecium.* Предполагается, что трансплантация фекальной микробиоты от ответивших пациентов может повлиять на усиление контроля над опухолью, Т-клеточного ответа и повышение эффективности анти-PD-L1-терапии/ Melanoma patients who responded to anti-PD-1 therapy had a higher abundance of *B.longum, C.aerofaciens, and E. faecium.* Germ-free mice transplanted with fecal material from responding patients could lead to improved tumor control, augmented T-cell responses, and greater efficacy of anti-PD-L1 therapy

нием состав микробиоты кишечника, улучшать функцию желудочно-кишечного тракта и целостность эпителия без ускорения роста опухоли, что предполагает защитную роль и снижение побочных эффектов, связанных с лучевой терапией [70, 71]. На текущем этапе использование метода ТФМ ограничено методологией, потенциальными побочными эффектами, недостаточными клиническими данными и этическими проблемами. В научной литературе сообщается о наличии нежелательных побочных явлений при трансплантации кишечной микробиоты, включая инфекцию, аспирацию и смертельный исход.

Заключение

За сравнительно небольшой период современных исследований микробиоты выявлено, что качественный и количественный состав микроорганизмов человека оказывает влияние на возникновение онкологического заболевания и его развитие. Доказано существование микробиоты не только в локусах человеческого организма, которые ранее признавались стерильными, но и внутри опухолевой ткани. Определено, что микробиота кишки оказывает функциональное влияние как в пределах желудочно-кишечного тракта, так и в различных отдаленных участках организма человека. Сформированы представления о бактериальных консорциумах, которые могут указывать на возможность наличия онкологического заболевания, определены ассоциации микроорганизмов, являющиеся предикторами ответа проводимой иммунотерапии, что предполагает их использование в качестве биологических маркеров эффективности лечения. Открыта взаимосвязь между разнообразием видового состава микроорганизмов и результатами лечения при различных видах противоопухолевой терапии. Подчеркнута роль микробиологических (пробиотических, пребиотических, симбиотических и постбиотических) препаратов в сопроводительной терапии с целью улучшении прогноза лечения. Активно изучаются возможности трансплантации фекальной микробиоты в отношении онкологических больных. Совершенствуются молекулярно-генетические методы изучения состава и функций микробиоты, что определяет дальнейшие перспективы в инновационных разработках в области медицины, в частности онкологической направленности. Однако большинство вопросов о механизмах влияния микробиоты на онкогенез остаются открытыми. Пока не ясно, какой видовой состав микробиоты при различных формах рака необходим для стимуляции иммунного ответа при противоопухолевом лечении. Результаты исследований, полученные на мышиных моделях, нуждаются в клинических испытаниях. Несомненно, требуются дальнейшие разнонаправленные и многофакторные исследования в определении возможностей эффективного использования микробиоты в онкологической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

2. *de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M.* Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012; 13(6): 607–15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.

3. *Хланта Д.А., Генс Г.П.* Взаимодействие вируса Эпштейна–Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 59–64. [*Hlanta D.A., Gens G.P.* Interaction of Epstein–Barr virus and human papillomavirus in cervical carcinogenesis. Prevention opportunities. Doctor.ru. 2022; 21(1): 59–64. (in Russian)]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64.

4. *Tsilimigras M.C., Fodor A., Jobin C.* Carcinogenesis and therapeutics: the microbiota perspective. Nat Microbiol. 2017; 2. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.8.

5. *Багирова Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В.* Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли 2018; 8(3s1): 56–69. [*Bagirova N. S., Petukhov I. N., Dmitriev N. V., Grigorievskaya Z. V.* Microbiome and cancer: is there a connection? Literatuъre review. Malignant Tumors. 2018; 8(3s1): 56–69. (in Russian)].

6. *Микробиота.* Под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой. М., 2019. 256 с. [*Microbiota.* Ed. by E.L. Nikonov, E.N. Popova. Moscow, 2019. 256 p. (in Russian)].

7. *Сухина М.А., Лягина И.А., Сафин А.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н.* Роль кишечной микробиоты в колоректальном канцерогенезе (обзор литературы). Колопроктология. 2021; 20(1): 68–76. [*Sukhina M.A., Lyagina I.A., Safin A.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N.* Role of intestinal microbiota in colorectal carcinogenesis (review). Coloproctology. 2021; 20(1): 68–76. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-68-76.

8. *Карасев И.А., Малихова О.А., Давыдкина Т.С.* Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных. Злокачественные опухоли. 2020; 3s1: 60–62. [*Karasev I.A., Malikhova O.A., Davydkina T.S.* The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. Review of literature data. Malignant Tumors. 2020; 3s1: 60–62. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-60-62.

9. *Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y., Geller L.T., Rotter-Maskowitz A., Weiser R., Mallel G., Gigi E., Meltser A., Douglas G.M., Kamer I., Gopalakrishnan V., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Avnet S., Atlan T., Cooper Z.A., Arora R., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Ologun G., Bussi Y., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Golani O., Perry G., Rokah M., Bahar-Shany K., Rozeman E.A., Blank C.U., Ronai A., Shaoul R., Amit A., Dorfman T., Kremer R., Cohen Z.R., Harnof S., Siegal T., Yehuda-Shnaidman E., Gal-Yam E.N., Shapira H., Baldini N., Langille M.G.I., Ben-Nun A., Kaufman B., Nissan A., Golan T., Dadiani M., Levanon K., Bar J., Yust-Katz S., Barshack I., Peeper D.S., Raz D.J., Segal E., Wargo J.A., Sandbank J., Shental N., Straussman R.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science. 2020; 368(6494): 973–80. doi: 10.1126/science.aay9189.

10. *Kalaora S., Nagler A., Nejman D., Alon M., Barbolin C., Barnea E., Ketelaars S.L.C., Cheng K., Vervier K., Shental N., Bussi Y., Rotkopf R., Levy R., Benedek G., Trabish S., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Geller L.T., Wang K., Greenberg P., Yagel G., Peri A., Fuks G., Bhardwaj N., Reuben A., Hermida L., Johnson S.B., Galloway-Peña J.R., Shropshire W.C., Bernatchez C., Haymaker C., Arora R., Roitman L., Eilam R., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Lotem M., Admon A., Levin Y., Lawley T.D., Adams D.J., Levesque M.P., Besser M.J., Schachter J., Golani O., Segal E., Geva-Zatorsky N., Ruppin E., Kvistborg P., Peterson S.N., Wargo J.A., Straussman R., Samuels Y.* Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. Nature. 2021; 592(7852): 138–43. doi: 10.1038/s41586-021-03368-8.

11. *Liu J., Zhang Y.* Intratumor microbiome in cancer progression: current developments, challenges and future trends. Biomark Res. 2022; 10(1): 37. doi: 10.1186/s40364-022-00381-5.

12. *Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В.* Микобиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(11): 3−8. [*Bagirova N.S., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Tereshchenko I.V.* Mycobiota as part microbiota: features methods of studying at present. Problems of Biological, Medical

and Pharmaceutical Chemistry. 2019; 22(11): 3–8. (in Russian)]. doi: 10.29296/25877313-2019-11-01.

13. *Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J.* The role of the microbiome in cancer development and therapy. CA Cancer J Clin. 2017; 67(4): 326–44. doi:10.3322/caac.21398.

14. *Morkūnas E., Skiecevičienė J., Kupčinskas J.* The impact of modulating the gastrointestinal microbiota in cancer patients. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020; 48–49. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101700.

15. *Lee M.H.* Harness the functions of gut microbiome in tumorigenesis for cancer treatment. Cancer Commun (Lond). 2021; 41(10): 937–67. doi: 10.1002/cac2.12200.

16. *Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D.* The role of microbiota in the development of colorectal cancer. Int J Cancer. 2019; 145(8): 2032–41. doi: 10.1002/ijc.32017.

17. *Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., Рязанцева Н.В., Васильева О.А., Касоян К.Т., Саприна Т.В., Латыпова В.Н., Березкина И.С., Новицкий В.В.* β-Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. Вестник РАМН. 2015; 70(4): 475–83. [*Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Ryazantseva N.V., Vasilyeva O.A., Kasoyan K.T., Saprina T.V., Latypova V.N., Berezkina I.S., Novitsky V.V.* β-Catenin: structure, functions and role in tumor transformation of epithelial cells. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70(4): 475–83. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1415.

18. *Wu S., Rhee K.J., Zhang M., Franco A., Sears C.L.* Bacteroides fragilis toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and gamma-secretase-dependent E-cadherin cleavage. J Cell Sci. 2007; 120(Pt 11): 1944–52. doi: 10.1242/jcs.03455. Erratum in: J Cell Sci. 2007; 120(Pt 20): 3713.

19. *Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A.* The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. Cancer Cell. 2018; 33(4): 570–80. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.

20. *Belkaid Y., Harrison O.J.* Homeostatic Immunity and the Microbiota. Immunity. 2017; 46(4): 562–76. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.

21. *Michaudel C., Sokol H.* The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. Cell Metab. 2020; 32(4): 514–23. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.004.

22. *Schulthess J., Pandey S., Capitani M., Rue-Albrecht K.C., Arnold I., Franchini F., Chomka A., Ilott N.E., Johnston D.G.W., Pires E., McCullagh J., Sansom S.N., Arancibia-Cárcamo C.V., Uhlig H.H., Powrie F.* The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. Immunity. 2019; 50(2): 432–45. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.018.

23. *He Y., Fu L., Li Y., Wang W., Gong M., Zhang J., Dong X., Huang J., Wang Q., Mackay C.R., Fu Y.X., Chen Y., Guo X.* Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+ T cell immunity. Cell Metab. 2021; 33(5): 988–1000. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.002.

24. *Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M., Peng C., Li T., Yin Y.* Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: 13. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013.

25. *Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Ter Horst R., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L.A.B., Zhernakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier R.J.* Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. Cell. 2016; 167(4): 1125–36. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020. Erratum in: Cell. 2016; 167(7): 1897. Erratum in: Cell. 2016; 167(7): 1897.

26. *Bellone M., Brevi A., Huber S.* Microbiota-Propelled T Helper 17 Cells in Inflammatory Diseases and Cancer. Microbiol Mol Biol Rev. 2020; 84(2). doi: 10.1128/MMBR.00064-19.

27. *Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J.* The role of the microbiome in cancer development and therapy. CA Cancer J Clin. 2017; 67(4): 326–44. doi: 10.3322/caac.21398.

28. *Deleemans J.M., Chleilat F., Reimer R.A., Henning J.W., Baydoun M., Piedalue K.A., McLennan A., Carlson L.E.* The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult Cancer survivors; study protocol. BMC Cancer. 2019; 19(1): 1243. doi: 10.1186/s12885-019-6473-8.

29. *Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y.* Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. Cell. 2017; 170(3): 548–63. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.

30. *Longhi G., van Sinderen D., Ventura M., Turroni F.* Microbiota and Cancer: The Emerging Beneficial Role of Bifidobacteria in Cancer Immunotherapy. Front Microbiol. 2020; 11. doi: 10.3389/fmicb.2020.575072.

31. *Khan M.A.W., Ologun G., Arora R., McQuade J.L., Wargo J.A.* Gut Microbiome Modulates Response to Cancer Immunotherapy. Dig Dis Sci. 2020; 65(3): 885–96. doi: 10.1007/s10620-020-06111-x.

32. *Vétizou M., Pitt J.M., Daillère R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., Rusakiewicz S., Routy B., Roberti M.P., Duong C.P., Poirier-Colame V., Roux A., Becharef S., Formenti S., Golden E., Cording S., Eberl G., Schlitzer A., Ginhoux F., Mani S., Yamazaki T., Jacquelot N., Enot D.P., Bérard M., Nigou J., Opolon P., Eggermont A., Woerther P.L., Chachaty E., Chaput N., Robert C., Mateus C., Kroemer G., Raoult D., Boneca I.G., Carbonnel F., Chamaillard M., Zitvogel L.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015; 350(6264): 1079–84. doi: 10.1126/science.aad1329.

33. *Roy S., Trinchieri G.* Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2017; 17(5): 271–85. doi: 10.1038/nrc.2017.13.

34. *Rashidi A., Kaiser T., Graiziger C., Holtan S.G., Rehman T.U., Weisdorf D.J., Dunny G.M., Khoruts A., Staley C.* Gut dysbiosis during antileukemia chemotherapy versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2020; 126(7): 1434–47. doi: 10.1002/cncr.32641.

35. *Buchta Rosean C., Feng T.Y., Azar F.N., Rutkowski M.R.* Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. Adv Cancer Res. 2019; 143: 255–94. doi: 10.1016/bs.acr.2019.03.005.

36. *Nguyen C.L., Docampo M.D., van den Brink M.R., Markey K.A.* The role of the intestinal microbiota in allogeneic HCT: clinical associations and preclinical mechanisms. Curr Opin Genet Dev. 2021; 66: 25–35. doi: 10.1016/j.gde.2020.11.007.

37. *Nomura M., Nagatomo R., Doi K., Shimizu J., Baba K., Saito T., Matsumoto S., Inoue K., Muto M.* Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors. JAMA Netw Open. 2020; 3(4). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2895.

38. *Nelson M.H., Diven M.A., Huff L.W., Paulos C.M.* Harnessing the Microbiome to Enhance Cancer Immunotherapy. J Immunol Res. 2015. doi: 10.1155/2015/368736.

39. *Jiang C., Wang H., Xia C., Dong Q., Chen E., Qiu Y., Su Y., Xie H., Zeng L., Kuang J., Ao F., Gong X., Li J., Chen T.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2019; 125(7): 1081–90. doi: 10.1002/cncr.31907.

40. *Bartsch B., Then C.K., Harriss E., Kartsonaki C., Kiltie A.E.* The role of dietary supplements, including biotics, glutamine, polyunsaturated fatty acids and polyphenols, in reducing gastrointestinal side effects in patients undergoing pelvic radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2021; 29: 11–19. doi: 10.1016/j.ctro.2021.04.006.

41. *Li W., Deng X., Chen T.* Exploring the Modulatory Effects of Gut Microbiota in Anti-Cancer Therapy. Front Oncol. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.644454.

42. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., Molina D.A., Salcedo R., Back T., Cramer S., Dai R.M., Kiu H., Cardone M., Naik S., Patri A.K., Wang E., Marincola F.M., Frank K.M., Belkaid Y., Trinchieri G., Goldszmid R.S.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. Science. 2013; 342(6161): 967–70. doi: 10.1126/science.1240527.

43. *Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E., Clancy T.E., Zhang X., Cai D., Neuberg D., Huang K., Guevara F., Nelson T., Chipashvili O., Hagan T., Walker M., Ramachandran A., Diosdado B., Serna G., Mulet N., Landolfi S., Ramon Y Cajal S., Fasani R., Aguirre A.J., Ng K., Élez E., Ogino S., Tabernero J., Fuchs C.S., Hahn W.C., Nuciforo P., Meyerson M.* Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science. 2017; 358(6369): 1443–8. doi: 10.1126/science.aal5240.

44. *Johnson C.H., Dejea C.M., Edler D., Hoang L.T., Santidrian A.F., Felding B.H., Ivanisevic J., Cho K., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., Uritboonthai W., Goetz L., Casero R.A. Jr., Pardoll D.M., White J.R., Patti G.J., Sears C.L., Siuzdak G.* Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. Cell Metab. 2015; 21(6): 891–7. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.011.

45. *Kim J., Lee H.K.* The Role of Gut Microbiota in Modulating Tumor Growth and Anticancer Agent Efficacy. Mol Cells. 2021; 44(5): 356–62. doi: 10.14348/molcells.2021.0032.

46. *Sethi V., Kurtom S., Tarique M., Lavania S., Malchiodi Z., Hellmund L., Zhang L., Sharma U., Giri B., Garg B., Ferrantella A., Vickers S.M., Banerjee S., Dawra R., Roy S., Ramakrishnan S., Saluja A., Dudeja V.* Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. Gastroenterology. 2018; 155(1): 33–7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001.

47. *Uribe-Herranz M., Rafail S., Beghi S., Gil-de-Gómez L., Verginadis I., Bittinger K., Pustylnikov S., Pierini S., Perales-Linares R., Blair I.A., Mesaros C.A., Snyder N.W., Bushman F., Koumenis C., Facciabene A.* Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. J Clin Invest. 2020; 130(1): 466–79. doi: 10.1172/JCI124332.

48. *Pflug N., Kluth S., Vehreschild J.J., Bahlo J., Tacke D., Biehl L., Eichhorst B., Fischer K., Cramer P., Fink A.M., von Bergwelt-Baildon M.,*

Stilgenbauer S., Hallek M., Cornely O.A., Vehreschild M.J. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. Oncoimmunology. 2016; 5(6). doi: 10.1080/2162402X.2016.1150399.

49. *Laborda-Illanes A., Sanchez-Alcoholado L., Dominguez-Recio M.E., Jimenez-Rodriguez B., Lavado R., Comino-Méndez I., Alba E., Queipo-Ortuño M.I.* Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment. Cancers (Basel). 2020; 12(9): 2465. doi: 10.3390/cancers12092465.

50. *Zitvogel L., Daillère R., Roberti M.P., Routy B., Kroemer G.* Anticancer effects of the microbiome and its products. Nat Rev Microbiol. 2017; 15(8): 465–78. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44.

51. *Li B., Gong T., Hao Y., Zhou X., Cheng L.* Mining the Gut Microbiota for Microbial-Based Therapeutic Strategies in Cancer Immunotherapy. Front. Oncol. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.721249.

52. *Spencer C.N., McQuade J.L., Gopalakrishnan V., McCulloch J.A., Vetizou M., Cogdill A.P., Khan M.A.W., Zhang X., White M.G., Peterson C.B., Wong M.C., Morad G., Rodgers T., Badger J.H., Helmink B.A., Andrews M.C., Rodrigues R.R., Morgun A., Kim Y.S., Roszik J., Hoffman K.L., Zheng J., Zhou Y., Medik Y.B., Kahn L.M., Johnson S., Hudgens C.W., Wani K., Gaudreau P.O., Harris A.L., Jamal M.A., Baruch E.N., Perez-Guijarro E., Day C.P., Merlino G., Pazdrak B., Lochmann B.S., Szczepaniak-Sloane R.A., Arora R., Anderson J., Zobniw C.M., Posada E., Sirmans E., Simon J., Haydu L.E., Burton E.M., Wang L., Dang M., Clise-Dwyer K., Schneider S., Chapman T., Anang N.A.S., Duncan S., Toker J., Malke J.C., Glitza I.C., Amaria R.N., Tawbi H.A., Diab A., Wong M.K., Patel S.P., Woodman S.E., Davies M.A., Ross M.I., Gershenwald J.E., Lee J.E., Hwu P., Jensen V., Samuels Y., Straussman R., Ajami N.J., Nelson K.C., Nezi L., Petrosino J.F., Futreal P.A., Lazar A.J., Hu J., Jenq R.R., Tetzlaff M.T., Yan Y., Garrett W.S., Huttenhower C., Sharma P., Watowich S.S., Allison J.P., Cohen L., Trinchieri G., Daniel C.R., Wargo J.A.* Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science. 2021; 374(6575): 1632–40. doi: 10.1126/science.aaz7015.

53. *Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science. 2015; 350(6264): 1084–9. doi: 10.1126/science.aac4255.

54. *Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018; 359(6371): 104–8. doi: 10.1126/science.aao3290.

55. *Frankel A.E., Coughlin L.A., Kim J., Froehlich T.W., Xie Y., Frenkel E.P., Koh A.Y.* Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. Neoplasia. 2017; 19(10): 848–55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.

56. *Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018; 359(6371): 91–7. doi: 10.1126/science.aan3706.

57. *Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D., Urus H., Patel A., Mineo T., Brock C., Power D., Hatcher O., Falconer A., Ingle M., Brown A., Gujral D., Partridge S., Sarwar N., Gonzalez M., Bendle M., Lewanski C., Newsom-Davis T., Allara E., Bower M.* Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2019; 5(12): 1774–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2785. Erratum in: JAMA Oncol. 2020; 6(2): 302.

58. *Chaput N., Lepage P., Coutzac C., Soularue E., Le Roux K., Monot C., Boselli L., Routier E., Cassard L., Collins M., Vaysse T., Marthey L., Eggermont A., Asvatourian V., Lanoy E., Mateus C., Robert C., Carbonnel F.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol. 2017; 28(6): 1368–79. doi: 10.1093/annonc/mdx108. Erratum in: Ann Oncol. 2019; 30(12): 2012.

59. *Abhyankar D., McKee K.T. Jr., Vukojevic P.* Gut Microbiota and Response to Immunotherapeutic Drugs in Oncology: More Questions Than Answers. Clin Med Insights Oncol. 2020; 14. doi: 10.1177/1179554920933868.

60. *Robinson M., Vervier K., Popple A., Harris S., Hudson R., Adams D., Rabbie R., Milne D., Booth C., Welsh S.J., Bruce D., Corrie P.G., Lawley T.* Using precision microbiome profiling to develop a biomarker for immune checkpoint inhibitor response and a novel therapeutic. J Clin Oncol. 2021; 39(15s). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21546.

61. *Peters B.A., Wilson M., Moran U., Pavlick A., Izsak A., Wechter T., Weber J.S., Osman I., Ahn J.* Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients. Genome Med. 2019; 11(1): 61. doi: 10.1186/s13073-019-0672-4.

62. *Hendler R., Zhang Y.* Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. Medicines (Basel). 2018; 5(3): 101. doi: 10.3390/medicines5030101.

63. *Górska A., Przystupski D., Niemczura M.J., Kulbacka J.* Probiotic Bacteria: A Promising Tool in Cancer Prevention and Therapy. Curr Microbiol. 2019; 76(8): 939–49. doi: 10.1007/s00284-019-01679-8.

64. *Kinross J.M., Markar S., Karthikesalingam A., Chow A., Penney N., Silk D., Darzi A.* A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37(2): 243–53. doi: 10.1177/0148607112452306.

65. *Polakowski C.B., Kato M., Preti V.B., Schieferdecker M.E.M., Ligocki Campos A.C.* Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition. 2019; 58: 40–6. doi: 10.1016/j.nut.2018.06.004.

66. *Zaharuddin L., Mokhtar N.M., Muhammad Nawawi K.N., Raja Ali R.A.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. BMC Gastroenterol. 2019; 19(1): 131. doi: 10.1186/s12876-019-1047-4.

67. *Веснина А.Д., Просеков А.Ю., Козлова О.В., Курбанова М.Г., Козленко Е.А., Голубцова Ю.В.* Разработка пробиотического консорциума для людей с онкологическими заболеваниями. Вестник ВГУИТ. 2021; 83(1): 219–32. [*Vesnina A.D., Prosekov A.Yu., Kozlova O.V., Kurbanova M.G., Kozlenko E.A., Golubtsova Yu.V.* Development of a probiotic consortium for people with cancer. Vestnik VGUIT. 2021; 83(1): 219–32. (in Russian)]. doi:10.20914/2310-1202-2021-1-219-232.

68. *Neemann K., Eichele D.D., Smith P.W., Bociek R., Akhtari M., Freifeld A.* Fecal microbiota transplantation for fulminant Clostridium difficile infection in an allogeneic stem cell transplant patient. Transpl Infect Dis. 2012; 14(6): 161–5. doi: 10.1111/tid.12017.

69. *Derosa L., Zitvogel L.* Fecal microbiota transplantation: can it circumvent resistance to PD-1 blockade in melanoma? Signal Transduct Target Ther. 2021; 6(1): 178. doi: 10.1038/s41392-021-00585-5.

70. *Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L., Adler K., Dick-Necula D., Raskin S., Bloch N., Rotin D., Anafi L., Avivi C., Melnichenko J., Steinberg-Silman Y., Mamtani R., Harati H., Asher N., Shapira-Frommer R., Brosh-Nissimov T., Eshet Y., Ben-Simon S., Ziv O., Khan M.A.W., Amit M., Ajami N.J., Barshack I., Schachter J., Wargo J.A., Koren O., Markel G., Boursi B.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021; 371(6529): 602–9. doi: 10.1126/science.abb5920.

71. *Davar D., Dzutsev A.K., McCulloch J.A., Rodrigues R.R., Chauvin J.M., Morrison R.M., Deblasio R.N., Menna C., Ding Q., Pagliano O., Zidi B., Zhang S., Badger J.H., Vetizou M., Cole A.M., Fernandes M.R., Prescott S., Costa R.G.F., Balaji A.K., Morgun A., Vujkovic-Cvijin I., Wang H., Borhani A.A., Schwartz M.B., Dubner H.M., Ernst S.J., Rose A., Najjar Y.G., Belkaid Y., Kirkwood J.M., Trinchieri G, Zarour H.M.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science. 2021; 371(6529): 595–602. doi: 10.1126/science.abf3363.

Поступила/Received 10.10.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 16.01.2023
Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, заведующая лабораторией микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.
Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.
Агинова Виктория Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: v.aginova@ronc.ru. SPIN-код: 5080-0807. Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.
Кононец Павел Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования врачей, директор НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9884-6940. Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьевская Злата Валерьевна: разработка дизайна исследования, написание статьи.
Петухова Ирина Николаевна: внесение принципиальных замечаний, перевод на английский язык.
Багирова Наталия Сергеевна: внесение принципиальных замечаний.
Агинова Виктория Викторовна: обзор публикаций по теме, перевод на английский язык.
Кононец Павел Вячеславович: разработка дизайна исследований, внесение принципиальных замечаний.

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

ABOUT THE AUTHORS

Zlata V. Grigorievskaya, MD, Professor of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Head of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.
Irina N. Petukhova, MD, Professor of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Leading Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.
Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.
Victoria V. Aginova, PhD, Senior Researcher of the Microbiological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: v.aginova@ronc.ru. Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.
Pavel V. Kononets, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors, Director of the NII KO named after N.N. Trapeznikova, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zlata V. Grigorievskaya: research design development, article writing.
Irina N. Petukhova: introduction of fundamental remarks, translation into English.
Natalia S. Bagirova: introduction of fundamental comments.
Victoria V. Aginova: review of publications on the topic, translation into English.
Pavel V. Kononets: development of research design, introduction of fundamental comments.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159
УДК: 616.33/.34-006.6-089

Для цитирования: *Дубровин В.Ю., Тымчук С.С., Давлетшина В.В., Павлов Р.В., Кащенко В.А.* Современные возможности ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 143–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159
For citation: *Dubrovin V.Yu., Tymchuk S.S., Davletshina V.V., Pavlov R.V., Kashchenko V.A.* The role of ICG-fluorescence imaging in abdominal surgical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 143–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ICG-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

В.Ю. Дубровин[1], С.С. Тымчук[1], В.В. Давлетшина[1], Р.В. Павлов[2], В.А. Кащенко[3]

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова
Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9.
E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com[1]
ООО «Мой медицинский центр Высокие Технологии», г. Всеволожск, Россия[2]
Россия, 188640, г. Всеволожск, Октябрьский пр-т, 122, помещ. 311[2]
ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России», г. Санкт-Петербург, Россия[3]
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Культуры, 4[3]

Аннотация

Цель исследования – обобщение и анализ имеющихся данных о современных методах дополнительной визуализации с использованием индоцианина зеленого, применяемых в различных направлениях абдоминальной онкохирургии. **Материал и методы.** Поиск и анализ соответствующих источников проводился в системах РИНЦ, Elibrary, PubMed, Scopus, MedLine, Elsevier, Web of Science, ScienceDirect. Использованы источники преимущественно за последние 7–10 лет. Для поиска использовались ключевые слова ICG-fluorescent navigation, ICG-fluorescence, gastric cancer, colorectal cancer, индоцианин зеленый. **Результаты**. Статья демонстрирует актуальные возможности применения ICG (indocyanine green)-флуоресцентной навигации в абдоминальной онкохирургии как перспективного современного метода. Рассматриваются аспекты применения данной методики в хирургии рака желудка, толстой и прямой кишки; идентификации перитонеального карциноматоза и метастазов печени, в билиарной хирургии и холангиографии. Описываются особенности интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов и картирования лимфатических узлов у пациентов с раком желудка и колоректальным раком. Помимо этого, представлена информация о возможностях сосудистой визуализации в колоректальной хирургии; обнаружения границ гепатоцеллюлярной карциномы и пораженных ею окружающих тканей, а также метастазов печени в режиме реального времени с применением индоцианина зеленого. Отдельное внимание уделено ICG опосредованной холецистэктомии и холангиографии. ICG-флуоресцентная визуализация в колоректальной хирургии и хирургии рака желудка позволяет индивидуализировать основной этап хирургического вмешательства, а также с большей результативностью добиться его функциональности, которая обусловлена адекватностью и достижением необходимого уровня избыточности объема операции. **Заключение.** Представленные данные подтверждают актуальность поиска вектора усовершенствования методов визуализации, применяемых в абдоминальной онкохирургии, для чего требуется еще больше многоцентровых проспективных исследований, направленных на поиск оптимальных способов улучшения методики.

Ключевые слова: индоцианин зеленый, визуализация, рак, безопасная хирургия, онкохирургия, ICG-флуоресцентная навигация, кровоснабжение, карциноматоз.

Дубровин Владислав Юрьевич, vladislavdubrovin9@gmail.com

THE ROLE OF ICG-FLUORESCENCE IMAGING IN ABDOMINAL SURGICAL ONCOLOGY

V.Yu. Dubrovin[1], S.S. Tymchuk[1], V.V. Davletshina[1], R.V. Pavlov[2], V.A. Kashchenko[3]

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia[1]
7/9, Universitetskaya Emb., 199034, St. Petersburg, Russia. E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com[1]
«Moi meditsinskii tsentr Vysokie Tekhnologii» LLC, Vsevolozhsk, Russia[2]
122, Oktyabrskiy Ave., 188640, Vsevolozhsk, Russia[2]
L.G. Sokolov North-Western Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia[3]
4, Kultury Ave., 194291, St. Petersburg, Russia[3]

Abstract

The purpose of the study was to summarize and analyze the available data on modern methods of additional imaging using indocyanine green (ICG) used in abdominal surgical oncology. **Material and Methods.** The search and analysis of publications over the last 7–10 years was carried out using RSCI (Russian Science Citation Index), E-library, PubMed, Scopus, MedLine, Elsevier, Web of Science, ScienceDirect systems. The following keywords were used for the search: “ICG-fluorescent navigation”, “ICG-fluorescence”, “gastric cancer”, “colorectal cancer”, “indocyanine green”. **Results.** The role of ICG-fluorescent navigation in abdominal oncology, in particular, in surgery for cancer of the stomach, colon and rectum, identification of peritoneal carcinomatosis and liver metastases, as well as in biliary surgery and cholangiography, was shown. Intraoperative visualization of sentinel lymph nodes and mapping of lymph nodes in patients with gastric and colorectal cancers were described. In addition, the information on the diagnostic value of vascular imaging in colorectal surgery, detection of the boundaries of hepatocellular carcinoma and surrounding tissues, as well as real-time liver metastases using indocyanine green, was provided. Special attention was paid to ICG-mediated cholecystectomy and cholangiography. ICG fluorescence imaging in colorectal and gastric cancer surgery makes it possible to individualize the surgical approach and provide functional surgery associated with the performance of a sufficient and prophylactically excessive volume of surgical intervention more effectively. **Conclusion.** The presented data confirm the relevance of the search for a vector of improving the imaging methods used in abdominal surgical oncology, which requires even more even more multicenter prospective cohort studies to determine the best ways of improving the technique.

Key words: indocyanine green, imaging, cancer, safe surgery, **surgical oncology, ICG-fluorescent imaging, perfusion, carcinomatosis.**

Введение

В настоящее время благодаря развитию современных технологий, в том числе хирургических, большое внимание уделяется профилактике различных тяжелых осложнений. ICG-флуоресцентная визуализация (ICG-FI) с использованием индоцианина зеленого позволила открыть множество возможностей: оценивать кровоснабжение органов и тканей, осуществлять планирование объема вмешательства на дооперационном этапе, увеличивая его радикальность. Абдоминальная онкохирургия стала одним из главных направлений применения данной методики. В аспектах поддержания и совершенствования органосохраняющей направленности в современной хирургии ICG-FI демонстрирует свою ценность и практичность в таких направлениях, как идентификация сигнального лимфоузла (СЛУ), картирование лимфатических узлов, маркировка локализации опухоли, визуализация сосудистой анатомии, оценка достаточности кровоснабжения кишки в зоне анастомоза, выявление перитонеального карциноматоза, визуализация метастазов печени [1]. В колоректальной хирургии несостоятельность межкишечного анастомоза является серьезным осложнением, частота которого варьирует от 7 до 19,2 %. Адекватная перфузия кишечника является главным требованием для хорошего заживления анастомоза. Интраоперационно оценка кровоснабжения основывается как на субъективном восприятии хирурга (оценка цвета серозной оболочки, пальпируемой пульсации и признаков активного кровотечения из маргинальных артерий), так и может эффективно подтверждаться объективными данными [2]. В связи с тем, что колоректальный рак по заболеваемости занимает 1-е место в Российской Федерации (77 213 случаев) и 3-е место в мире (1 931 590 случаев) после рака молочной железы и рака легкого, а также 2-е место по смертности в Российской Федерации (42 079 случаев) и в мире (935 173 случая) после рака легкого, особенно актуальны дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику ме-

тодик, которые перспективно способны повысить эффективность методов хирургического лечения колоректального рака [3].

Помимо активного применения ICG-флуоресцентной визуализации в колоректальной хирургии возможности данной методики изучаются и в хирургии рака желудка. Рак желудка один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований во всем мире, он занимает 6-е место по заболеваемости и является четвертой ведущей причиной смерти от рака во всем мире [3]. Тотальная или субтотальная гастрэктомия обычно сочетается с лимфаденэктомией D1+, D2 или D2+. На данный момент продолжается изучение эффективности биопсии сигнального лимфатического узла, выявленного посредством ICG-навигации, при раннем раке желудка (Tis-T1N0M0). Однако этот метод не применим в случаях распространенного рака желудка. Таким образом, стандартная лимфаденэктомия (D2) остается золотым стандартом [4]. В хирургии рака желудка ICG-визуализация может помочь хирургу в осуществлении картирования лимфатических узлов и, возможно, в принятии решения относительно расширенной лимфаденэктомии. Принимая во внимание серьезные последствия не обнаруженных во время операции метастатических узлов и тот факт, что флуоресцентная визуализация на основе ICG является безопасным и простым интраоперационным инструментом, необходимы дальнейшие исследования для оценки ее клинических преимуществ. Помимо этого, данный метод может быть эффективен при маркировке опухоли для определения границ резекции с целью снижения частоты выявления позитивных краев резекции (R1, R2) по результатам гистологического исследования.

Целью исследования являются поиск, обобщение и анализ имеющихся данных о современных методах дополнительной визуализации с использованием ICG, применяемых для усовершенствования различных областей абдоминальной онкохирургии.

Механизм действия флуоресцентных методов визуализации и особенности фармакокинетики красителей

Флуоресценция – это свойство молекул, называемых флуорохромами, испускать флуоресцентное излучение на определенных длинах волн при возбуждении лазерным лучом или при воздействии на них ближнего инфракрасного диапазона (англ. near-infrared light, NIR), подаваемого ксеноновым источником света или лазерным устройством ближнего инфракрасного диапазона излучения. При поглощении световой энергии органическими молекулами флуорохрома происходит продвижение делокализованных электронов из основного состояния на более высокий энергетический уровень. В дальнейшем возвращение из возбужденного синглетного состояния в основное обусловливает излучение энергии в виде флуоресценции определенной длины волны. Флуоресценция может быть обнаружена с помощью специальных оптических прицелов и камер и далее передана на видеоэкран, что позволяет наблюдателю визуализировать области анатомического интереса, где накопился краситель (например, сосуды, лимфатические узлы, желчные протоки).

Фармакокинетика индоцианина зеленого представляет особый интерес для изучения, так как влияет на особенности применения данного вещества. Индоцианин зеленый – водорастворимый трикарбоцианиновый краситель, который связывается с липопротеинами крови после внутривенного введения и остается связанным во внутрисосудистом отделе до момента элиминации. Краситель избирательно поглощается гепатоцитами и выводится в неизмененном виде в желчь. Этот флуорофор имеет глубину проникновения в ткани до 5 мм и период полураспада в плазме 3–5 мин с элиминацией с желчью через 15–20 мин, поэтому он идеально подходит для повторного применения [5].

Возможности ICG-флуоресцентной визуализации в лимфографии

Применение ICG-FI в хирургии рака желудка

Внедрение флуоресцентных методов визуализации, в частности ICG- флуоресцентной навигации, в хирургию рака желудка позволило применять их при детекции сигнального лимфатического узла, картировании лимфатических узлов и маркировке границ опухоли в целях определения границ резекции. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы при раке желудка является наиболее важным прогностическим фактором, и, по имеющимся данным, оно встречается в 2–18 % случаев раннего рака желудка (РРЖ). По данным ретроспективного исследования L.M. Milhomem et al., включавшего 178 пациентов с ранним раком желудка, которым была выполнена гастрэктомия, метастазы в лимфатических узлах присутствовали в 13,48 % случаев. Из них 3,96 % выявлены при стадии опухоли T1a и 20,58 % – при стадии T1b [6]. Чтобы с большей точностью определить наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, изучается возможность идентификации и последующего гистологического исследования сторожевого лимфатического узла у пациентов с диагностированным РРЖ. Полученные данные могут быть полезны в принятии решения о тактике лечения пациента. Навигационная хирургия сторожевого лимфоузла – вмешательство, направленное на обнаружение лимфатических узлов, которые ближе всего расположены к первичной опухоли и куда в первую очередь по лимфатической системе перемещаются метастазы. Введение ICG осуществляется интраоперационно посредством эндоскопи-

ческой инъекции небольшого количества вещества (0,75–1,25 мг) в 4 точки подслизистого слоя желудка вокруг первичной опухоли, общим объемом 2 мл (рис. 1). Также возможен вариант экстрагастрального введения лапароскопически (рис. 2). По завершении введения индоцианина зеленого в течение некоторого времени (несколько минут) отмечается флуоресценция лимфатических сосудов в количестве 1–2, объединяющихся за период 10–15 мин в сигнальный лимфоузел (рис. 3) [7, 1].

Изначально изучалось применение индоцианина зеленого в качестве моноиндикатора. Впоследствии в различных исследованиях было экспериментально оценено и предложено использование ICG совместно с радиоизотопом (двойной метод), что значительно улучшило чувствительность и специфичность [8]. D.W. Kim et al., чье исследование включало 28 пациентов с РРЖ, были идентифицированы с помощью двойного метода 443 лимфатических узла и 184 сторожевых узла

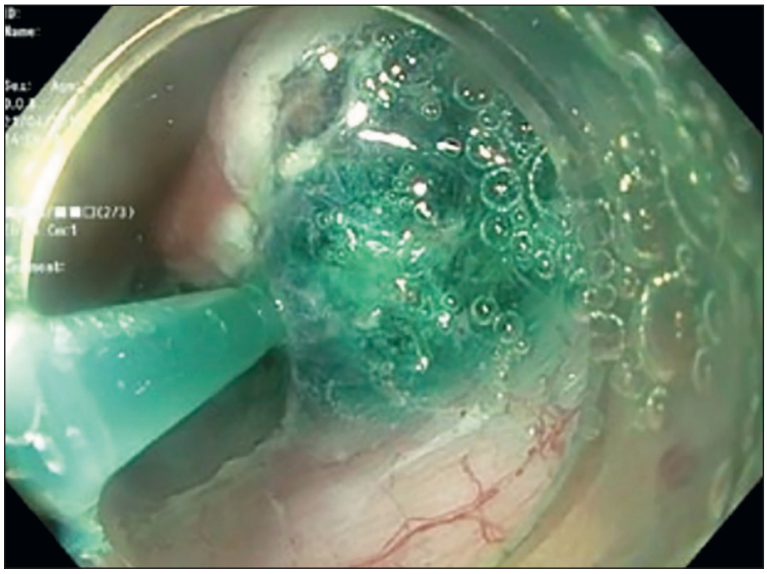


Рис. 1. Эндоскопическое введение ICG в подслизистый слой после циркулярного разреза слизистой желудка по периметру опухоли [41]
Fig. 1. Endoscopic injection of ICG into the submucosa after a circular incision of the gastric mucosa along the perimeter of the tumor [41]

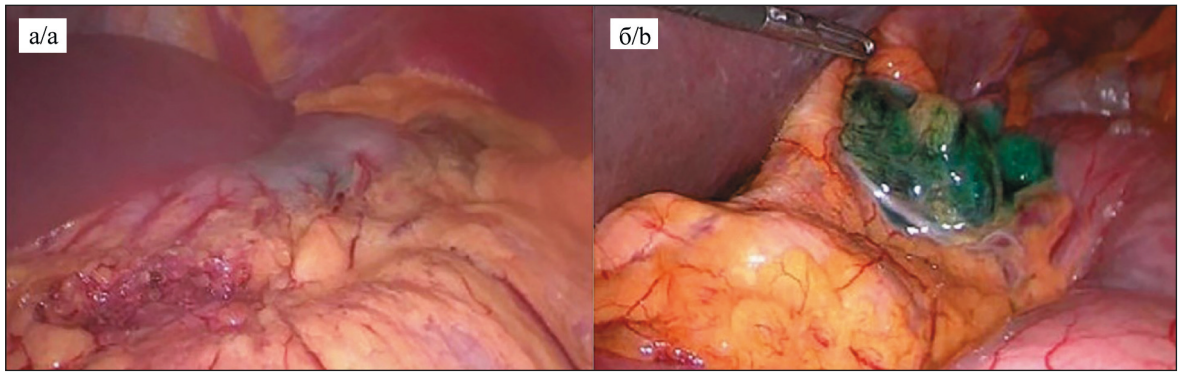


Рис. 2. Визуализация введения ICG при лапароскопии (а – подслизистое введение; б – экстрагастральное введение) [41]
Fig. 2. Visualization of ICG injection during laparoscopy (a – submucosalinjection; b – extragastric injection) [41]

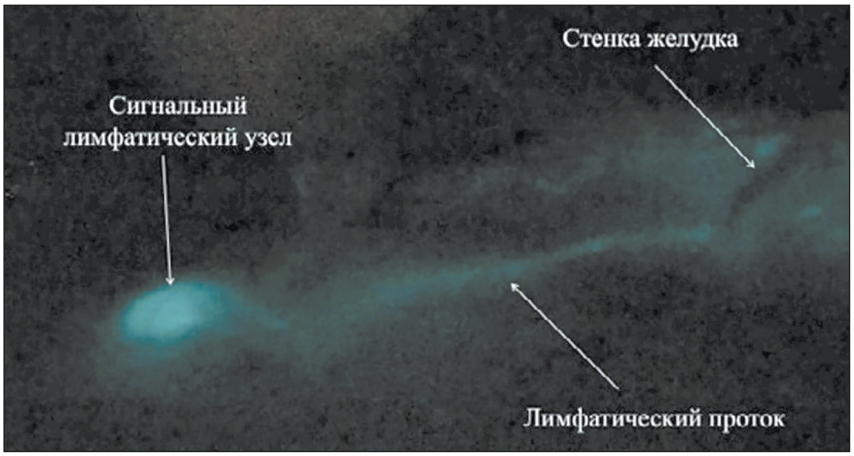


Рис. 3. Опухоль, лимфатический проток и лимфатический узел представляют классическую триаду [41]
Fig. 3. The tumor, lymphatic duct and lymph node represent a classical triad [41]

(41,5 %). Чувствительность при использовании метода ICG в ближнем инфракрасном диапазоне без радиоизотопа составила 98,9 %, специфичность – 76,0 %, а частота ложноположительных результатов – 25,4 % по сравнению с методом двойного отслеживания [9]. Данные результаты свидетельствуют о повышении эффективности флуоресцентной визуализации при комбинации двух различных методик. Наиболее ранним и чаще используемым препаратом для диагностической визуализации (в частности, в навигационной хирургии при идентификации сигнального лимфоузла, картировании лимфоузлов, оценке достаточности кровоснабжения зоны кишечного анастомоза и прочих) во многих странах является технеций-99, благодаря своей относительно невысокой стоимости, достаточной распространенности и доступности. Однако ICG обладает рядом преимуществ по сравнению с применением ^{99}Tc или еще одного красителя – лимфазурина, которые заключаются в том, что индоцианин зеленый имеет более короткий временной интервал между инъекциями и не требует использования гамма-зонда. Действие ICG основано на испускании флуоресцентного излучения молекулами препарата, накапливающегося в лимфатических узлах, которое хирург обнаруживает визуально. Это обеспечивает точную идентификацию сторожевых лимфатических узлов, в то время как радиоизотопный метод основан на сравнительной оценке значений гамма-излучения в области биопсии или хирургического вмешательства. Простота использования и чувствительность ICG делают его привлекательной альтернативой радиоизотопу. Основными ограничениями методики являются возможность ее использования только для обнаружения поверхностных лимфатических узлов и продолжительность времени диссекции не более 30 мин в связи с быстрым печеночным клиренсом препарата. По мнению Murawa et al., использование ICG может сочетать преимущества ^{99}Tc и лимфазурина [10]. По результатам метаанализа M.F. He et al. визуальная навигация в сочетании с биопсией сигнального лимфатического узла под контролем ICG клинически осуществима и особенно эффективна в отношении РРЖ. Высокая чувствительность может быть достигнута при воздействии ближнего инфракрасного диапазона на индоцианин зеленый. Различия в чувствительности при диаметре опухоли ≤30 мм и >30 мм в случае открытого вмешательства и лапароскопической хирургии были незначительными (p>0,05) [11].

Особенности применения ICG-флуоресцентной визуализации в случае паратуморозного введения флуорофора

Сейчас с совершенствованием методов инструментальной диагностики и распространением системы раннего скрининга доля выявления раннего рака желудка (Tis-T1N0M0) в Корее и Японии превышает 60 % [9]. Однако в России рак желудка выявляется преимущественно на поздних стадиях. Частота метастазирования при раннем раке желудка варьирует: при T1a – 0–7 %, при T1b – 15–20 % [12]. В ретроспективное исследование, проведенное Y. Ushimaru et al., были включены 84 пары пациентов со сходными характеристиками (пол, возраст, ИМТ, cTNM и гистологический тип опухоли; а также вид хирургического доступа, время вмешательства и кровопотеря), которым проведена лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка с выполнением эндоскопической маркировки границ опухоли индоцианином зеленым и без нее. Группа ICG имела более короткое время вмешательства (p<0,001), меньшую интраоперационную кровопотерю (p=0,005) и значительно меньшее время послеоперационного пребывания в стационаре (p<0,001). Положительные края резекции были подтверждены в 5 (6,0 %) случаях в группе без ICG, тогда как в группе ICG их не было (p=0,008). Введение ICG осуществляется интраоперационно посредством эндоскопической инъекции небольшого количества вещества в подслизистый слой желудка вокруг первичной опухоли. Введенный ICG не привел к каким-либо нежелательным явлениям во время операции. Таким образом, флуоресцентная визуализация с ICG осуществима, безопасна и потенциально может быть использована при маркировке опухоли для определения линии хирургической резекции [13].

Картирование лимфатических узлов при раке желудка

В хирургии рака желудка важное место занимает адекватная лимфодиссекция, которая позволяет значительно улучшить отдаленную выживаемость и точность стадирования опухоли у больных раком желудка. С тех пор как в 1994 г. S. Kitano et al. представили данные об использовании лапароскопической гастрэктомии у пациентов с раком желудка, данная операция стала широко использоваться в клинической практике [14]. Сегодня лимфаденэктомия часто выполняется без помощи методов визуализации в соответствии с опытом хирурга. Однако из-за сложной сосудистой анатомии и лимфодренажа вокруг желудка актуален вопрос эффективной и достаточной лимфодиссекции без увеличения связанных с операцией осложнений при выполнении дистальной субтотальной резекции желудка или гастрэктомии (рис. 4, 5). ICG позволяет выявить большее количество положительных л/у и снизить частоту несоответствия л/у при выполнении D2-лимфодиссекции. Q.Y. Chen et al. проведено рандомизированное исследование, в ходе которого 133 пациентам выполнена лапароскопическая гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией под контролем ICG и 133 – стандартная лапароскопическая гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией без ICG-визуализации. По результатам, общее число

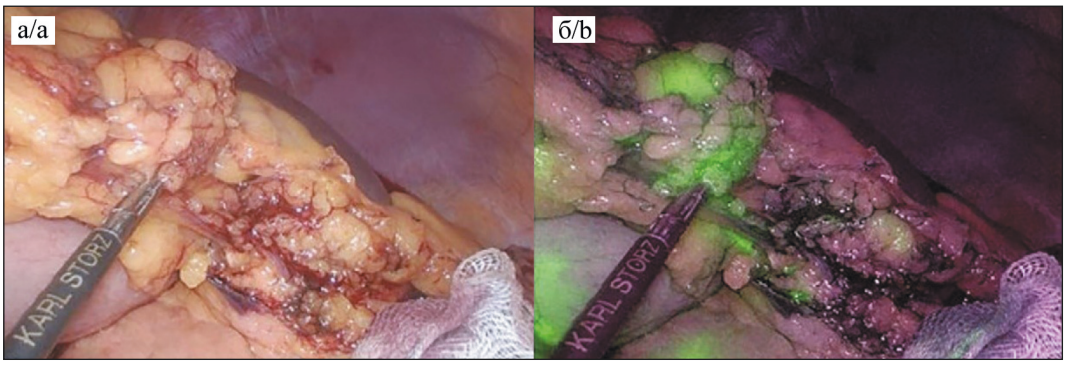


Рис. 4. В ходе выполнения лимфодиссекции группы 4sb демонстрируется визуализация лимфоузлов при осмотре в белом свете (а) и в режиме ближнего инфракрасного излучения (NIR-флуоресценция) (б) [41]
Fig. 4. Visualization of lymph nodes during 4sb lymph dissection, white light image (a), near infrared light image (NIR-fluorescence) (b) [41]

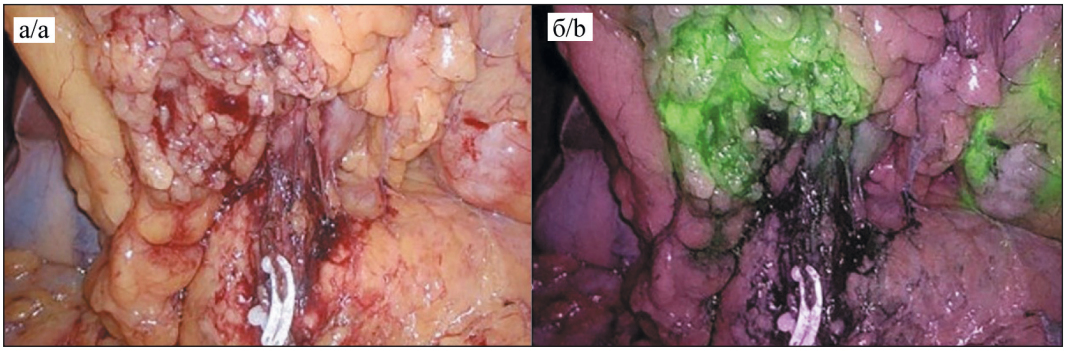


Рис. 5. Лимфодиссекция 6-й группы лимфатических узлов на этапе лапароскопической резекции желудка в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б). Правые желудочно-сальниковые сосуды клипированы и пересечены. Флуоресценция в правой части фото (б) соответствует месту расположения опухоли желудка [41]
Fig. 5. Lymph node dissection of the 6th group of lymph nodes during laparoscopic gastric resection in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b). The right gastro-omentum vessels are clipped and crossed. The fluorescence in the right part of photo (b) corresponds to the location of the stomach tumor [41]

лимфоузлов, удаленных в группе пациентов с ICG, было значительно больше, чем в группе без ICG (49,6 *vs* 41,7, p<0,001), а частота несоответствия лимфатических узлов в группе с ICG была ниже, чем в группе без ICG (31,8 % *vs* 57,4 %, p<0,001). В то же время процесс послеоперационного восстановления был сопоставим, и не было обнаружено достоверной разницы между группами ICG и не-ICG по частоте (20 из 129 пациентов [15,5 %] *vs* 21 из 129 [16,3 %], p=0,86) или тяжести осложнений в течение 30 дней после операции [7].

Роль ICG-FI визуализации при картировании лимфатических узлов в колоректальной хирургии

При выполнении вмешательства по поводу колоректального рака лимфодиссекция является неотъемлемым компонентом операции. Имеются определенные стандарты лимфодиссекции, однако вопрос ее достаточного объема не теряет актуальности. Благодаря интраоперационному применению ICG-флуоресцентной навигации имеется возможность индивидуализировать лимфодиссекцию, определить наличие флуоресцирующих лимфоузлов, выходящих за границы стандартной области лимфаденэктомии, и, как следствие, расширить ее объем и увеличить радикальность операции. Данные о расположении визуализируемых лимфоузлов могут приводить к изменению плана хирургического вмешательства и стратегии лечения пациента. Количество лимфоузлов, пораженных метастазами и подвергшихся патоморфологическому изучению, обусловливает прогноз колоректального рака. Важно учитывать необходимость анализа определенного количества лимфатических узлов (не менее 12–16) для наибольшей диагностической значимости результата. Таким образом, подчеркивается польза применения ICG-FI в увеличении числа выявленных лимфатических узлов во время хирургического вмешательства. N. Nishigori et al. проведено проспективное исследование, в которое был включен 21 пациент с выполненной лапароскопической резекцией кишки по поводу колоректального рака с интраоперационной флуоресцентной навигацией. У 11 из них опухоль локализовалась в прямой кишке, у 4 – в восходящей ободочной кишке, у 3 – в сигмовидной кишке, у 1 – в поперечной ободочной кишке, у 1 – в слепой кишке и у 1 – в аппендиксе. После эндоскопической перитуморозной инъекции раствора

ICG и последующего картирования лимфатических узлов у 23,5 % пациентов требовалось изменение в объеме лимфаденэктомии, у 16,7 % – изменение плана резекции кишечника [15].

В исследовании M. Caprioli et al. с помощью ICG-FI было выявлено 499 лимфатических узлов у 32 пациентов с колоректальным раком. Исследовано гистологически 50 ICG-положительных лимфатических узлов за пределами стандартной области лимфодиссекции, однако ни в одном из них не выявлено метастазов. Это показывает, что хирургия под контролем ICG безопасна и осуществима, не имеет лучевого воздействия. Однако при высоком уровне чувствительности имеется достаточно низкий уровень специфичности [16].

Кроме того, показано, что ICG убивает раковые клетки толстой кишки *in vitro* за счет фотодинамического эффекта. Синглетный кислород, высвобождаемый при возбуждении ICG, способствует образованию продуктов перекисного окисления липидов, которые убивают опухолевые клетки толстой кишки. Несмотря на перспективность данного направления, исследования *in vivo* необходимы для определения жизнеспособности экспериментальных методов лечения [10].

Применение ICG подразумевает возможность его перитуморозного введения как периоперационно, так и интраоперационно. При интраоперационном использовании хирургу необходимо предотвратить раздувание толстой кишки, что осуществляется ее компрессией проксимальнее опухоли. Рекомендуется развести 25 мг ICG в 20 мл физиологического раствора. Не позднее 10–15 мин перед вмешательством краситель инъецируют эндоскопически перитуморально в подслизистый слой (болюсно по 0,5–1 мл на каждый квадрант опухоли) или в область рубца, в случае наличия в анамнезе факта удаления первичной опухоли. Таким образом будет обеспечиваться правильная диффузия в лимфатические сосуды. Эффективное действие ICG-флуоресценции для выполнения лимфаденэктомии сохраняется не более 120 мин после введения красителя (рис. 6) [1, 5]. Помимо этого, описан способ субсерозной инъекции ICG перитуморально во время операции посредством лапароскопии при использовании инфузионной системы Butterfly, связанной со шприцем с индоцианином зеленым [1]. У представленного способа есть ряд недостатков, к которым относятся трудность осуществления и поверхностность введения препарата, что способствует попаданию ICG на брюшину и затруднению или даже невозможности интерпретации результатов. Однако имеются результаты исследования, в котором сравнивались два вышеуказанных способа. Эндоскопическая подслизистая инъекция ICG проведена 7 (33 %) пациентам. Из них у 3 пациентов, которым выполнена эндоскопическая подслизистая инъекция, произошла экстравазация ICG, и адекватно провести картирование лимфатических узлов не удалось. В 4 случаях по результатам картирования лимфатических узлов был изменен объем резекции. Еще 14 (67 %) пациентам выполнили интраоперационную лапароскопическую перитуморальную субсерозную инъекцию индоцианина зеленого. Таким образом, по мнению M. Ho и et al., лапароскопическая субсерозная инъекция ICG является более предпочтительным путем для введения ICG, так как она сводит к минимуму экстравазацию и помогает идентифицировать дренажные лимфатические узлы без увеличения длительности операции [17].

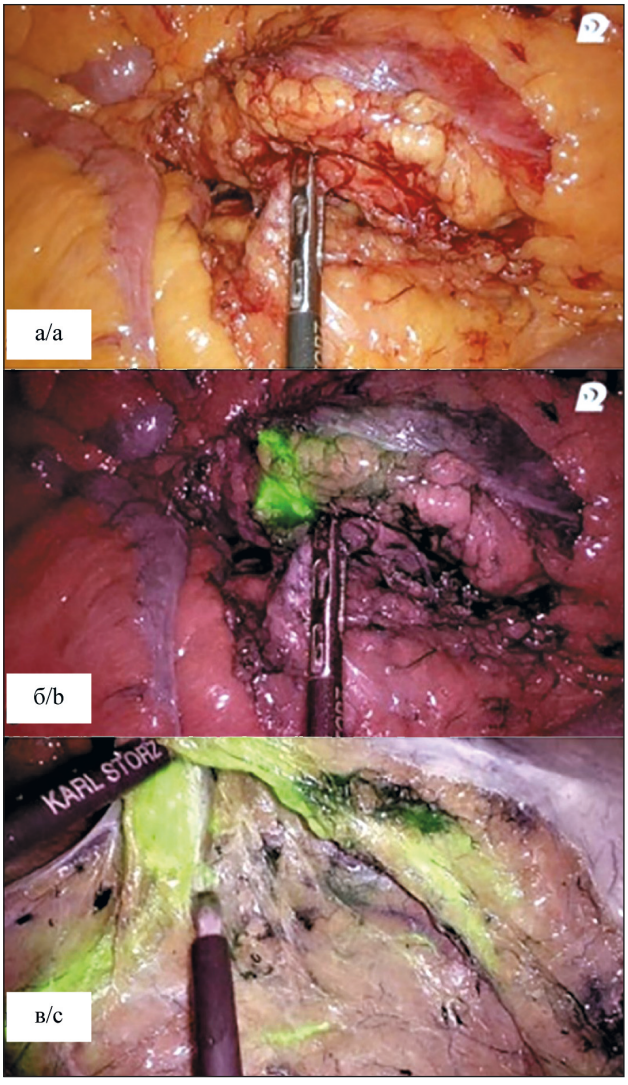


Рис. 6. Демонстрируется флуоресцентная лимфография во время выполнения этапа левосторонней гемиколэктомии в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б). Отмечается флуоресценция апикальных лимфатических узлов у основания нижней брыжеечной артерии (б). На изображении (в) – этап медиолатеральной мобилизации под флуоресцентным контролем [1]

Fig. 6. Fluorescent lymphography during left-sided hemicolectomy in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b). Fluorescence of apical lymph nodes at the base of the inferior mesenteric artery (b), mediolateral mobilization under fluorescent control (c) [1]

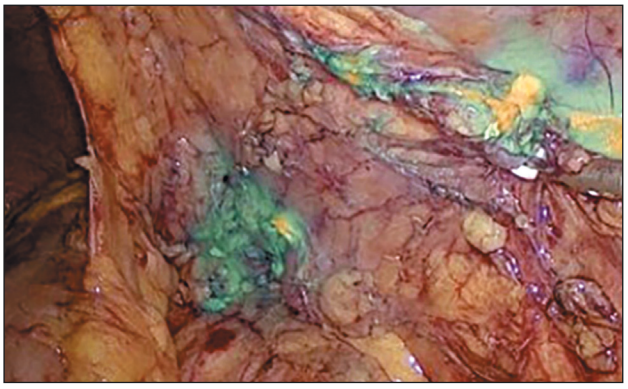


Рис. 7. Этап лапароскопической резекции левых отделов при раке селезеночного угла ободочной кишки, в зажиме левая ободочная артерия (клипирована). Демонстрирована различная интенсивность накопления ICG, которая проявляется различными цветами свечения (оранжевый цвет – максимальная концентрация красителя) [41]
Fig. 7. Laparoscopic resection of the left colon in cancer of the splenic angle of the colon; the left colon artery is clamped (clipped). Different intensity of ICG accumulation, which is manifested in different colors of luminescence (orange is the maximum concentration of the dye), is demonstrated [41]

Таким образом, флуоресцентная визуализация после эндоскопической перитуморальной инъекции ICG может быть использована для картирования лимфатических узлов при операциях по поводу колоректального рака (КРР). Однако в определенных случаях можно столкнуться с ограничениями данной методики. Есть риск затруднения визуализации лимфатических узлов в связи с проникновением красителя в окружающие ткани и его распространением внутри брюшной полости при нарушении техники инъекции, а также при контакте флуорофора с рабочими частями хирургического инструментария. Нарушение структуры и последующее замещение соединительной тканью лимфатических сосудов у больных раком прямой кишки после неоадъювантной лучевой терапии также способствуют осложнению визуализации [18].

Некоторые особенности имеются при картировании лимфатических узлов в случае локализации рака ободочной кишки в селезеночном изгибе. Лимфооток от области селезеночного изгиба направлен вдоль восходящей ветви a. colica sinistra (часто), левой ветви a. colica media (редко). В таком случае вариантами оперативного вмешательства являются расширенная правосторонняя гемиколэкотомия либо левосторонняя гемиколэктомия. Так, P. Tejedor et al. представлен клинический случай пациента, которому выполнена роботизированная резекция толстой кишки по поводу опухоли селезеночного изгиба (T3N1M0). С помощью интраоперационной ICG-визуализации идентифицированы лимфоузлы вдоль восходящей ветви a. colica sinistra и выполнена левосторонняя гемиколэктомия. Можно прийти к выводу, что лимфатическое картирование в режиме реального времени позволяет хирургу определить тип необходимого вмешательства [19]. Помимо этого, по данным C.E. Vasey et al., лимфооток на 60-й мин значительно преобладал по лимфатическим сосудам и лимфоузлам вдоль a. colica sinistra (рис. 7) у 96 % пациентов (интерквартильный диапазон, 113–413) по сравнению с a. colica media (интерквартильный диапазон, 15–49; p<0,0001), что в 9,2 раза больше в первом случае. Лимфодиссекция этих лимфоузлов должна быть приоритетной при резекциях у пациентов с опухолью в селезеночном изгибе с важным вторичным акцентом на лимфатические лимфоузлы вдоль левой ветви a. colica media [20].

Идентификация сторожевого лимфатического узла в случае колоректального рака

Изначально флуоресцентная идентификация сторожевого лимфатического узла (СЛУ) была предложена как вспомогательный метод в хирургии рака молочной железы, затем методика стала применяться при хирургическом лечении меланомы и рака различных отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время в колоректальной хирургии ведется активная дискуссия относительно целесообразности выявления СЛУ при КРР. Обнаружение СЛУ определяет такие задачи, как ультрастадирование и улучшение показателей выживаемости и прогноза заболевания при назначении адъювантной химиотерапии, обусловленном повышением стадии заболевания. Кроме того, лимфатическое картирование может помочь определить характер регионарного бассейна и распознать аберрантный лимфатический путь дренирования, который может изменить степень радикальности лимфаденэктомии, реализуя концепцию индивидуальной хирургии. Выявленные СЛУ (рис. 8) в дальнейшем подлежат патоморфологической и иммуногистохимической оценке на предмет наличия метастазов и микрометастазов. ICG-флуоресценция позволяет выявлять лимфоузлы внутри или за пределами стандартной зоны и менять план вмешательства. Мезоколические СЛУ вне традиционного поля резекции идентифицированы у 4 из 18 пациентов с помощью ICG-визуализации [18].

Отмечено выявление сторожевого лимфатического узла при ICG-визуализации у 25 из 26 пациентов с диагностированным раком толстой кишки (частота обнаружения – 96 %), а при гистологическом исследовании материала метастатическое поражение было обнаружено у 9 из 11 пациентов (чувствительность – 82 %). В среднем частота идентификации СЛУ составляет 89–98 % при ложноотрицательном показателе – 18–67 %. Представленные результаты демонстрируют, что ICG-флуоресцентная визуализация является эффективной альтернативой ^{99}Tc, при использовании которого ложноотрицательный показатель равен

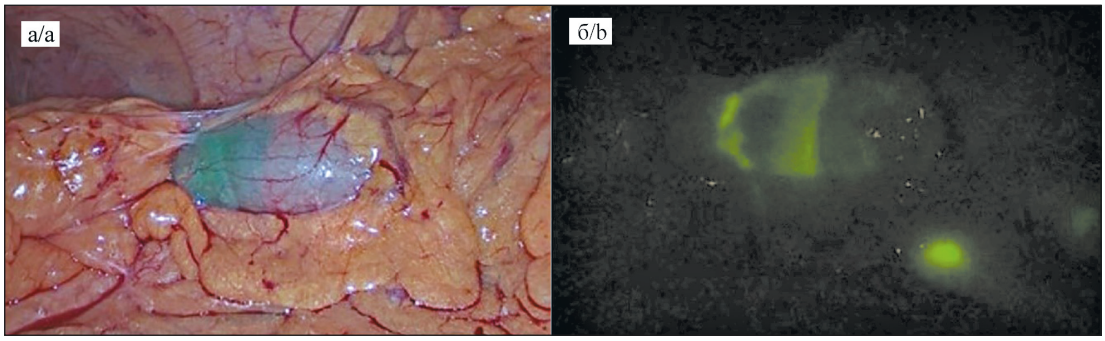


Рис. 8. На данном изображении представлено флуоресцентное свечение сигнального лимфоузла при проведении вмешательства по поводу рака нисходящего отдела ободочной кишки при осмотре в белом свете (а) и в режиме ближнего инфракрасного излучения (NIR-флуоресценция) (б) [1]
Fig. 8. Fluorescent glow of the sentinel lymph node during surgery for cancer of the descending colon when examined in white light (a) and in near-infrared light (NIR-fluorescence) (b) [1]

40 % [10]. Сопоставимые результаты получены C. Alius et al., согласно которым частота обнаружения СЛУ при колоректальном раке составляет 90–95 %. Однако выявлена переменная чувствительность в диапазоне от 0 до 85,6 % в обнаружении метастазов в удаленных лимфоузлах после гистологического исследования [21]. Для повышения эффективности методики путем предотвращения рассеивания флуоресценции H. Andersen et al. исследована возможность применения смеси ICG с альбумином, но значимых результатов с точки зрения идентификации лимфатических узлов отмечено не было [22]. S.H. Emile et al. в метаанализе, в который было включено в общей сложности 12 исследований (248 пациентов), оценивали чувствительность и специфичность ICG-флуоресценции при обнаружении сторожевых лимфатических узлов при колоректальном раке. Авторы сообщили о точности методики, равной 75,7 %, чувствительности – 71 %, специфичности – 84,6 % [23].

Для идентификации сигнального лимфатического узла требуется выполнение аналогичной техники введения флуорохрома, как и при картировании лимфоузлов, однако становится неэффективным проведение предоперационного эндоскопического перитуморозного инъецирования, так как флуоресценция СЛУ чаще всего определяется в течение первых 10–15 мин после инъекции флуорофора, что требует введения индоцианина зеленого непосредственно во время операции. Индоцианин зеленый остается в регионарных лимфатических узлах на протяжении 24–48 ч.

Возможности ICG-флуоресцентной навигации при боковой тазовой лимфодиссекции (LPLD) у пациентов с раком прямой кишки

Одним из методов локорегионарного контроля рецидивов после резекции прямой кишки по поводу рака является латеральная тазовая лимфодиссекция (LPLD), что является ее большим преимуществом. В то же время при LPLD наблюдается увеличение продолжительности вмешательства, кровопотери, а также частоты нарушений мочеиспускания и мужских сексуальных расстройств. Показатель успешности выявления СЛУ с помощью ICG-визуализации при LPLD у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки составил 92,5 % (в 3,3 раза выше, чем без применения ICG). По данным M. Kusano et al., боковые СЛУ выявлены у 92,5 % пациентов. Из них 54,3 % СЛУ обнаружены в области внутренней подвздошной артерии, 42,5 % – обтураторной, 2,1 % – наружной подвздошной и 0,1 % – общей подвздошной [24]. По результатам крупного РКИ JCOG0212 у 7 % пациентов с клинической стадией II/III рака нижнеампулярного отдела прямой кишки без признаков регионарного метастазирования по данным клинических и инструментальных методов исследования, проведенных предоперационно, обнаружены и подтверждены гистологически метастазы в лимфоузлах малого таза с помощью ICG-флуоресценции [25]. T. Akiyoshi et al. приходят к выводу, что частота латерального тазового метастазирования составляет 20 %, отрицательная прогностическая ценность – 100 % [26]. Также отмечено, что успешность визуализации лимфоузлов при LPLD напрямую зависит от дозы введения индоцианина зеленого. Так, при дозе введения ICG менее 5 мг/мл лимфатические узлы не обнаруживаются [21].

Также ICG-FI показывает свою эффективность и повышает безопасность LPLD при флуоресцентной визуализации мочеточников, внутренней подвздошной артерии и ее ветвей. S. Ryu et al. проведено исследование, в которое включено 14 пациентов. У 11 пациентов был рак прямой кишки, у 1 – рак анального канала, у 2 – рецидив рака прямой кишки. ICG-флуоресцентная визуализация проведена 11 пациентам, у всех мочеточники четко идентифицированы как флуоресцентные до диссекции вокруг мочеточника, флуоресцировали внутренние подвздошные с ветвями, пупочные и

верхние пузырные артерии. Время от внутривенного введения ICG до флуоресценции внутренней подвздошной артерии составило в среднем 38 с (17–57), что демонстрирует снижение частоты интраоперационных осложнений при LPLD [27].

Биопсия сторожевого лимфатического узла может иметь особое применение у пациентов с верифицированным раком прямой кишки при выполнении трансанальных резекций, в результате чего может измениться объем резекции на более радикальный [21].

Направления и аспекты использования ICG-навигации при внутривенном введении красителя

Роль IC-FI в оценке кровоснабжения кишки

ICG-FI является вспомогательным инструментом для определения оптимального уровня резекции кишки благодаря интраоперационной оценке и анализу индивидуальных особенностей анатомии сосудистого русла в каждом конкретном случае. При этом индоцианин зеленый рекомендуется вводить интраоперационно внутривенно струйно в объеме 5 мл (5–10 мг препарата). В сосудистую фазу артерии лучше всего флуоресцируют на протяжении первых 40 с. Через указанное время начинается паренхиматозная фаза, и уровень флуоресценции постепенно снижается. Пока свойства красителя сохраняют свое действие, имеется возможность четкой визуализации сосудов, кровоснабжающих кишку.

Благодаря ICG-FI имеется возможность оценивать достаточность перфузии тканей кишки и тем самым снижать риск развития несостоятельности межкишечного анастомоза. Данное осложнение встречается в колоректальной хирургии с частотой 7–19,2 % [2], с летальностью до 32 % [1]. Наиболее распространенной причиной несостоятельности является нарушение перфузии тканей кишки в зоне межкишечного анастомоза. Применение ICG облегчает определение оптимального места резекции во время разделения брыжейки и позволяет отчетливо визуализировать области ишемии или плохой перфузии до момента выполнения анастомоза после разделения брыжейки (рис. 9), что значительно облегчает оценку васкуляризации после завершения реконструкции [5]. Оценка и анализ перфузии тканей, осуществляемые при ICG-флуоресцентной ангиографии, дают возможность, помимо традиционной оценки достаточности кровоснабжения тканей, которая основана на субъективном восприятии хирурга (оценка цвета серозной оболочки, пальпируемой пульсации и признаков активного кровотечения из маргинальных артерий), получить более точное измерение уровня перфузии тканей. Это способствует снижению риска несостоятельности анастомоза, благодаря возможности интраоперационного изменения и моделирования оперативного вмешательства,



Рис. 9. Видны распределение перфузии толстой кишки при использовании ICG-флуоресцентной визуализации, а также четкий край демаркации. Зеленым цветом светится хорошо перфузируемая часть кишки, красным – плохо перфузируемая [41]
Fig. 9. The distribution of colon perfusion and a clear edge of demarcation are clearly visible when using ICG – fluorescent imaging. The well–perfused part of the intestine glows green, the poorly perfused part glows red [41]

связанного с адекватной и более детальной оценкой кровоснабжения тканей в области межкишечного анастомоза, что особенно значимо для коморбидных пациентов и при наличии сложностей формирования анастомоза [1].

По мнению L. Boni et al., для оценки перфузии кишки рекомендуется введение раствора ICG двумя болюсами по 3 мл (0,2 мг/кг). Первое введение выполняют после разделения брыжейки, что позволяет визуализировать участки с хорошей перфузией. Второе болюсное введение осуществляется до выполнения межкишечного анастомоза для подтверждения адекватной васкуляризации. В некоторых случаях можно обнаружить разницу между запланированной линией резекции и границами участков с хорошей перфузией и скорректировать уровень линии пересечения [5].

Проведено крупное проспективное мультицентровое исследование PILLAR II, в которое включено 147 пациентов. Вмешательства проводились по поводу дивертикулита (44 %), рака прямой кишки (25 %) и ободочной кишки (21 %). ICG-флуоресцентная ангиография способствовала изменению уровня пересечения кишки у 11 (8 %) пациентов. Несостоятельность анастомоза составила 1,4 %; при этом у 11 пациентов, которым изменили уровень пересечения кишки, несостоятельности анастомоза не было [28].

В качестве итога приведены результаты метаанализа G. Tang et al., в котором проанализированы результаты 20 исследований (5125 пациентов с хирургическим вмешательством по поводу КРР). Применение ICG-флуоресцентной визуализации не снижало частоту повторных операций, частоту конверсии или смертность. Но ICG-FI действительно снижала частоту несостоятельности анастомоза, а также уменьшала объем интраоперационной кровопотери. Кроме того, применение ICG не увеличивало частоту общих послеоперационных осложнений,

послеоперационной кишечной непроходимости, кровотечений из анастомоза, возникновения стриктур анастомоза и время операции [29].

ICG-флуоресцентная визуализация в билиарной хирургии и холангиографии

Визуализация внепеченочных желчевыводящих путей

В последние годы флуоресцентная визуализация с применением ICG приобрела популярность в гепатобилиарной хирургии. Наиболее активно методика применяется в качестве вспомогательного метода при холецистэктомии, особенно лапароскопическим доступом. Серьезным осложнением этой операции все еще является повреждение желчных протоков. Несмотря на то, что лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является очень распространенным вмешательством, частота травм желчных протоков составляет 0,3–0,7 % [30]. Помимо истечения желчи и риска возникновения желчного перитонита, повреждение желчных путей может привести к обструкции с последующей механической желтухой. Позднее распознавание данного осложнения остается достаточно частым явлением, что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни пациентов. Основной причиной повреждения желчных путей является неправильная идентификация анатомических структур. Важным аспектом вмешательства является достижение «critical view of safety» (CVS) перед пересечением пузырной артерии и пузырного протока, что является стандартом выполнения ЛХЭ. В исследовании M.A. Nijssen et al. оценивалась эффективность достижения CVS во время ЛХЭ у 1108 пациентов по данным протоколов хирургических вмешательств и видеозаписей операций. Обнаружено, что CVS достигнут только в 10,8 % случаев и лишь в 18,7 % случаев протоколы вмешательств и видеозаписи совпадали в оценке CVS. Следует отметить, что ни у одного из пациентов с повреждением желчных путей CVS не был достигнут [31]. Актуальными являются поиск и применение методов улучшения визуализации анатомических структур. Одним из таких методов является интраоперационная холангиография. ICG в объеме 4 мл рекомендуется вводить внутривенно не менее чем за 30 мин до операции, что позволяет флуорофору накопиться в желчи. При плановой холецистэктомии ICG рекомендуется вводить за 6–10 ч до процедуры. Таким образом, большая часть индоцианина зеленого аккумулируется во внепеченочных протоках со снижением концентрации в паренхиме печени. После введения флуорофор накапливается в желчи, что способствует улучшению визуализации анатомии желчных путей, особенно в треугольнике Кало (рис. 10). Стандартная доза ICG для флуоресцентной холецистэктомии составляет 0,1–0,2 мг/кг [5].

Применение ICG позволяет идентифицировать анатомию желчевыводящих путей с чувствитель-

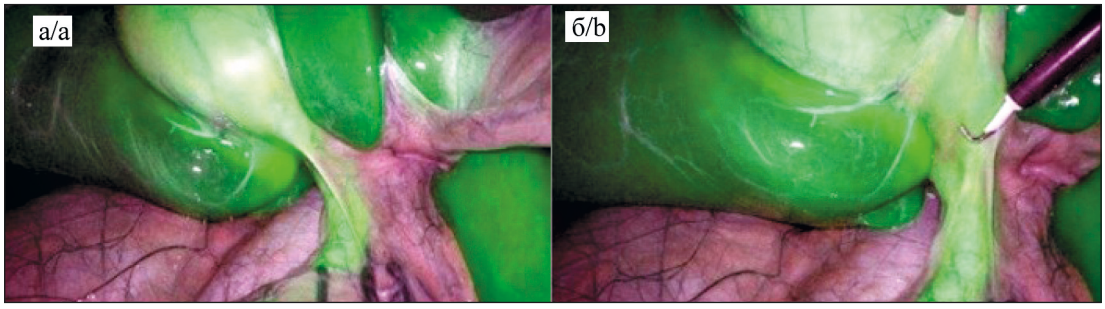


Рис. 10. Контроль расположения магистральных желчных протоков: а – передний; б – задний вид при лапароскопии в флуоресцентном режиме [41]

Fig. 10. The location of the main bile ducts is monitored: a – anterior; b – posterior view during laparoscopy in fluorescent mode [41]

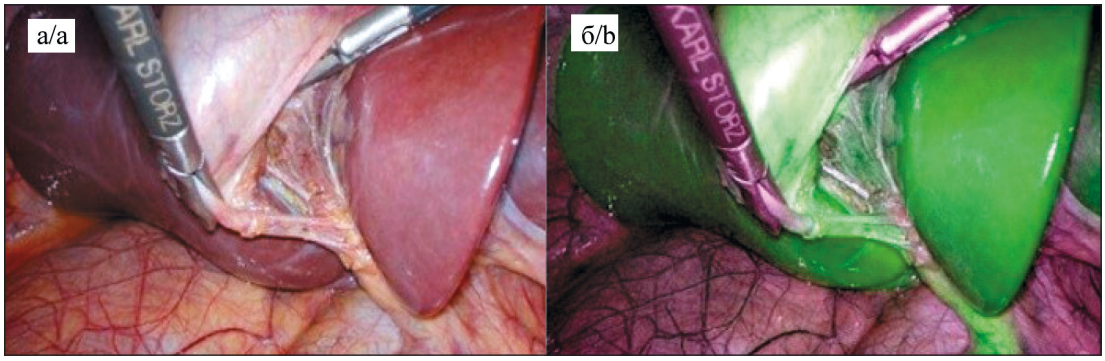


Рис. 11. Выполнение этапа лапароскопической холецистэктомии. Представление переднего вида критериев безопасности по Strasberg в обычном свете (а) и в режиме флуоресценции (б). Видно место соединения пузырного протока с общим желчным протоком [41]

Fig. 11. Laparoscopic cholecystectomy. The anterior view of the Strasberg safety criteria in normal light (a) and in fluorescence mode (b). The junction of the cystic duct with the common bile duct is visible [41]

ностью 100 % и, в частности, место соединения пузырного протока с общим желчным протоком (рис. 11) [5]. Данная методика может демонстрировать свои преимущества не только при рутинном ходе вмешательства, но также в случаях вариантной анатомии желчевыводящих путей или при наличии признаков воспаления, создающих повышенный риск ятрогенного повреждения.

ICG-FI в хирургии печени

Обсуждая вопросы тканевой перфузии индоцианина зеленого, следует отметить, что в хирургии печени ICG изначально использовался для оценки функции печени, что не теряет своей актуальности. Выделение ICG зависит от печеночного кровотока, гепатоцеллюлярной функции и, соответственно, экскреции желчи в связи с фармакологическими характеристиками препарата. Выведение ICG представляет собой эффективный динамический тест, характеризующий функцию печени и перфузию в периоперационных условиях, что применимо при хирургических вмешательствах на печени и при трансплантации печени.

Помимо этого, ICG может быть полезен при операциях у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Индоцианин зеленый имеет свойство накапливаться в тканях ГЦК и в паренхиме печени вокруг очагов опухоли, что может быть использовано для повышения эффективности обнаружения и радикальности удаления новообразования, благодаря флуоресценции границы ГЦК и пораженных окружающих тканей в режиме реального времени, что также способствует снижению частоты интра- и постоперационных осложнений (рис. 12). S. Yao et al. проведено исследование, направленное на оценку клинической значимости ICG-FI при правосторонней гемигепатэктомии для лечения 47 пациентов с гистологически верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой. У 18 из них вмешательство выполнено под контролем ICG-FI (группа 1), в то время как 29 пациентам проведена гемигепатэктомия без ICG-контроля (группа 2). Полученные результаты демонстрируют снижение объема интраоперационной кровопотери у пациентов с ICG-визуализацией по сравнению с пациентами без нее (261 ± 144 *vs* 438 ± 384 мл, p=0,031). Функция печени быстрее восстанавливается в первой группе в связи с отмеченными более низкими максимальными уровнями АЛТ. Диапазон флуоресценции ICG у всех 18 пациентов на поверхности печени соответствовал линии ишемии (демаркационной), а также у всех

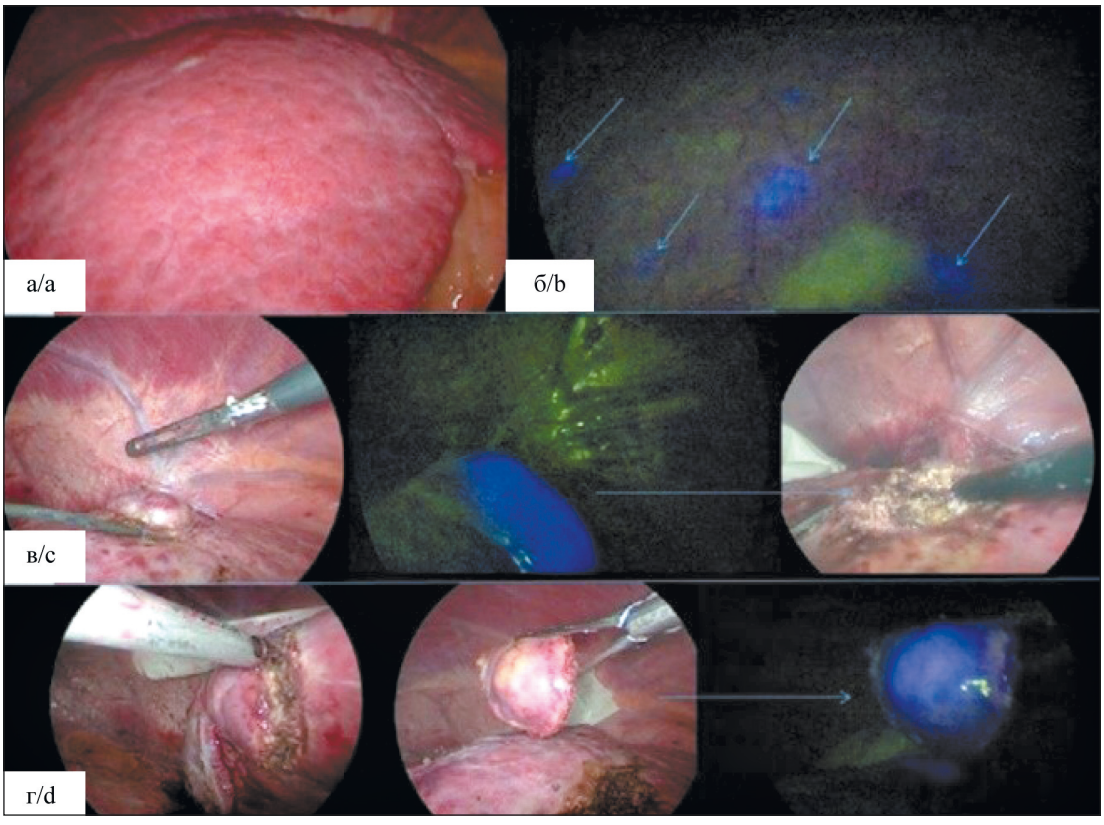


Рис. 12. ICG-визуализация при ГЦК на фоне цирроза печени: представлен внешний вид органа (а). В режиме NIR определяются очаги накопления ICG, которые соответствуют опухолевым узлам (указаны стрелками) (б). Представлено выполнение абляции опухолевого узла, выявленного в режиме NIR (в). Удаление опухолевого узла печени, выявленного в режиме NIR (г) [41]
Fig. 12. ICG imaging in hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis: view of the organ (a). In the NIR mode, the foci of ICG accumulation, which correspond to the tumor nodes (indicated by arrows) (b) are seen. The ablation of the tumor detected in the NIR mode (c). Removal the liver tumor detected in the NIR (d) mode [41]

пациентов первой группы при морфологическом исследовании отмечаются отрицательные края резекции. Среднее время пребывания в стационаре в первой группе составило (11,1 ± 7,8) дней, что меньше, чем в группе без ICG-контроля (13,4 ± 7,1). Частота послеоперационных осложнений составила 5/18 в группе 1 по сравнению с 18/29 в группе 2. Таким образом, ICG-FI может модифицировать гемигепатэктомию в режиме реального времени с повышением точности и безопасности для лечения пациентов с ГЦК [32].

При использовании ICG-флуоресцентной визуализации при вмешательствах на печени необходимо учитывать определенные аспекты. Флуоресценция ткани печени достигается либо при внутривенном введении препарата через периферический или центральный венозный доступ, либо при локальной инъекции в воротную вену интраоперационно в расчете концентрации 0,25 мг/кг [33]. В случае периферического или центрального венозного введения раствора индоцианина зеленого флуоресценция ткани печени возникает через 5 мин; при локальном введении – в течение 1–2 мин. При циррозе печени ткани, пораженные фиброзом, визуализируются медленно и неоднородно, что может привести к диагностическим затруднениям. Введение препарата за день до вмешательства обеспечит клиренс ICG в нормальной паренхиме печени с остаточным окрашиванием в области измененной ткани.

ICG-опосредованная идентификация метастазов печени

ICG-FI может быть эффективна при резекции печени в случае наличия поверхностных метастазов размерами не более 3 мм, не обнаруженных с помощью иных визуализационных методов диагностики. В том случае, когда метастазы имеют малые размеры (до 9 мм), наблюдается флуоресценция всего очага. Однако можно отметить лишь частичную флуоресценцию по типу обода, расположенную на периферии метастатического очага, когда его размеры преодолевают значение более 20 мм. По имеющимся данным, чувствительность методики колеблется от 96 до 100 %, специфичность – от 83 до 94 %. Рекомендуется вводить флуорофор внутривенно струйно (дозировка 0,1–0,5 мг/кг массы тела) за 12–24 ч до операции [1]. Данный временной интервал обоснован фармакокинетикой препарата, в течение этого периода происходит экскреция нормальной паренхимой печени большей части введенного ICG, однако он сохраняется в неопухолевых клетках вокруг метастатического очага (рис. 13).

Выявление перитонеального карциноматоза при колоректальном раке с помощью ICG-визуализации

Крайне значимыми прогностическими факторами карциноматоза брюшины при колоректальном раке являются стадирование и достаточность циторедуктивной операции. ICG-флуоресцентная визуализация может облегчить поиск и оценку опухолевой ткани за пределами первичной опухоли, обеспечивая более высокий уровень эффективности по сравнению со стандартными методами визуального осмотра и пальпации. В подтверждение данной концепции можно представить исследование A. Filippello et al., по результатам которого отмечено накопление ICG при перитонеальном карциноматозе в случае колоректального рака в связи с повышенной проницаемостью и ретенцией препарата опухолевой тканью, данные эффекты могут быть усилены бевацизумабом, используемым для ингибирования неоангиогенеза [34]. G. Barabino et al. показали верную идентификацию перитонеального карциноматоза в 42 (72,4 %) из 58 очагов поражения брюшины. Однако 12 (40 %) из 30 поражений брюшины, не верифицированных гистологически как карциноматозные образования, также флуоресцировали после введения ICG. Полученные результаты демонстрируют, что тест чувствителен, но не специфичен [35]. По мнению N.J. Harlaar et al., вмешательства под контролем молекулярной флуоресценции с использованием флуоресцентного индикатора бевацизумаб-IRDye800CW являются безопасной и перспективной методикой диагностики. Этот метод может иметь дополнительную ценность для пациентов с перитонеальными метастазами колоректального рака за счет улучшения отбора пациентов и оптимизации циторедуктивных вме-

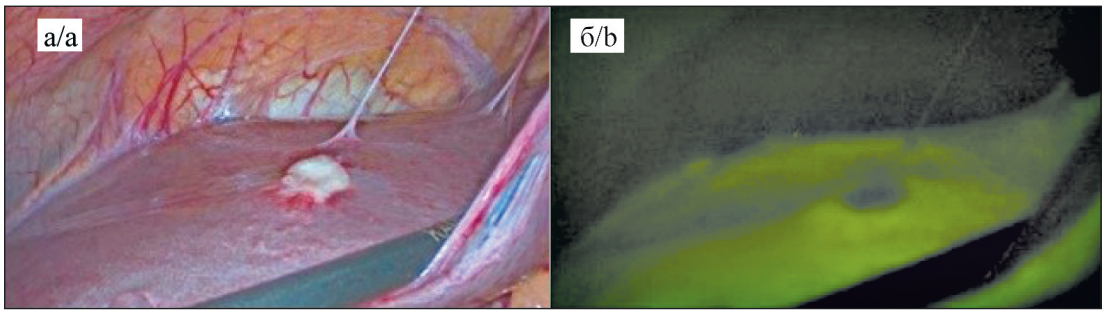


Рис. 13. Визуализация метастаза в печени при колоректальном раке в обычном свете (а) и в режиме NIR-флуоресценции (б) [1]
Fig. 13. Visualization of liver metastasis in colorectal cancer in normal light (a) and in NIR-fluorescence mode (b) [1]

шательств. Последующие исследования необходимы для окончательной оценки диагностической точности молекулярной флуоресценции на основе бевацизумаба-IRDye800CW, необходимой при принятии клинических решений [36].

В исследовании G. Liberale et al. выявлено 63 узелка брюшины, которые оценены на флуоресценцию и подвергнуты дальнейшему гистологическому исследованию. При этом 53 (84 %) оказались злокачественными и 10 (16 %) – без признаков опухолевой ткани. Из них 26 были гипофлуоресцентными, 16 – умереннофлуоресцентными, 21 – гиперфлуоресцентными. Таким образом, у 4 (29 %) из 14 пациентов план операции был изменен после интраоперационной ICG-визуализации [37]. По мнению E. Lieto et. al., ICG-флуоресцентная навигация является достаточно эффективным способом идентификации очагов перитонеального карциноматоза при ее совместном использовании с методами предоперационной визуализации и интраоперационным осмотром/пальпацией очагов. В ходе исследования было получено 69 узелков, 52 из них обнаружены до операции с помощью обычной визуализации (n=30; 43 %) и интраоперационно с помощью визуального осмотра/пальпации (n=22; 32 %). Интраоперационная ICG-флуоресцентная навигация дополнительно выявила 17 гиперфлуоресцентных узелков, из них 16 по результатам гистологического исследования оказались метастатическими. Чувствительность возросла с 76,9 % при обычных диагностических процедурах до 96,9 % при дополнении ICG-визуализацией. Положительное прогностическое значение ICG-FI составило 98,4 % [38].

Также имеются данные систематического обзора PRISMA, в ходе которого оценивались злокачественные новообразования при колоректальном раке в 28 случаях, гепатоцеллюлярной карциноме в 16 случаях, раке яичников в 26 случаях и раке эндометрия в 1 случае. Было собрано и отдельно оценено 353 очага поражения. Чувствительность варьировала от 72,4 до 100 %, специфичность – от 54,2 до 100 %. В двух сериях сообщалось, что плановое вмешательство изменилось у 25 и 29 % пациентов соответственно [39].

Заключение

Введение новых методов визуализации позволяет хирургу в значительной степени индивидуализировать объем операции, что обеспечивает достаточность и безопасность вмешательства. В конечном итоге, использование ICG-флуоресцентной визуализации предоставляет перспективу предотвращения осложнений и повышения радикальности хирургического вмешательства.

Польза ICG-FI для выявления сторожевых лимфатических узлов в случае рака желудка, толстой и прямой кишки, а также отдаленных метастазов колоректального рака в печень не может быть в достаточной степени оценена из-за небольшого числа проспективных исследований. Критическими моментами в использовании интраоперационной флуоресцентной визуализации остаются низкая стандартизация, воспроизводимость результатов и связанная с этим трудность сравнения имеющихся результатов исследований [40]. Будущие исследования, в том числе, будут касаться изучения новых флуорофоров. В настоящее время клинически доступны в хирургии только два флуорофора ближнего инфракрасного диапазона: ICG и метиленовый синий. Однако ни один из них не обеспечивает оптимальной специфичности и стабильности для целенаправленного наведения изображения [18]. Помимо этого, ведутся работы по разработке новых флуорофоров, которые являются водорастворимыми и биосовместимыми, с максимумами поглощения и излучения в желаемых ближних инфракрасных спектрах и улучшенными характеристиками флуоресценции [41].

С момента начала применения в 1960-х гг. флуоресцентной визуализации в биологии и медицине, а также последующей разработки методики флуоресцентной визуализации с применением индоцианина зеленого метод демонстрирует перспективные возможности в клинической практике. С того времени ICG-FI обрела популярность и стала применяться при биопсии сторожевого лимфоузла при раке молочной железы, нейрохирургических вмешательствах, кардиохирургических вмешательствах в случае шунтирования коронарных артерий, пластической хирургии. ICG-флуоресцентная навигации в хирургии органов брюшной полости, в частности в абдоминальной онкохирургии, получила распространение в относительно недавнее время, но уже показала свою перспективность. В настоящее время она широко применяется при картировании лимфоузлов, визуализации злокачественных новообразований и метастазов, а также в реконструктивной хирургии, ангиографии, оценке перфузии зоны межкишечного анастомоза и в холангиографии. Имеющиеся данные подчеркивают значимость новых и уже существующих научных трудов, рандомизированных исследований и обзорных статей, способствующих объединению, систематизации и углублению знаний в области применения ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии.

Следует также отметить активное распространение за последние несколько лет методики ICG-флуоресцентной визуализации в отечественной практике, связанное с накоплением данных, которые демонстрируют значительное масштабирование возможностей хирургических методов с применением навигационных методик, а также появление первых систем визуализации российского производства – ICGscope-MMC [42]. Аппарат позволяет обеспечивать качественную визуализацию с высоким уровнем чувствительно-

сти детекции флуоресцентного излучения. Данные обстоятельства способствовали существенному увеличению доступности методики. Также немаловажным является факт постепенного перехода в навигационных методиках, в том числе в отечественной практике, к сочетанию диагностических и лечебных мероприятий – тераностике, с совершенствованием концепций безопасной хирургии. Нельзя исключать в последующем возможность включения ICG-флуоресцентной визуализации в клинические рекомендации, учитывая перспективность и интенсивность развития визуализационных методик, основанных на флуоресценции.

Таким образом, ICG-флуоресцентная навигация является эффективным и перспективным методом визуализации в абдоминальной онкохирургии, способствующим повышению безопасности и технологичности оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Кащенко В.А., Лодыгин А.В., Волкова Е.С., Напалков А.Н., Коробицына А.М.* ICG-флуоресцентная навигация в колоректальной хирургии. Клиническая больница № 2. 2019; 2(28): 12–7. [*Kashchenko V.A., Lodygin A.V., Volkova E.S., Napalkov A.N., Korobicyna A.M.* ICG-fluorescent navigation in colorectal surgery. The Hospital № 2. 2019; 2(28): 12–7. (in Russian)].

2. *Jansen-Winkeln B., Germann I., Köhler H., Mehdorn M., Maktabi M., Sucher R., Barberio M., Chalopin C., Diana M., Moulla Y., Gockel I.* Comparison of hyperspectral imaging and fluorescence angiography for the determination of the transection margin in colorectal resections-a comparative study. Int J Colorectal Dis. 2021; 36(2): 283–91. doi: 10.1007/s00384-020-03755-z. Erratum in: Int J Colorectal Dis. 2022; 37(8): 1921.

3. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F.* Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. [cited 2022 Nov 12]. URL: https://gco.iarc.fr/today/home.

4. *Baiocchi G.L., Molfino S., Molteni B., Quarti L., Arcangeli G., Manenti S., Arru L., Botticini M., Gheza F.* Fluorescence-guided lymphadenectomy in gastric cancer: a prospective western series. Updates Surg. 2020; 72(3): 761–72. doi: 10.1007/s13304-020-00836-0.

5. *Boni L., Macina S., David G., Cassinotti E., Fingerhut A.* ICG-Enhanced Fluorescence-Guided Laparoscopic Surgery. 2nd ed. Endo-Press GmbH. Germany, 2019. 20 p.

6. *Milhomem L.M., Milhomem-Cardoso D.M., da Mota O.M., Mota E.D., Kagan A., Filho J.B.S.* Risk of lymph node metastasis in early gastric cancer and indications for endoscopic resection: is it worth applying the east rules to the west? Surg Endosc. 2021; 35(8): 4380–8. doi: 10.1007/s00464-020-07932-7.

7. *Chen Q.Y., Xie J.W., Zhong Q., Wang J.B., Lin J.X., Lu J., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang Z.N., Lin J.L., Zheng H.L., Li P., Zheng C.H., Huang C.M.* Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2020; 155(4): 300–11. doi: 10.1001/jamasurg.2019.6033.

8. *Mitsumori N., Nimura H., Takahashi N., Kawamura M., Aoki H., Shida A., Omura N., Yanaga K.* Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014; 20(19): 5685–93. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5685.

9. *Kim D.W., Jeong B., Shin I.H., Kang U., Lee Y., Park Y.S., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H.* Sentinel node navigation surgery using near-infrared indocyanine green fluorescence in early gastric cancer. Surg Endosc. 2019; 33(4): 1235–43. doi: 10.1007/s00464-018-6401-z.

10. *Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J., Heniford B.T., Augenstein V.A.* Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. Surg Innov. 2016; 23(2): 166–75. doi: 10.1177/1553350615604053.

11. *He M.F., Jiang Z.W., Hao Z.W., An J., Zhai J., Shen J.K.* [Diagnostic value of optical imaging combined with indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2019; 22(12): 1196–1204. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.017.

12. *Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю.* Современный подход к диагностике и лечению раннего рака желудка. Новости клинической цитологии России. 2019; 23(3): 5–14. [*Mikhaleva L.M., Birukov A.E., Midiber K.Yu.* Modern view in early gastric cancer diagnostics and management. Russian News of Clinical Cytology. 2019; 23(3): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.24411/1562-4943-2019-10301.

13. *Ushimaru Y., Omori T., Fujiwara Y., Yanagimoto Y., Sugimura K., Yamamoto K., Moon J.H., Miyata H., Ohue M., Yano M.* The Feasibility and Safety of Preoperative Fluorescence Marking with Indocyanine Green (ICG) in Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. J Gastrointest Surg. 2019; 23(3): 468–76. doi: 10.1007/s11605-018-3900-0.

14. *Kitano S., Shiraishi N., Uyama I., Sugihara K., Tanigawa N.; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group.* A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. Ann Surg. 2007; 245(1): 68–72. doi: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8.

15. *Nishigori N., Koyama F., Nakagawa T., Nakamura S., Ueda T., Inoue T., Kawasaki K., Obara S., Nakamoto T., Fujii H., Nakajima Y.* Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). Ann Surg Oncol. 2016; 23: 266–74. doi: 10.1245/s10434-015-4509-0.

16. *Caprioli M., Garosio I., Botteri E., Vettoretto N., Molteni B., Molfino S., Yiu D., Portolani N., Baiocchi G.L.* Fluorescence-guided nodal navigation during colectomy for colorectal cancer. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2022; 31(6): 879–86. doi: 10.1080/13645706.2022.2045500.

17. *Ho M.F., Futaba K., Mak T.W.C., Ng S.S.M.* Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. Asian J Endosc Surg. 2022; 15(3): 563–8. doi: 10.1111/ases.13050.

18. *Keller D.S., Ishizawa T., Cohen R., Chand M.* Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2(10): 757–66. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30216-9.

19. *Tejedor P., Sagias F., Khan J.* Lymphatic drainage of a splenic flexure tumour defined by intra-operative indocyanine green mapping – a video vignette. Colorectal Dis. 2020; 22(1): 106–7. doi: 10.1111/codi.14826.

20. *Vasey C.E., Rajaratnam S., O'Grady G., Hulme-Moir M.* Lymphatic Drainage of the Splenic Flexure Defined by Intraoperative Scintigraphic Mapping. Dis Colon Rectum. 2018; 61(4): 441–6. doi: 10.1097/DCR.0000000000000986.

21. *Alius C., Tudor C., Badiu C.D., Dascalu A.M., Smarandache C.G., Sabau A.D., Tanasescu C., Balasescu S.A., Serban D.* Indocyanine Green-Enhanced Colorectal Surgery-between Being Superfluous and Being a Game-Changer. Diagnostics (Basel). 2020; 10(10): 742. doi: 10.3390/diagnostics10100742.

22. *Andersen H.S., Bennedsen A.L.B., Burgdorf S.K., Eriksen J.R., Eiholm S., Toxværd A., Riis L.B., Rosenberg J., Gögenur I.* In vivo and ex vivo sentinel node mapping does not identify the same lymph nodes in colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2017; 32(7): 983–90. doi: 10.1007/s00384-017-2777-9.

23. *Emile S.H., Elfeki H., Shalaby M., Sakr A., Sileri P., Laurberg S., Wexner S.D.* Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. J Surg Oncol. 2017; 116(6): 730–40. doi: 10.1002/jso.24701.

24. *Kusano M., Kokudo N., Toi M., Kaibori M.* ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery. Tokyo: Springer; 2016. 474 p.

25. *Fujita S., Akasu T., Mizusawa J., Saito N., Kinugasa Y., Kanemitsu Y., Ohue M., Fujii S., Shiozawa M., Yamaguchi T., Moriya Y.; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group.* Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2012; 13(6): 616–21. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70158-4.

26. *Akiyoshi T., Ueno M., Matsueda K., Konishi T., Fujimoto Y., Nagayama S., Fukunaga Y., Unno T., Kano A., Kuroyanagi H., Oya M., Yamaguchi T., Watanabe T., Muto T.* Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. Ann Surg Oncol. 2014; 21(1): 189–96. doi: 10.1245/s10434-013-3216-y.

27. *Ryu S., Hara K., Kitagawa T., Okamoto A., Marukuchi R., Ito R., Nakabayashi Y.* Fluorescence vessel and ureter navigation during laparoscopic lateral lymph node dissection. Langenbecks Arch Surg. 2022; 407(1): 305–12. doi: 10.1007/s00423-021-02286-7.

28. *Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E., McLemore E.C., Margolin D.A., Sherwinter D.A., Lee S.W., Senagore A.J., Phelan M.J., Stamos M.J.* Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. J Am Coll Surg. 2015; 220(1): 82–92. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.

29. *Tang G., Du D., Tao J., Wei Z.* Effect of Indocyanine Green Fluorescence Angiography on Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

and Propensity-Score-Matched Studies. Front Surg. 2022; 9. doi: 10.3389/fsurg.2022.815753.

30. *van den Bos J., Wieringa F.P., Bouvy N.D., Stassen L.P.S.* Optimizing the image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments. Surg Endosc. 2018; 32(12): 4820–32. doi: 10.1007/s00464-018-6233-x.

31. *Nijssen M.A., Schreinemakers J.M., Meyer Z., van der Schelling G.P., Crolla R.M., Rijken A.M.* Complications After Laparoscopic Cholecystectomy: A Video Evaluation Study of Whether the Critical View of Safety was Reached. World J Surg. 2015; 39(7): 1798–803. doi: 10.1007/s00268-015-2993-9.

32. *Yao S., Zhang L., Ma J., Jia W., Chen H.* Precise right hemihepatectomy for the treatment of hepatocellular carcinoma guided by fusion ICG fluorescence imaging. J Cancer. 2020; 11(9): 2465–75. doi: 10.7150/jca.41039.

33. *Morrell A.L.G., Morrell A.C., Morrell-Junior A.C., Mendes J.M., Tustumi F., Morrell A.G.* Indocyanine green fluorescence imaging in robotic surgery: state of art, tips and tricks in current applications. Arq Gastroenterol. 2021; 58(1): 61–70. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-11.

34. *Filippello A., Porcheron J., Klein J.P., Cottier M., Barabino G.* Affinity of Indocyanine Green in the Detection of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. Surg Innov. 2017; 24(2): 103–8. doi: 10.1177/1553350616681897.

35. *Barabino G., Klein J.P., Porcheron J., Grichine A., Coll J.L., Cottier M.* Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging using indocyanine green in colorectal carcinomatosis surgery: Proof of concept. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(12): 1931–7. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.389.

36. *Harlaar N.J., Koller M., de Jongh S.J., van Leeuwen B.L., Hemmer P.H., Kruijff S., van Ginkel R.J., Been L.B., de Jong J.S., Kats-Ugurlu G., Linssen M.D., Jorritsma-Smit A., van Oosten M., Nagengast W.B., Ntziachristos V., van Dam G.M.* Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1(4): 283–90. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6.

37. *Liberale G., Vankerckhove S., Caldon M.G., Ahmed B., Moreau M., Nakadi I.E., Larsimont D., Donckier V., Bourgeois P.; Group R&D for the Clinical Application of Fluorescence Imaging of the Jules Bordet's Institute.* Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. Ann Surg. 2016; 264(6): 1110–5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001618.

38. *Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Basile N., Castellano P., Orditura M., Galizia G.* Fluorescence-Guided Surgery in the Combined Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Preliminary Results and Considerations. World J Surg. 2018; 42(4): 1154–60. doi: 10.1007/s00268-017-4237-7.

39. *Baiocchi G.L., Gheza F., Molfino S., Arru L., Vaira M., Giacopuzzi S.* Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. BMC Surg. 2020; 20(1): 158. doi: 10.1186/s12893-020-00821-9.

40. *Nowak K., Karampinis I., Gerken A.L.H.* Application of Fluorescent Dyes in Visceral Surgery: State of the Art and Future Perspectives. Visc Med. 2020; 36(2): 80–7. doi: 10.1159/000506910.

41. *Wang H., Li X., Tse B.W., Yang H., Thorling C.A., Liu Y., Touraud M., Chouane J.B., Liu X., Roberts M.S., Liang X.* Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics. Theranostics. 2018; 8(5): 1227–42. doi: 10.7150/thno.22872.

42. *Акопов А.Л., Асадчая Д.П., Бикетов М.А., Богатиков А.А., Божок А.А., Ведянская Д.А., Волынский М.А., Глузман М.И., Давлетшина В.В., Дворецкий С.Ю., Зайцев В.В., Ильин А.А., Камшилин А.А., Капшук Я.Ю., Карачун А.М., Кащенко В.А., Комаров И.В., Коптеев Н.Р., Коробицина А.М., Краморов Е.С., Лодыгин А.В., Мамонтов О.В., Назаренко А.А., Павлов Р.В., Папаян Г.В., Пелипась Ю.В., Портной С.М., Ратников В.А., Руткин И.О., Стрижелецкий В.В., Струй А.В., Топузов Р.Э., Щербинин А.В.* ICG-флуоресцентная навигация в абдоминальной хирургии. Учебно-методическое пособие. М., 2022. 84 с. [*Akopov A.L., Asadchaya D.P., Biketov M.A., Bogatikov A.A., Bozhok A.A., Vedyanskaya D.A., Volynskii M.A., Gluzman M.I., Davletshina V.V., Dvoretskii S.Yu., Zaitsev V.V., Il'in A.A., Kamshilin A.A., Kapshuk Ya.Yu., Karachun A.M., Kashchenko V.A., Komarov I.V., Kopteev N.R., Korobitsina A.M., Kramorov E.S., Lodygin A.V., Mamontov O.V., Nazarenko A.A., Pavlov R.V., Papayan G.V., Pelipas' Yu.V., Portnoi S.M., Ratnikov V.A., Rutkin I.O., Strizheletskii V.V., Strui A.V., Topuzov R.E., Shcherbinin A.V.* ICG-fluorescent navigation in abdominal surgery. Teaching material. Moscow, 2022. 84 p. (in Russian)].

Поступила/Received 02.02.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 14.03.2023
Принята к публикации/Accepted 30.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровин Владислав Юрьевич, студент, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com. SPIN-код: 4351-1111. Researcher ID (WOS): AEI-7166-2022. ORCID: 0000-0002-6865-4604.

Тымчук София Сергеевна, студентка, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3287-1126. Researcher ID (WOS): HKN-0063-2023. ORCID: 0000-0001-9099-8553.

Давлетшина Виктория Викторовна, врач-хирург, онколог онкологического отделения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9832-6461. Researcher ID (WOS): F-3983-2016. Author ID (Scopus): 576655563000. ORCID: 0000-0002-1988-1608.

Павлов Ростислав Владимирович, генеральный директор, ООО «Мой медицинский центр Высокие Технологии» (г. Всеволожск, Россия). SPIN-код: 7433-8383. Researcher ID (WOS): GOH-2965-2022. Author ID (Scopus): 57224938652. ORCID: 0000-0003-2187-2388.

Кащенко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе, главный хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9814-3956. Researcher ID (WOS): K-8778-2015. Author ID (Scopus): 7003374162. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дубровин Владислав Юрьевич: анализ научной работы, поиск и обработка литературных данных, написание статьи.
Тымчук София Сергеевна: поиск и обработка литературных данных, написание статьи.
Давлетшина Виктория Викторовна: разработка концепции научной работы, поиск и обработка литературных данных, анализ научной работы.
Павлов Ростислав Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Кащенко Виктор Анатольевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

ABOUT THE AUTHORS

Vladislav Yu. Dubrovin, student, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). E-mail: vladislavdubrovin9@gmail.com. Researcher ID (WOS): AEI-7166-2022. ORCID: 0000-0002-6865-4604.
Sofiia S. Tymchuk, student, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): HKN-0063-2023. ORCID: 0000-0001-9099-8553.
Viktoriia V. Davletshina, MD, Surgeon, Oncologist, Oncology Department, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-3983-2016. Author ID (Scopus): 576655563000. ORCID: 0000-0002-1988-1608.
Rostislav V. Pavlov, General Manager, «Moi meditsinskii tsentr Vysokie Tekhnologii» LLC (Vsevolozhsk, Russia). Researcher ID (WOS): GOH-2965-2022. Author ID (Scopus): 57224938652. ORCID: 0000-0003-2187-2388.
Viktor A. Kashchenko, MD, Professor, Deputy General Manager for Scientific and Educational Work, Chief Surgeon, L.G. Sokolov North-Western Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): K-8778-2015. Author ID (Scopus): 7003374162. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladislav Yu. Dubrovin: data analysis, data collection and processing, drafting of the manuscript.
Sofiia S. Tymchuk: data collection and processing, drafting of the manuscript.
Viktoriia V. Davletshina: study conception and design, data collection and processing, data analysis.
Rostislav V. Pavlov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
Viktor A. Kashchenko: study conception and design, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-160-167
УДК: 616.34-006.6-089

Для цитирования: *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А.* Вариабельность хирургических подходов к лечению больных метастатическим колоректальным раком (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 160–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-160-167

For citation: *Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Babyshkina N.N., Ponomareva A.A.* Variability in surgical treatment of metastatic colorectal cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 160–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-160-167

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.Ю. Добродеев[1], Д.Н. Костромицкий[1], С.Г. Афанасьев[1], А.С. Тарасова[1], Н.Н. Бабышкина[1,2], А.А. Пономарева[1]

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

Аннотация

Введение. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований колоректальный рак (КРР) в мире и в нашей стране прочно занимает лидирующие позиции. На момент постановки диагноза около 35 % больных имеют метастазы в печени, в связи с чем прогноз течения заболевания крайне неблагоприятный – 5-летний срок переживает менее 15 % больных, что побуждает к разработке оптимальных вариантов лечения. **Целью исследования** явился поиск данных о становлении и развитии хирургического метода лечения у больных метастатическим КРР (мКРР) с изолированным поражением печени. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и Pubmed, включались публикации, содержащие исторические и современные результаты (с 1976 по 2021 г.). **Результаты.** Резекция печени – единственный шанс на увеличение продолжительности жизни больных мКРР с изолированными метастазами в печени. Проведение оперативного вмешательства на печени у данной категории больных в рамках комбинированного лечения обеспечивает повышение 5-летней выживаемости до 45–60 %. При этом радикальное хирургическое лечение включает удаление первичной опухоли и всех метастазов с отрицательными гистологическими краями резекции и сохранением достаточного объема функциональной паренхимы печени. В статье рассматриваются различные подходы к хирургическому лечению больных мКРР с метастазами в печени с оценкой их преимуществ и недостатков, а также представлены данные об особенностях течения периоперационного периода и онкологических результатах. **Выводы.** Стратегия хирургического лечения должна быть адаптирована для каждого больного мКРР с синхронными метастазами в печени. Составление индивидуального плана, сочетающего оперативное вмешательство с системной химиотерапией, является основной задачей мультидисциплинарной команды, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, летальность, выживаемость.

Добродеев Алексей Юрьевич, dobrodeev@oncology.tomsk.ru

VARIABILITY IN SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.Yu. Dobrodeev[1], D.N. Kostromitsky[1], S.G. Afanasyev[1], A.S. Tarasova[1], N.N. Babyshkina[1,2], A.A. Ponomareva[1]

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

Abstract

Background. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers and one of the most leading causes of cancer-related deaths worldwide. Approximately 35 % of CRC patients have liver metastases at the time of diagnosis. These patients have a poor prognosis, with the 5-year survival rate of 15 %. Given the poor survival with currently approved methods, the development of the optimal treatment options is needed. **The purpose of the study** was to search for data on the development of surgical techniques for the treatment of patients with metastatic CRC (mCRC) with isolated liver metastasis. **Material and Methods.** Literature search was carried out in Medline, Cochrane Library, Elibrary and Pubmed databases, including publications characterizing historical and modern results (from 1976 to 2021). **Results.** Liver resection in mCRC patients with isolated liver metastasis is the only treatment that offers a chance of increasing the 5-year survival rate up to 45–60 %. Radical surgery should include the removal of the primary tumor and all metastases with negative histological resection margins while preserving sufficient functional liver parenchyma. The paper discusses various approaches to surgical treatment of mCRC patients with liver metastases, with an assessment of their advantages and disadvantages, as well as presents data on perioperative and oncological outcomes. **Conclusion.** The surgical treatment strategy should be adapted for each mCRC patient with synchronous liver metastases. The core function of a multidisciplinary team is to determine the patient's treatment plan combining surgery and systemic chemotherapy, which will improve the immediate and long-term treatment outcomes.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, surgical treatment, postoperative complications, mortality, survival.

Введение

По данным мировой статистики, колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости (10 %) и 2-е место среди причин смерти от злокачественных новообразований (9,4 %) [1]. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 19 315 90 новых случаев КРР и 830 180 смертей от данной патологии. Аналогичная ситуация по заболеваемости и смертности наблюдается в России [2]. При этом на момент постановки диагноза отмечается большой удельный вес больных с IV стадией (49 %) опухолевого процесса, что обусловливает высокую одногодичную летальность (42,3 %).

Наиболее частым местом метастазирования КРР является печень – при естественном течении болезни метастатическое поражение печени развивается более чем в 50 % случаев [3]. Следует отметить, что около 35 % больных КРР имеют метастазы в печени при первичной постановке на учет или во время выполнения оперативного вмешательства на первичной опухоли, а у 70 % больных печеночные метастазы выявляются в различные сроки динамического наблюдения [4].

Показания к хирургическому удалению метастазов в печени в последние годы разрабатывались на основании опухоль-ассоциированных факторов, таких как количество, размер и распространенность очагов в печени. Однако сейчас основное внимание уделяется остающейся ткани печени, в связи с чем резектабельность определяется как возможность выполнить резекцию печени с чистыми краями (R0) при сохранении достаточного объема функционирующей печеночной паренхимы [5]. В свою очередь, наличие неоперабельного внепеченочного опухолевого процесса до сих пор считается противопоказанием к операции на печени. Кроме того, до 85 % больных метастатическим КРР (мКРР) являются неоперабельными из-за близкого расположения опухолевых узлов к магистральным сосудам в печени, большого количества и размера метастазов, а также невозможности добиться адекватного объема остающейся нормальной ткани печени [6].

В настоящее время прогноз у больных мКРР значительно улучшился за счет стандартизации скрининговых программ, разработки методов диагностики, появления новых химиотерапевти-

ческих препаратов и совершенствования методов лучевой терапии и хирургического лечения. При этом резекция первичной опухоли и метастазов в печени является приоритетным вариантом лечения больных мКРР с резектабельными метастазами в печени при отсутствии внепеченочных очагов [7–9]. Вместе с тем, общая 5-летняя выживаемость больных была увеличена с 8 % при проведении паллиативной химиотерапии до 40 % при использовании мультимодального подхода, включающего рациональное сочетание химиотерапии и хирургического лечения [10].

Из литературных источников известно несколько вариантов локального лечения метастазов в печени, к которым относятся парциальная резекция печени, термоабляция, химиоперфузия и химиоэмболизация печеночных сосудов, однако резекция печени представляет собой наиболее эффективный метод лечения больных мКРР [11, 12].

В одном из первых ретроспективных исследований по оценке результатов хирургического лечения у 113 больных мКРР, проведенном C.B. Wood et al. в Королевской клинике Глазго [13], было показано, что при множественном билобарном поражении печени 1-годичная выживаемость больных не превышала 5,7 %, при метастатическом поражении одной доли – 27 %, а при солитарных метастазах возрастала до 60 %.

Таким образом, хирургическое лечение изолированных метастазов в печени – эффективный метод лечения отдельной категории больных мКРР, который характеризуется низкой послеоперационной летальностью, не превышающей 6,6 %, и обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне 39–58 % [14, 15]. Следует отметить, что обширные резекции печени с удалением не менее 70 % паренхимы печени, которые выполняются в специализированных гепатологических центрах, сопровождаются послеоперационной летальностью в пределах 5 % [16].

При хирургическом лечении мКРР большое внимание уделяется определению оптимальных границ резекции метастатических очагов, так как отступ по краю резекции печени считается важным прогностическим фактором. Установлено, что если расстояние от края резекции печени до опухоли составляет более 1 мм, то 5-летняя выживаемость больных достигает 40 %, а при отступе менее 1 мм – уменьшается до 25 % [17, 18].

Основной проблемой выбора тактики лечения больных мКРР является отсутствие персонификации хирургического метода, что позволило бы, с одной стороны, увеличить безрецидивную и общую выживаемость, а с другой – определить круг лиц, у которых оперативное вмешательство не повлияет на онкологические результаты [19]. В последние годы проведен ряд исследований, в которых была предпринята попытка систематизировать прогностические факторы у больных мКРР, перенесших оперативное вмешательство (как на первичной опухоли, так и на печени). Хотя в результате этих работ выявлено множество факторов, связанных с исходом заболевания, до сих пор существует ограниченный консенсус относительно важности представленных прогностических факторов и пороговых значений для конкретных факторов [20].

В литературе описан ряд факторов, влияющих на прогноз у больных мКРР. В частности, к неблагоприятным факторам хирургического лечения относятся наличие ≥3 метастазов в печени, положительный край резекции, метастатическое поражение парааортальных и портальных лимфоузлов, экстрапеченочные метастазы [21]. Кроме того, худший прогноз с безрецидивной выживаемостью больных менее 12 мес был зарегистрирован при низкодифференцированных опухолях, высоком уровне раково-эмбрионального антигена (РЭА), количестве метастазов в печени ≥4 и отступе от края резекции печени до опухоли менее 10 мм [22].

К настоящему времени для планирования хирургического лечения у больных мКРР было создано большое количество оценочных шкал [23–27]. Из них особого внимания заслуживает шкала GAME, предложенная G.A. Margonis et al. [28], основанная на анализе неблагоприятных факторов прогноза. Согласно данной шкале, оценка риска рассчитывается каждому больному путем присвоения баллов в соответствии с наличием следующих прогностических факторов: мутации в генах семейства RAS (1 балл), уровень РЭА≥20 нг/мл (1 балл), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (1 балл), показатель опухолевой нагрузки (Tumour Burden Score – TBS) от 3 до 8 (1 балл) или ≥9 (2 балла), наличие внепеченочных метастазов (2 балла). Показано, что общая 5-летняя выживаемость у больных в группе высокого риска (≥4 баллов) составила лишь 11 %, а в группе низкого риска (0–1 балл) достигла 73,4 %.

На данный момент существует 3 стратегии хирургического лечения больных мКРР, отличающиеся последовательностью резекций первичной опухоли и метастазов в печени [29, 30]. При этом, вне зависимости от хронологии проведения оперативных вмешательств, конечной целью всех стратегий является радикальная резекция (R0) как первичной опухоли, так и метастазов в печени.

Исторически сложившейся является «классическая» стратегия, предполагающая выполнение резекции пораженного участка толстой или прямой кишки с последующей химиотерапией и операцией на печени. Преимущество этого варианта заключается в снижении риска осложнений, связанных с прогрессированием первичной опухоли, включая острую толстокишечную непроходимость. Основным недостатком данного подхода является риск послеоперационных осложнений, связанных с вмешательствами на толстой кишке, что не позволяет своевременно начать адъювантную химиотерапию и

приводит к прогрессированию опухолевого процесса в печени (переход метастазов в нерезектабельное состояние) [31, 32]. Кроме того, при выполнении этапного хирургического лечения на фоне химиотерапии резко возрастает частота периоперационных осложнений, связанных со стеатозом печени и синдромом синусоидальной обструкции [33].

В течение последних 15 лет быстрый прогресс в области анестезиологии и реаниматологии, а также совершенствование хирургической техники привели к развитию «комбинированной» стратегии, включающей одновременную резекцию первичной опухоли в кишке и метастазов в печени. Главным преимуществом данного подхода является сокращение числа оперативных вмешательств. Чаще всего симультанные операции выполняются у пациентов с раком правой половины толстой кишки с солитарными метастазами в печени. К недостаткам этой стратегии относится высокая частота послеоперационных осложнений и летальности. В случае возникновения послеоперационных осложнений, как и при «классической» стратегии, сроки начала химиотерапии задерживаются, в результате чего значительно повышается риск прогрессирования заболевания [34].

Стратегия «liver first» заключается в выполнении на первом этапе резекции метастазов в печени с последующим оперативным вмешательством на первичной опухоли в кишке. Данный подход приемлем при низких формах рака прямой кишки, в период реализации эффекта радиотерапии, либо у больных с множественным билобарным поражением печени при наличии индолентной первичной опухоли [35]. Такой подход оправдывается тем, что у больных КРР с множественными метастазами в печени прогноз заболевания в наибольшей степени зависит от функции печени. Более того, резекция или экстирпация прямой кишки с формированием концевой стомы снижает социальную адаптацию больных и не приводит к улучшению отдаленных результатов при нерезектабельных метастазах в печени [36, 37].

В связи с разнонаправленностью взглядов различных школ на подходы к лечению больных мКРР с синхронными метастазами в печени и отсутствием убедительных международных рекомендаций окончательное решение о выборе стратегии лечения в настоящее время в большинстве лечебных учреждений остается за мультидисциплинарной командой [38].

Представляет интерес опыт работы Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (США), в котором проведено одно из первых исследований по оценке эффективности комбинированного подхода [39]. В исследование было включено 240 больных мКРР с синхронным изолированным поражением печени. Их них 134 больным была выполнена одномоментная резекция первичной опухоли и метастазов в печени, у 106 больных проведены поэтапные оперативные вмешательства. Следует отметить, что симультанные операции выполнялись при поражении правых отделов ободочной кишки ($p<0,001$), небольших по размерам метастазах ($p<0,01$) и меньшем их количестве ($p<0,001$). Показано, что периоперационные осложнения были менее распространены в группе комбинированных резекций (49 %) по сравнению с группой поэтапных резекций (67 %) ($p<0,003$). Кроме того, количество койко-дней (10) при одновременных резекциях было меньше, чем при использовании традиционного подхода (18) ($p=0,001$). При этом летальность в обеих группах была сопоставима (по 3 случая в каждой группе). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что комбинированный подход при лечении больных мКРР является безопасным и эффективным, позволяет снизить частоту периоперационных осложнений, не влияя на уровень летальности.

Аналогичные результаты были получены авторами китайского метаанализа [40], который охватывал 19 нерандомизированных контролируемых исследований и включал 2724 больных мКРР. Показано, что у больных в группе одновременных резекций ($n=1116$) наблюдались меньшее время пребывания в стационаре ($p<0,001$) и более низкая частота осложнений ($p<0,001$) относительно больных группы поэтапных резекций ($n=1608$). Вместе с этим, в сравниваемых группах не выявлено значимых различий по уровню интраоперационной кровопотери ($p=0,06$) и послеоперационной летальности ($p=0,16$), а также по показателям 1-, 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости ($p>0,05$). Авторы метаанализа указывают, что симультанная операция достаточно безопасна, эффективна и может рассматриваться как предпочтительный вариант хирургического лечения у отдельной категории больных мКРР, однако к этим результатам следует относиться сдержанно из-за низкого уровня доказательности и неоднородности исследуемых групп.

Другой китайский метаанализ [41], посвященный сравнительной оценке одновременной и отсроченной резекции рака толстой кишки и метастазов в печени, который включал 2880 больных мКРР, продемонстрировал схожие данные. Более низкая частота послеоперационных осложнений была отмечена в группе комбинированных вмешательств по сравнению с группой этапных резекций ($p=0,0002$), а показатели 60-дневной летальности и отдаленной общей и безрецидивной выживаемости между группами значимо не отличались ($p>0,05$). Таким образом, одномоментные резекции были признаны безопасными при тщательном отборе больных и эффективными в достижении отдаленных онкологических результатов.

Систематический обзор [42] с оценкой 4494 больных из 22 исследований поставил под сомне-

ние надежность некоторых ранее опубликованных метаанализов [40, 41], основанных на ретроспективных когортных исследованиях, в которых симультанные операции в основном проводились у больных с изначально благоприятным прогнозом. В частности, комбинированные операции выполнялись при солитарных метастазах в печени (≤3 узлов, p<0,0001), меньших размерах очагов (диаметр ≤5 см, p=0,04) и поражении только одной доли печени (p=0,0002), что требовало минимальных (паренхимосберегающих) резекций печени (p<0,00001). После коррекции исходных диспропорций показано, что одномоментные и поэтапные резекции имели сопоставимые показатели по уровню послеоперационных осложнений, летальности, общей и безрецидивной выживаемости [42].

Противоречивые результаты многочисленных метаанализов объясняются ограничениями, связанными с тем, что в основном изучались ретроспективные и нерандомизированные исследования и, как следствие, сравниваемые группы больных зачастую были несопоставимы, а базовый дисбаланс данных значительно снижает точность полученных результатов.

В свою очередь, согласно американской базе данных SPARCS, включающей результаты лечения 1430 больных мКРР [43], при проведении комбинированных операций была установлена значительно меньшая потребность в длительном нахождении больного в стационаре или в высоких финансовых затратах, связанных с госпитализацией, по сравнению с поэтапными резекциями. При этом не зафиксировано различий в частоте периоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомозов.

Итальянской группой по исследованию колоректальных анастомозов (iCral) получены аналогичные результаты [44]. Так, частота несостоятельности анастомозов после комбинированных операций (симультанная резекция кишки и печени) не отличалась от таковой при изолированных колоректальных резекциях – 9,4 *vs* 6,3 % (p=0,381). По данным многофакторного анализа, единственным независимым фактором, связанным с риском развития несостоятельности анастомоза, является длительность оперативного вмешательства.

Наряду с выполнением открытых операций в последние годы в связи с развитием современных медицинских технологий накапливается опыт одновременных лапароскопических резекций как первичной опухоли в толстой кишке, так и метастазов в печени.

В многоцентровом международном исследовании представлены результаты лапароскопических симультанных резекций у 142 больных мКРР [45]. Следует отметить, что среднее количество метастазов в печени равнялось 1 (1–9), а средний размер очагов – 28 (2–100) мм. Из 142 лапароскопических операций в 7 (4,9 %) случаях потребовалась конверсия. Частота послеоперационных осложнений – 31 %, летальность – 2,1 %. Медиана наблюдения за больными составила 29 (1–108) мес, в течение этого времени у 40 (28,2 %) больных развился рецидив заболевания, из них у 17 (12 %) удалось выполнить повторную резекцию печени, причем у 13 (9,1 %) операция проводилась лапароскопическим доступом. Анализ общей выживаемости показал, что через 1, 3 и 5 лет живы 98,8; 82,1 и 71,9 % больных соответственно. Таким образом, симультанные лапароскопические операции на толстой кишке и печени технически выполнимы, безопасны и по отдаленным онкологическим показателям не уступают открытым вмешательствам.

Полученные результаты подтверждаются данными китайского исследования [46], в котором симультанные лапароскопические операции на первичной опухоли и метастазах в печени были проведены у 53 больных мКРР. Во всех случаях лапароскопические вмешательства были выполнены без конверсии. При этом среднее время операции составило 320 мин, а кровопотеря – 150 мл. Распространенность опухолевого процесса по данным послеоперационного патоморфологического исследования была представлена следующим образом: T1–2 (7,5 %), T 3–4 (90,6 %), N+ (75,5 %), с наличием сосудистой (35,8 %) и периневральной (45,3 %) инвазии. Средний размер первичной опухоли и метастазов в печени достиг 5,4 см и 3 см соответственно. Медиана количества метастазов в печени составила 1 (1–8). Отступ от края резекции печени до метастаза в среднем равнялся 1 (0,1–3,5) см, только в 1 (1,9 %) случае была выполнена R1 резекция. Частота послеоперационных осложнений составила 32,1 %, включая III–IV степени (5,7 %), которые были купированы консервативным лечением. Летальных исходов в течение 30 дней после операции не было. При медиане наблюдения 23,2 мес у 19 (35,8 %) больных зафиксировано прогрессирование заболевания, из них 4 (7,5 %) умерли. Показатели безрецидивной 1- и 2-летней выживаемости составили 68 и 47 %, общей 1- и 2-летней выживаемости – 95 и 86 % соответственно. В связи с этим лапароскопические одномоментные резекции первичной опухоли и метастазов в печени были признаны безопасными и выполнимыми у отдельной категории больных мКРР, с приемлемой частотой послеоперационных осложнений и выживаемости больных, сопоставимыми с результатами открытых операций.

Заключение

При мКРР с изолированным поражением печени радикальная операция является единственным методом лечения, который может обеспечить долгосрочную выживаемость больных. Выбор стратегии хирургического лечения в каждом конкретном случае должен определяться на основании решения мультидисциплинарной команды

с учетом клинико-морфологических, лабораторных и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса. Перспективы улучшения непосредственных и отдаленных онкологических результатов связаны с развитием комбинированного лечения, включающего периоперационную химиотерапию с использованием современных противоопухолевых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М., 2022. 239 с. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* The status of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].

3. *Valderrama-Treviño A.I., Barrera-Mera B., Ceballos-Villalva J.C., Montalvo-Javé E.E.* Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017; 7(2): 166–75. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1241.

4. *Jegatheeswaran S., Mason J.M., Hancock H.C., Siriwardena A.K.* The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. JAMA Surg. 2013; 148(4): 385–91. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1216.

5. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016; 27(8): 1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.

6. *Афанасьев С.Г., Тузиков С.А.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2006; 1: 49–54. [*Afanasyev S.G., Tuzikov S.A.* Inoperable liver tumors (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2006; 1: 49–54. (in Russian)].

7. *Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P.; European Colorectal Metastases Treatment Group.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer. 2006; 42(14): 2212–21. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.

8. *Primrose J.N.* Surgery for colorectal liver metastases. Br J Cancer. 2010; 102(9): 1313–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605659.

9. *Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Августинович А.В.* Современные подходы к хирургическому лечению больных колоректальным раком с метастазами в печени. Анналы хирургической гепатологии. 2022; 27(1): 80–6. [*Dobrodeev A.Y., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Avgustinovich A.V.* Modern approaches to surgical treatment of patients with colorectal cancer liver metastases. Annals of HPB Surgery. 2022; 27(1): 80–6. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2022-1-80-86.

10. *House M.G., Ito H., Gönen M., Fong Y., Allen P.J., DeMatteo R.P., Brennan M.F., Blumgart L.H., Jarnagin W.R., D'Angelica M.I.* Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. J Am Coll Surg. 2010; 210(5): 744–52, 752–5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040.

11. *Rothbarth J., van de Velde C.J.* Treatment of liver metastases of colorectal cancer. Ann Oncol. 2005; 16(s2): 144–9. doi: 10.1093/annonc/mdi702.

12. *Ishibashi K., Ishida H., Ohsawa T., Okada N., Kumamoto K., Haga N.* Impact of hepatic lymph node metastasis on survival of patients with synchronous resectable or unresectable liver metastases of colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2013; 17(1): 51–7. doi: 10.1007/s10151-012-0881-y.

13. *Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H.* A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. Clin Oncol. 1976; 2(3): 285–8.

14. *Garden O.J., Rees M., Poston G.J., Mirza D., Saunders M., Ledermann J., Primrose J.N., Parks R.W.* Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. Gut. 2006; 55s3(s3): 1–8. doi: 10.1136/gut.2006.098053.

15. *Wang K., Liu W., Yan X.L., Xing B.C.* Role of a liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2016; 22(6): 2126–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i6.2126.

16. *Schüle S., Dittmar Y., Knösel T., Krieg P., Albrecht R., Settmacher U., Altendorf-Hofmann A.* Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2013; 28(4): 537–45. doi: 10.1007/s00384-012-1553-0.

17. *Hackl C., Neumann P., Gerken M., Loss M., Klinkhammer-Schalke M., Schlitt H.J.* Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. BMC Cancer. 2014; 14: 810. doi: 10.1186/1471-2407-14-810.

18. *Tardu A., Kayaalp C., Yilmaz S., Tolan K., Ersan V., Karagul S., Ertuğrul I., Kirmizi S.* Reresection of Colorectal Liver Metastasis with Vena Cava Resection. Case Rep Surg. 2016. doi: 10.1155/2016/8173048.

19. *Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., Overman M.J., Eng C., Garrett C.R., Boutin A.T., Ferrarotto R., Lee M., Jiang Z.Q., Hoff P.M., Vauthey J.N., Vilar E., Maru D., Kopetz S.* Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2015; 112(3): 424–8. doi: 10.1038/bjc.2014.619.

20. *Zakaria S., Donohue J.H., Que F.G., Farnell M.B., Schleck C.D., Ilstrup D.M., Nagorney D.M.* Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? Ann Surg. 2007; 246(2): 183–91. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180603039.

21. *Spelt L., Andersson B., Nilsson J., Andersson R.* Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2012; 38(1): 16–24. doi: 10.1016/j.ejso.2011.10.013.

22. *Kato T., Yasui K., Hirai T., Kanemitsu Y., Mori T., Sugihara K., Mochizuki H., Yamamoto J.* Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003; 46(10s): 22–31. doi: 10.1097/01.DCR.0000089106.71914.00.

23. *Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J.C., Balladur P., Boudjema K., Bachellier P., Jaeck D.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer. 1996; 77(7): 1254–62.

24. *Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999; 230(3): 309–18; discussion 318–21. doi: 10.1097/00000658-199909000-00004.

25. *Iwatsuki S., Dvorchik I., Madariaga J.R., Marsh J.W., Dodson F., Bonham A.C., Geller D.A., Gayowski T.J., Fung J.J., Starzl T.E.* Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. J Am Coll Surg. 1999; 189(3): 291–9. doi: 10.1016/s1072-7515(99)00089-7.

26. *Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G.* Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg. 2008; 247(1): 125–35. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2.

27. *Sasaki K., Morioka D., Conci S., Margonis G.A., Sawada Y., Ruzzenente A., Kumamoto T., Iacono C., Andreatos N., Guglielmi A., Endo I., Pawlik T.M.* The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. Ann Surg. 2018; 267(1): 132–41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002064.

28. *Margonis G.A., Sasaki K., Gholami S., Kim Y, Andreatos N., Rezaee N., Deshwar A., Buettner S., Allen P.J., Kingham T.P., Pawlik T.M., He J., Cameron J.L., Jarnagin W.R., Wolfgang C.L., D'Angelica M.I., Weiss M.J.* Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. Br J Surg. 2018; 105(9): 1210–20. doi: 10.1002/bjs.10838.

29. *Norén A., Eriksson H.G., Olsson L.I.* Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. Eur J Cancer. 2016; 53: 105–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.055.

30. *Chakedis J., Schmidt C.R.* Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2018; 27(2): 377–399. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010.

31. *Misiakos E.P., Karidis N.P., Kouraklis G.* Current treatment for colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2011; 17(36): 4067–75. doi: 10.3748/wjg.v17.i36.4067.

32. *Väyrynen V., Wirta E.V., Seppälä T., Sihvo E., Mecklin J.P., Vasala K., Kellokumpu I.* Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. BJS Open. 2020; 4(4): 685–92. doi: 10.1002/bjs5.50299.

33. *Ramos E., Torras J., Lladó L., Rafecas A., Serrano T., Lopez-Gordo S., Busquets J., Fabregat J.* The influence of steatosis on the short- and long-term results of resection of liver metastases from colorectal carcinoma. HPB (Oxford). 2016; 18(4): 389–96. doi: 10.1016/j.hpb.2015.12.002.

34. *Chua H.K., Sondenaa K., Tsiotos G.G., Larson D.R., Wolff B.G., Nagorney D.M.* Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. Dis Colon Rectum. 2004; 47(8): 1310–6. doi: 10.1007/s10350-004-0586-z.

35. *Mentha G., Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth A.D.* Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg. 2006; 93(7): 872–8. doi: 10.1002/bjs.5346.

36. *van der Pool A.E., de Wilt J.H., Lalmahomed Z.S., Eggermont A.M., Ijzermans J.N., Verhoef C.* Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. Br J Surg. 2010; 97(3): 383–90. doi: 10.1002/bjs.6947.

37. *Baltatzis M., Chan A.K., Jegatheeswaran S., Mason J.M., Siriwardena A.K.* Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(2): 159–65. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.002.

38. *Adam R., de Gramont A., Figueras J., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Teh C., Tejpar S., Van Cutsem E., Vauthey J.N., Påhlman L.; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group.* Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015; 41(9): 729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.

39. *Martin R., Paty P., Fong Y., Grace A., Cohen A., DeMatteo R., Jarnagin W., Blumgart L.* Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg. 2003; 197(2): 233–41; discussion 241–2. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00390-9.

40. *Li Z.Q., Liu K., Duan J.C., Li Z., Su C., Yang J.* Meta-analysis of simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases. Hepatol Res. 2013; 43(1): 72–83. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01050.x.

41. *Yin Z., Liu C., Chen Y., Bai Y., Shang C., Yin R., Yin D., Wang J.* Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? Hepatology. 2013; 57(6): 2346–57. doi: 10.1002/hep.26283.

42. *Feng Q., Wei Y., Zhu D., Ye L., Lin Q., Li W., Qin X., Lyu M., Xu J.* Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0104348.

43. *Abelson J.S., Michelassi F., Sun T., Mao J., Milsom J., Samstein B., Sedrakyan A., Yeo H.L.* Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? J Gastrointest Surg. 2017; 21(6): 975–82. doi: 10.1007/s11605-017-3422-1.

44. *Guerra F., Petrelli F., Greco P.A., Sisti V., Catarci M., Montalti R., Patriti A.; Italian Colorectal Anastomotic Leakage (iCral) Study Group.* The impact of synchronous liver resection on the risk of anastomotic leakage following elective colorectal resection. A propensity score match analysis on behalf of the iCral study group. Eur J Surg Oncol. 2021; 47(11): 2873–9. doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.042.

45. *Ferretti S., Tranchart H., Buell J.F., Eretta C., Patriti A., Spampinato M.G., Huh J.W., Vigano L., Han H.S., Ettorre G.M., Jovine E., Gamblin T.C., Belli G., Wakabayashi G., Gayet B., Dagher I.* Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study. World J Surg. 2015; 39(8): 2052–60. doi: 10.1007/s00268-015-3034-4.

46. *Zhu D.X., He G.D., Mao Y.H., Wei Y., Ren L., Lin Q., Wang X.Y., Xu J.M.* [Efficacy analysis on laparoscopic simultaneous resection of primary colorectal cancer and liver metastases]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2020; 23(6): 584–8. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200412-00197.

Поступила/Received 27.02.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2023
Принята к публикации/Accepted 14.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Пономарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добродеев Алексей Юрьевич: ответственность за целостность всех частей обзора, написание текста и редактирование.
Костромицкий Дмитрий Николаевич: концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.
Афанасьев Сергей Геннадьевич: утверждение окончательного варианта обзора.
Тарасова Анна Сергеевна: сбор и обработка материала.
Бабышкина Наталия Николаевна: редактирование.
Пономарева Анастасия Алексеевна: редактирование.

Финансирование

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.
Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.
Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.
Anna S. Tarasova, MD, PhD, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.
Natalia N. Babyshkina, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.
Anastasia A. Ponomareva, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksey Yu. Dobrodeev: writing and editing of the manuscript.
Dmitry N. Kostromitsky: study conception and design, writing and editing of the manuscript.
Sergey G. Afanasyev: approval of the final version of the manuscript.
Anna S. Tarasova: data collection and interpretation.
Natalia N. Babyshkina: editing of the manuscript.
Anastasia A. Ponomareva: editing of the manuscript.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 "Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-168-174
УДК: 616.368-006

Для цитирования: *Дроздов Е.С., Грищенко М.Ю., Харитонкин В.И., Лян Н.И., Бородин О.Ю., Фесик Е.А., Короткевич А.Г.* Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухолью большого дуоденального соска. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 168–174. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-168-174

For citation: *Drozdov E.S., Grishchenko M.Yu., Kharitonkin V.I., Lyan N.I., Borodin O.Yu., Fesik E.A., Korotkevich A.G.* A rare clinical case of a patient with mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the ampulla of vater. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 168–174. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-168-174

РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА СО СМЕШАННОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ-НЕ-НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛЬЮ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСКА

Е.С. Дроздов[1,2], М.Ю. Грищенко[1,2], В.И. Харитонкин[1,2], Н.И. Лян[1], О.Ю. Бородин[1,3], Е.А. Фесик[1], А.Г. Короткевич[4]

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия[1]
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115. E-mail: johnacro@list.ru[1]
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия[2]
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2[2]
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия[3]
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 А[3]
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия[4]
Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, Россия[4]

Аннотация

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли являются редкими неоплазиями, которые встречаются в 1 % среди всех опухолевых поражений органов пищеварения. В 2010 г. в классификацию нейроэндокринных опухолей ВОЗ включены смешанные нейроэндокринно-не-нейроэндокринные опухоли (СННО). Данный вид опухоли является чрезвычайно редким и чаще всего встречается в червеобразном отростке, ободочной и прямой кишке. В доступной мировой литературе описано 30 клинических случаев СННО большого дуоденального соска (БДС), в отечественной литературе данная патология не описана. **Описание клинического случая.** Первым клиническим проявлением заболевания была механическая желтуха. Госпитализирован в дежурный хирургический стационар, проведена эзофагогастродуоденоскопия, выявлено объемное образование БДС. Для купирования желтухи выполнена папиллосфинктеротомия, транспапиллярное стентированиие холедоха пластиковым стентом. На фоне лечения желтуха купирована, получено гистологическое заключение – опухоль БДС верифицирована как аденокарцинома. Пациенту проведено оперативное лечение в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции. По результатам послеоперационного иммуногистохимического исследования экспрессия в опухолевых клетках антител: Synaptophysin (клон 27G12) +++, Chromogranin A (5H7) +, CD 57 (NK-1) ++, Ki 67 (Mib 1) 80 %. Заключение: смешанная нейроэндокринная (G3) не-нейроэндокринная карцинома (G2) большого дуоденального соска с ростом в пределах стенки двенадцатиперстной кишки. Метастазы нейроэндокринного компонента в 3 лимфоузлах, метастаз аденокарциномы в 1 из 15 исследованных лимфоузлов; pT2N2M0, СННО high grade (по классификации S. La Rosa). **Заключение.** Смешанные нейроэндокринно-не-нейроэндокринные опухоли БДС являются крайне редкой патологией. Информативность предоперационной морфологической диагностики невысока. При морфологическом исследо-

Дроздов Евгений Сергеевич, johnacro@list.ru

вании злокачественных опухолей БДС должна учитываться возможность сочетания нейроэндокринной опухоли с аденокарциномой.

Ключевые слова: аденокарцинома, большой дуоденальный сосок, нейроэндокринная опухоль, иммуногистохимия.

A RARE CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH MIXED NEUROENDOCRINE-NON-NEUROENDOCRINE NEOPLASMS OF THE AMPULLA OF VATER

E.S. Drozdov[1,2], M.Yu. Grishchenko[1,2], V.I. Kharitonkin[1,2], N.I. Lyan[1], O.Yu. Borodin[1,3], E.A. Fesik[1], A.G. Korotkevich[4]

Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia[1]
115, Lenina Ave., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: johnacro@list.ru[1]
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia[2]
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia[2]
Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia[3]
111 A, Kiyevskaya St., 634012, Tomsk, Russia[3]
Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russia, Novokuznetsk, Russia[4]
5, Builders Ave., 654005, Novokuznetsk, Russia[4]

Abstract

Background. Neuroendocrine tumors are rare neoplasias accounting for 1 % of all digestive malignancies. In 2010, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs) were classified by the World Health Organization This type of tumor is extremely rare and most commonly occurs in the appendix, colon, and rectum. To date, only 30 clinical cases of MINEN of the major duodenal papilla (MDP) have been described in the available world literature, while we have not found a description of this pathology in the domestic literature. **Description of the clinical case.** We present a case of a 64-year-old male patient with MiNEN MDP. The first clinical manifestation of the disease was obstructive jaundice. To eliminate the jaundice, papillosphincterotomy, transpapillary stenting of the choledochus with a plastic stent was performed. MDP tumor was verified as adenocarcinoma by histological examination. The patient underwent gastropancreatoduodenal resection. Postoperative immunohistochemical examination showed the expression of antibodies in tumor cells: Synaptophysin (clone 27G12) +++, Chromogranin A (5H7) +, CD 57 (NK-1) ++, Ki 67 (Mib 1) 80 %. Conclusion: mixed neuroendocrine (G3) non-neuroendocrine carcinoma (G2) of the major duodenal papilla with growth within the wall of the duodenum; metastases of the neuroendocrine component in three lymph nodes, adenocarcinoma metastasis in 1 out of 15 lymph nodes examined; pT2N2M0, MiNEN high grade (classified by S. La Rosa). **Conclusion.** Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine tumors of MDP are an extremely rare pathology. The accuracy of preoperative morphological diagnostics is not high, therefore, this diagnosis can be easily missed at the preoperative stage. In the morphological study of malignant tumors of MDP, a pathologist should take into account the feasibility of a combination of a neuroendocrine tumor with adenocarcinoma.

Key words: Adenocarcinoma, Ampulla of Vater, neuroendocrine tumor, clinical case, immunohistochemistry.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу редких новообразований, которые составляют 1 % всех злокачественных новообразований органов пищеварения [1]. С 2010 г. в гистологическую классификацию НЭО Всемирной организации здравоохранения включены смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC, mixed adenoneuroendocrine carcinoma), которые начиная с 2017 г. переименованы в смешанные нейроэндокринно-не-нейроэндокринные опухоли (СННО; MiNEN – mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms), которые характеризуются как смешанные опухоли, состоящие, как минимум, из двух морфологически различных неопластических компонентов, в том числе одного нейроэндокринного, каждый из компонентов составляет не менее 30 % опухолевой массы [2, 3]. Следует отметить, что 30 % отсечка выбрана произвольно и не основывалась на доказанных клинических данных, и к настоящему времени имеются работы, показывающие, что к категории СННО можно относить опухоли, в которых

содержание одного из компонентов составляет менее 30 %, поскольку это может быть оправдано с клинической точки зрения, особенно когда один из двух компонентов представлен агрессивным раком, который влияет на прогноз независимо от его количества [4].

СННО – чрезвычайно редкая патология, при которой могут возникать сложности как при диагностике, так и при выборе методики лечения. Основываясь на статистических данных Европейского регистра, заболеваемость СННО составляет менее 0,01/100 000 случаев в год, наиболее частыми локализациями СННО являются червеобразный отросток (60,3 %), ободочная и прямая кишка (14,5 %) и редко гепатопанкреатобилиарная область (1,6 %) [5, 6]. Нейроэндокринный компонент обычно располагается в самых глубоких слоях опухоли, как следствие при проведении эндоскопической биопсии большинство образований до хирургического лечения ошибочно диагностируют как аденокарциному [7].

К настоящему времени в мировой литературе описано около 30 случаев СННО БДС, в отечественной литературе описания случаев данной патологии нами не обнаружено. Согласно ранее опубликованным работам, средний возраст пациентов с данной патологией составляет 77,5 года (от 27 до 89 дет), одинаково часто встречается у мужчин и женщин (1:1,14), возможно ее сочетание с болезнью Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1-го типа). Наиболее частыми симптомами СННО БДС, как и других опухолей ампулярной области, являются желтуха (69,2 %), боль (53,8 %), потеря веса (38,5 %) с редкими или малозаметными эндокринными симптомами, несмотря на то, что некоторые из этих опухолей гормонпродуцирующие [7].

S. La Rosa et al. предложили классификацию СННО, основанную на степени злокачественности и учитывающую гетерогенность компонентов, входящих в состав опухоли. СННО высокой степени (high grade) обычно сочетают в себе не нейроэндокринный компонент (чаще аденокарцинома, но могут быть плоскоклеточная или ацинарноклеточная карцинома) или аденому (ворсинчатая или тубуло-ворсинчатые) в сочетании с агрессивным вариантом нейроэндокринной опухоли (G3). СННО промежуточной степени (intermediate grade) включают нейроэндокринные опухоли G1 или G2 и карциномы различного гистотипа, которые и определяют прогноз. СННО низкой степени (low grade) включают НЭО G1 или G2 и менее агрессивный не нейроэндокринный компонент, чаще аденому, встречаются в основном в желудке, подвздошной кишке, ободочной/прямой кишке [4].

Основным методом лечения локализованных СННО является хирургическое вмешательство. Несмотря на свою гетерогенность, часть СННО являются высокоагрессивными новообразованиями с плохим прогнозом, которые следует лечить как ненейроэндокринные виды рака, а не как «классические» НЭО. При местнораспространенных СННО проводится комбинированное лечение (периоперационное или адъювантное). При наличии экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR2) дополнительно назначают пролонгированные аналоги соматостатина. Логично, что лечение метастатического СННО должно быть ориентировано на опухолевый компонент, который определяется в метастатическом очаге, поскольку нейроэндокринные и ненейроэндокринные компоненты могут метастазировать как вместе, так и по отдельности [9, 10].

В данной статье описывается редкий случай СННО БДС, которая на дооперационном этапе была верифицирована как аденокарцинома.

Пациент К., 64 лет, в мае 2022 г. отметил появление болей в брюшной полости, желтушность кожных покровов. В порядке скорой медицинской помощи госпитализирован в хирургическое отделение ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». При биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего билирубина до 240,3 мкмоль/л, прямого билирубина – до 139 мкмоль/л. Назначена консервативная терапия, проведено дообследование. При ЭГДС визуализировано объемное образование в области большого дуоденального соска. Взята биопсия. Выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия, транспапиллярное стентированиие холедоха пластиковым стентом. По результатам цитологического исследования данные за аденокарциному большого дуоденального соска. На фоне лечения отмечено снижение уровня билирубина до 86,8 мкмоль/л.

После выписки обратился в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», где 24.06.22 выполнена МРТ органов брюшной полости: печень расположена обычно, но несколько увеличена в размерах, структура однородная, контрастное соединение накапливает равномерно. Внутрипеченочные желчные протоки расширены. Холедох расширен до 9 мм. Воротная вена – 12 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенка до 2 мм, равномерно накапливает контраст, конкрементов не определяется. Поджелудочная железа с четкими, мелкобугристыми контурами, структура диффузно-неоднородная, размеры: головка – 30 мм, тело – 16 мм, хвост – 20 мм. Парапанкреатическая клетчатка без изменений. Вирсунгов проток не расширен. В области БДС – объемное образование размером до 4 см, с равномерным накоплением парамагнетика (рис. 1).

23.07.22 пациент госпитализирован в онкологическое отделение «Томский областной онкологический диспансер». При поступлении общее состояние удовлетворительное. Биохимический анализ крови: щелочная фосфатаза – 306,00 Е/л, альбумин – 41,1 г/л, билирубин прямой – 32,3 мкМ/л, билирубин общий –75,4 мкМ/л, АСТ – 46,0 Е/л,

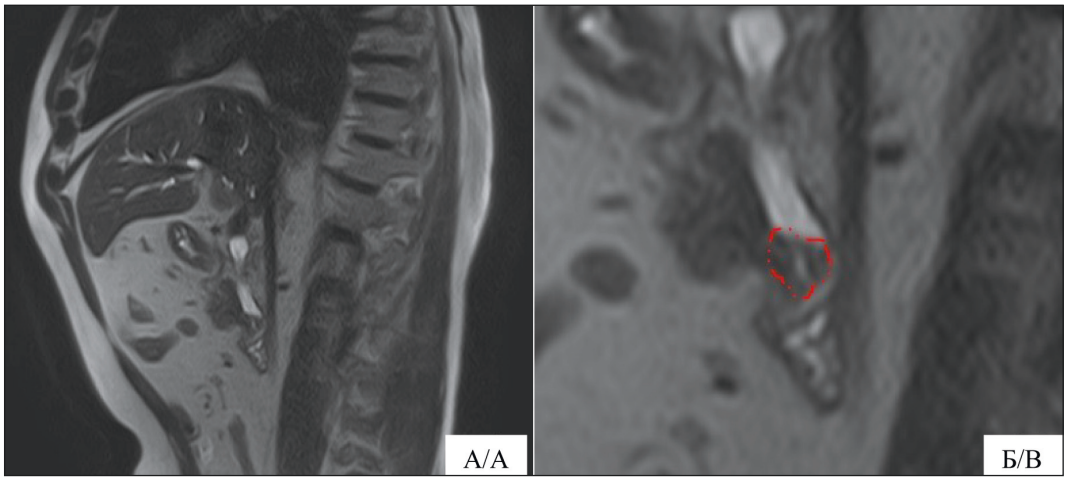


Рис. 1. МРТ брюшной полости: А) Т2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции вдоль холедоха; Б) это же увеличенное изображение, красным пунктиром указана область дуоденального соска с карциномой
Fig. 1. MRI of the abdominal cavity: A) T2-weighted image in the sagittal projection along the choledochus; B) the same enlarged image, where the red dotted line indicates the area of the duodenal papilla with carcinoma

АЛТ – 71 Е/л. Онкомаркеры: СА 19–9 –145,7 Ед/мл (норма 0,0–37,0), РЭА – 1,23 нг/мл (норма 0,0–4,0). С учетом данных предоперационного обследования диагноз: рак большого дуоденального соска, стадия IB cT2N0M0. Показано оперативное лечение.

26.07.22 выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. После резекционного этапа сформирован термино-терминальный инвагинационный панкреатоэнтероанастомоз на потерянном стенте, на этой же петле тонкой кишки сформирован однорядный гепатикоэнтероанастомоз, на второй петле – позадиободочный гастроэнтероанастомоз, межкишечное соустье по Ру.

Макропрепарат: после продольного рассечения двенадцатиперстной кишки в области БДС определяется ранее установленный транспапиллярный

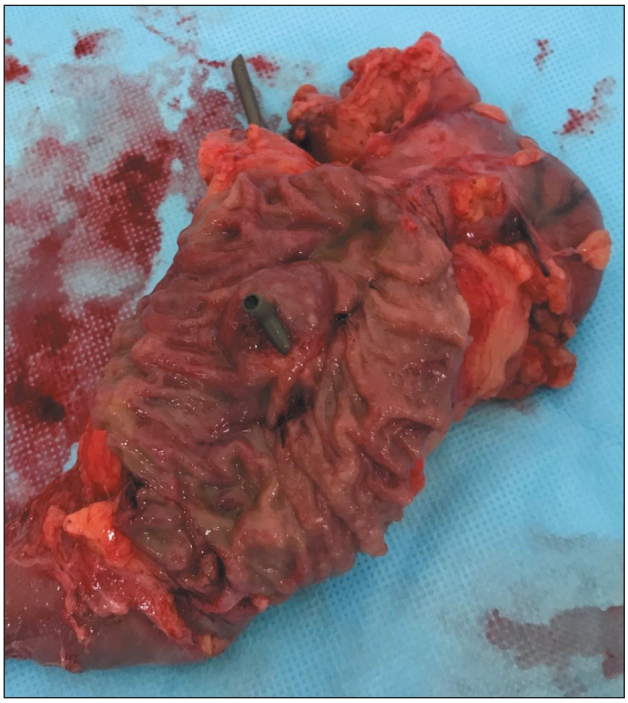


Рис. 2. Макропрепарат. Удаленный гастропанкреатодуоденальный комплекс. Двенадцатиперстная кишка вскрыта вдоль. В области большого дуоденального соска объемное образование размерами до 4 см, определяется ранее установленный транспапиллярный пластиковый стент
Fig. 2. Macrospecimen. The duodenum was opened lengthwise. In the region of the large duodenal papilla, a tumor up to 4 cm in size, a previously installed transpapillary plastic stent is seen

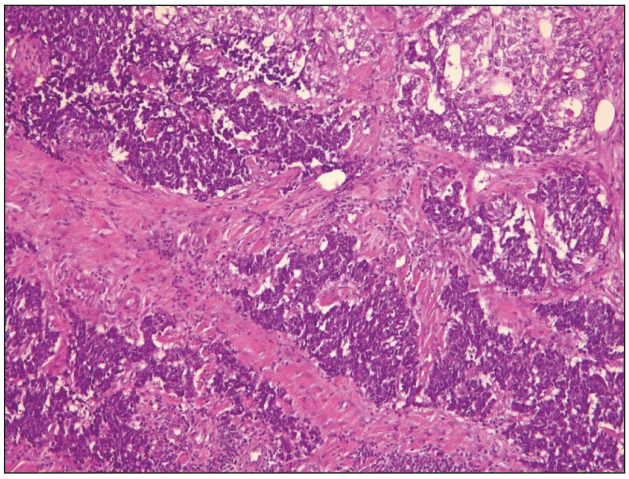


Рис. 3. Микрофото. Солидные поля нейроэндокринной карциномы, состоящей из мелких полиморфных округло-овоидной формы клеток со скудной цитоплазмой, вытянутыми гиперхромными ядрами. Опухолевые клетки в виде солидных полей, гнезд и ячеек. Среди опухолевых структур отмечаются железисто-криброзные структуры, построенные умеренно-полиморфными клетками цилиндрической формы с обильной светлой цитоплазмой, округлыми нормо-гипохромными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, ×10
Fig. 3. Microphoto. Solid fields of neuroendocrine carcinoma are visible, consisting of small polymorphic round-ovoid cells with poor cytoplasm, elongated hyperchromic nuclei. Tumor cells in the form of solid fields, nests and cells. Among the described tumor structures, glandular-cribriform structures are noted, built by moderately polymorphic cylindrical cells with abundant light cytoplasm, rounded normo-hypochromic nuclei. Hematoxylin and eosin staining, ×10

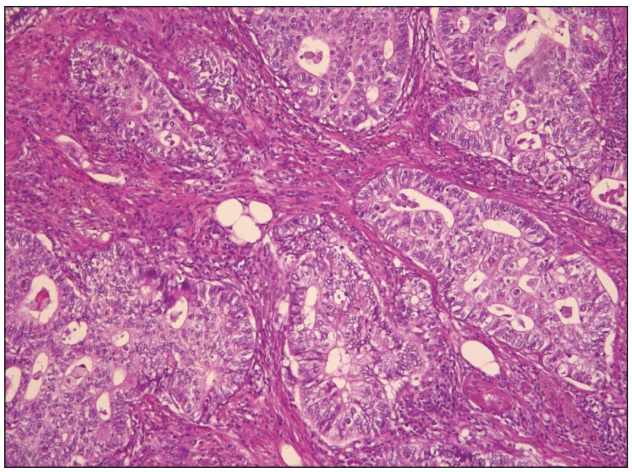


Рис. 4. Микрофото. Железисто-криброзные структуры аденокарциномы, построенные умеренно полиморфными цилиндрической формы клетками с обильной светлой цитоплазмой, округлыми нормо-гипохромными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, ×20
Fig. 4. Microphoto. Glandular-cribriform structures of adenocarcinoma, built by moderately polymorphic cylindrical cells with abundant light cytoplasm, rounded normo-hypochromic nuclei. Hematoxylin and eosin staining, ×20

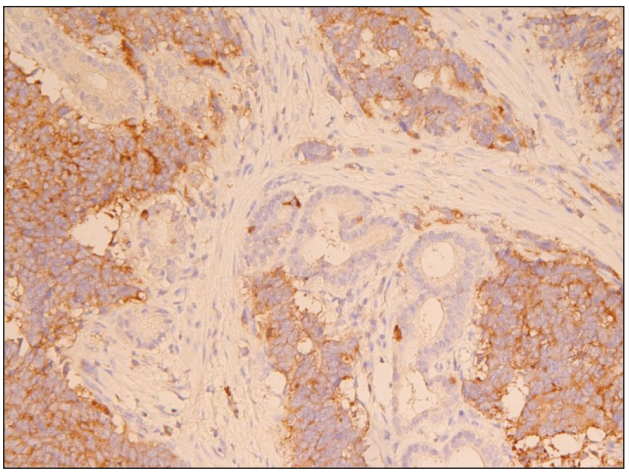


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. Synaptophysin (клон 27G12). Позитивная цитоплазматическая экспрессия синаптофизина в клетках нейроэндокринной карциномы, в железистых структурах аденокарциномы отсутствует экспрессия синаптофизина. ×10
Fig. 5. Immunohistochemistry. Synaptophysin (clone 27G12). Positive cytoplasmic expression of synaptophysin in the cells of neuroendocrine carcinoma, no expression of synaptophysin in the glandular structures of adenocarcinoma. ×10

пластиковый стент. Большой дуоденальный сосок в виде опухолевого образования размером до 4 см. При рассечении новообразования определяется белесоватая плотная опухолевая ткань, которая прорастает на всю толщу двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

Гистологическое исследование: опухоль большого дуоденального соска представлена двумя компонентами, один из которых представлен железисто-криброзными структурами из умеренно полиморфных цилиндрической формы клеток. Второй компонент опухоли представлен солидными полями, гнездами и ячейками из мелких, умеренно полиморфных округло-вытянутой формы клеток с гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой (рис. 3, 4). В трех лимфатических узлах метастазы опухоли, построенные мелкими клетками округло-овальной формы, в одном лимфоузле – железисто-криброзного строения

Иммуногистохимическое исследование проводилось автоматизированным методом с использованием иммуногистостейнера Bond-Max.

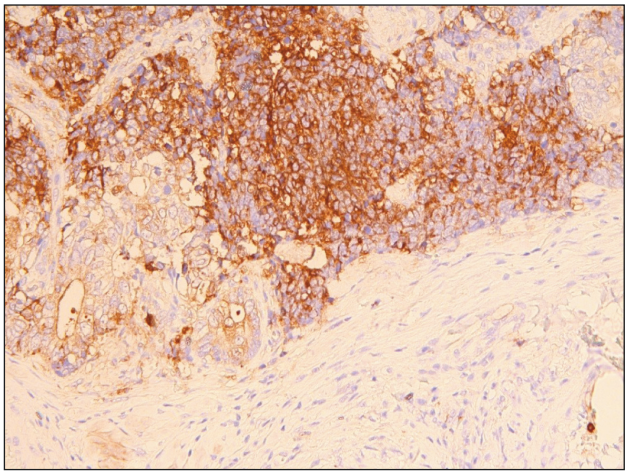


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. CD57 (клон NK1). Яркая цитоплазматическая экспрессия CD57 в опухолевых клетках нейроэндокринной карциномы и отсутствует экспрессия в железистых структурах аденокарциномы. ×10
Fig. 6. Immunohistochemistry. CD57 (clone NK1). There is a bright cytoplasmic expression of CD57 in tumor cells of neuroendocrine carcinoma and no expression in the glandular structures of adenocarcinoma. ×10

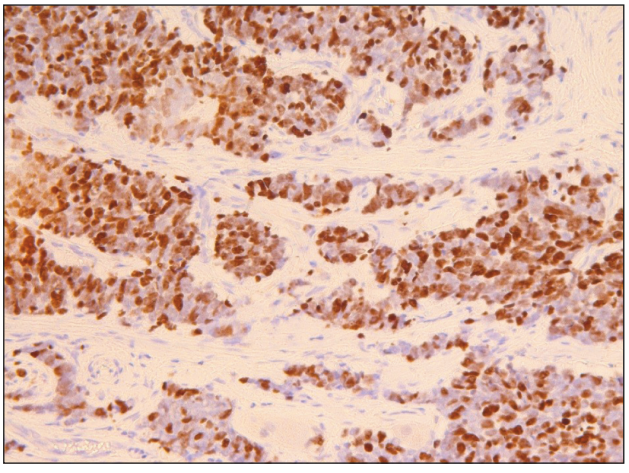


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование. Индекс пролиферативной активности опухоли. Ki67 (клон MIB1). Высокая пролиферативная активность в нейроэндокринной карциноме. Ki67 – 80 %. ×20
Fig. 7. Immunohistochemistry. Tumor proliferative activity index. Ki67 (MIB1 clone). High proliferative activity in neuroendocrine carcinoma. Ki67 – 80 %. ×20

Использованы моноклональные антитела RTU (готовые к применению) и полимерная система визуализации. Для верификации опухоли использовались антитела: Synaptophysin (клон 27G12), производитель Leica Bond, CD57 (клон NK1), производитель Leica Bond, и Ki 67 (клон MIB1) производитель фирмы DAKO. Экспрессия в опухолевых клетках антител: Synaptophysin (клон 27G12) +++, Chromogranin A (5H7) +, CD 57 (NK-1) ++, Ki 67 (Mib 1) 80 % (рис. 5–7). Заключение: смешанная нейроэндокринная (G3) ненейроэндокринная карцинома (G2) большого дуоденального соска с ростом в пределах стенки двенадцатиперстной кишки. Метастазы нейроэндокринного компонента в трех лимфоузлах, метастаз аденокарциномы в 1 из 15 исследованных лимфоузлов. pT2N2M0, CHHO high grade (по классификации S. La Rosa).

Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась эугликемия без дополнительной терапии. Дренажи удалены на 8-е сут. Выписан на 10-е сут после операции. В последующем проведен онкологический консилиум, назначена адъювантная химиотерапия по схеме EP (этопозид, цисплатин).

Заключение

Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная опухолю БДС является крайне редкой патологией. Информативность предоперационной морфологической верификации невысока. При морфологическом исследовании злокачественных опухолей БДС должна учитываться возможность сочетания нейроэндокринной опухоли с аденокарциномой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Lepage C., Bouvier A.M., Faivre J.* Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol. 2013; 168(4): 77–83. doi: 10.1530/EJE-12-0418.
2. *Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y.* Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. Ann Diagn Pathol. 2017; 29: 11–6. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.
3. *Holmager P., Langer S.W., Kjaer A., Ringholm L., Garbyal R.S., Pommergaard H.C., Hansen C.P., Federspiel B., Andreassen M., Knigge U.* Surgery in Patients with Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas, Neuroendocrine Tumors G3 and High Grade Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Curr Treat Options Oncol. 2022; 23(6): 806–17. doi: 10.1007/s11864-022-00969-x.
4. *La Rosa S.* Challenges in High-grade Neuroendocrine Neoplasms and Mixed Neuroendocrine/Non-neuroendocrine Neoplasms. Endocr Pathol. 2021; 32(2): 245–57. doi: 10.1007/s12022-021-09676-z.
5. *Ren X., Jiang H., Sun K., Qin X., Qu Y., Xia T., Chen Y.* Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm of the gallbladder: case report and literature review. Diagn Pathol. 2022; 17(1): 51. doi: 10.1186/s13000-022-01231-6.
6. *Добродеев А.Ю., Гороховская В.И., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Бондарь Л.Н., Авдеенко Т.В., Тарасова А.С., Августинович А.В.* Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная опухоль толстой кишки: Редкое клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 11(195): 97–99. [*Dobrodeev A.Yu., Gorokhovskaya V.I., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Avdeenko T.V., Bondar L.N., Tarasova A.S., Avgustinovich A.V.* Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm of the colon: case report. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 11(195): 97–99. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-97-99.
7. *Zhang L., DeMay R.M.* Cytological features of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports with review of literature. Diagn Cytopathol. 2014; 42(12): 1075–84. doi: 10.1002/dc.23107.
8. *de Mestier L., Cros J., Neuzillet C., Hentic O., Egal A., Muller N., Bouché O., Cadiot G., Ruszniewski P., Couvelard A., Hammel P.* Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2017; 105(4): 412–25. doi: 10.1159/000475527.
9. *Minaya-Bravo A.M., Garcia Mahillo J.C., Mendoza Moreno F., Noguelares Fraguas F., Granell J.* Large cell neuroendocrine – Adenocarcinona mixed tumour of colon: Collision tumour with peculiar behaviour. What do we know about these tumours? Ann Med Surg (Lond). 2015; 4(4): 399–403. doi: 10.1016/j.amsu.2015.10.004.
10. *Frizziero M., Chakrabarty B., Nagy B., Lamarca A., Hubner R.A., Valle J.W., McNamara M.G.* Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. J Clin Med. 2020; 9(1): 273. doi: 10.3390/jcm9010273.

Поступила/Received 27.09.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2022
Принята к публикации/Accepted 05.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дроздов Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: johnacro@list.ru. SPIN-код: 4023-0766. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

Грищенко Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; и.о. заведующего кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2548-9991. ORCID: 0000-0002-0961-7336.

Харитонкин Владислав Игоревич, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5174-7006.

Лян Николай Игоревич, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5054-7490.

Бородин Олег Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1846-8763. ORCID: 0000-0002-5031-1355.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6622-7291. ORCID: 0000-0001-5327-6834.

Короткевич Алексей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Новокузнецк, Россия). SPIN-код: 6347-7986. ORCID: 0000-0002-6286-8193.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дроздов Евгений Сергеевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи.
Грищенко Максим Юрьевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Харитонкин Владислав Игоревич: обзор материала, поиск и анализ источников литературы.
Лян Николай Игоревич: обзор материала, поиск и анализ источников литературы.
Бородин Олег Юрьевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Фесик Евгения Анатольевна: непосредственная реализация морфологического и иммуногистохимического исследования в данной работе, предоставление микрофотографий.
Короткевич Алексей Григорьевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, корректировка рукописи статьи.

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

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy S. Drozdov, MD, PhD, Oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Assistant, Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: johnacro@list.ru. ORCID: 0000-0003-4157-9744.
Maxim Yu. Grishchenko, MD, PhD, Chief Physician, Tomsk Regional Oncology Hospital; Head of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0961-7336.
Vladislav I. Kharitonkin, MD, Oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Assistant, Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).
Nikolai I. Lyan, MD, Oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia).
Oleg Yu. Borodin, MD, DSc, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Tomsk Regional Oncology Hospital; Senior Researcher of the Department of X-ray and Tomographic Diagnostic Methods, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5031-1355.
Evgenia A. Fesik, MD, PhD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5327-6834.
Aleksey G. Korotkevich, MD, Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russia (Novokuznetsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6286-8193.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniy S. Drozdov: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, drafting of the manuscript.
Maxim Yu. Grishchenko: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Vladislav I. Kharitonkin: study data collection and analysis, drafting of the manuscript.
Nikolai I. Lyan: data collection and analysis, drafting of the manuscript.
Oleg Yu. Borodin: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Evgenia A. Fesik: morphological and immunohistochemical studies, submission of microimages.
Aleksey G. Korotkevich: study design and conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, correction of the draft manuscript.

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-175-180
УДК: 616.438-006.552

Для цитирования: *Шилов А.В., Авдалян А.М., Шаргин А.С., Левицкий А.В., Проценко Д.Н.* Редкий случай липофиброаденомы тимуса. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 175–180. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-175-180
For citation: *Shilov A.V., Avdalyan A.M., Shargin A.S., Levitsky A.V., Protsenko D.N.* A rare case of thymus lipofibroadenoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 175–180. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-175-180

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЛИПОФИБРОАДЕНОМЫ ТИМУСА

А.В. Шилов[1], А.М. Авдалян[1,2], А.С. Шаргин[1], А.В. Левицкий[1,3], Д.Н. Проценко[1,4]

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», г. Москва, Россия[1]
Россия, 108814, г. Москва, п. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8.
E-mail: doctorpuh@gmail.com[1]
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия[2]
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1[2]
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия[3]
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6[3]
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия[4]
Россия, 117321, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6[4]

Аннотация

Цель исследования – дифференциальная диагностика новообразования, исходящего из средостения; уточнение биологического потенциала опухоли, принимая во внимание относительно низкую встречаемость подобных новообразований. **Материал и методы.** Проведено патологоанатомическое исследование операционного материала опухоли с использованием макроскопического и микроскопического методов исследования с рутинной окраской гистологических препаратов. Иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов опухоли проведено с использованием автоматического иммуногистостейнера Roche Ventana BenchMark Ultra. Полученные результаты оценивались с учетом доступных литературных данных, касающихся данной нозологии. **Описание клинического случая.** Представлен редкий случай доброкачественного новообразования вилочковой железы у 59-летнего мужчины – липофиброаденомы (ЛФА), которая локализовалась в левой плевральной полости и исходила из переднего средостения, с частичной компрессией нижней доли левого легкого. Опухоль была обнаружена с использованием лучевых методов исследования при плановой диспансеризации. Произведена левосторонняя торакотомия с полным иссечением опухоли и передней медиастинальной лимфодиссекцией. При макроскопическом исследовании: опухоль представлена преимущественно жировой тканью с фиброзными прослойками. При гистологическом исследовании: новообразование представлено зрелыми адипоцитами различных размеров, среди которых определялись остатки тимуса с тельцами Гассаля, небольшим количеством лимфоцитов, кальцинаты. Участки фиброзной стромы преобладали над узкими тяжами анастомозирующих между собой эпителиальных клеток со светлыми ядрами. Местами эпителиоциты формировали инфильтрированные лимфоцитами щелевидные структуры, напоминающие строение фиброаденомы молочной железы. При иммуногистохимическом исследовании эпителиальные клетки были положительны на PanKeratin и CK19, а лимфоциты – на CD3 и CD20, тимические клетки экспрессировали TdT. В данном случае новообразование протекало практически бессимптомно, в отличие от ранее опубликованных наблюдений, где описана ассоциация с эритроцитарной аплазией. **Заключение.** С учетом клинических данных, а также результатов гистологического и иммуногистохимических исследований удалось провести дифференциальную диагностику новообразования и определить гистологический тип опухоли как ЛФА.

Ключевые слова: патологическая анатомия, онкология, тимус, липофиброаденома.

Шаргин Александр Сергеевич, doctorpuh@gmail.com

A RARE CASE OF THYMUS LIPOFIBROADENOMA

A.V. Shilov[1], A.M. Avdalyan[1,2], A.S. Shargin[1], A.V. Levitsky[1,3], D.N. Protsenko[1,4]

Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia[1]
8/3, Sosensky Stan St., 108814, Kommunarka, Moscow, Russia. E-mail: doctorpuh@gmail.com[1]
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia[2]
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia[2]
RUDN University, Moscow, Russia[3]
6, Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia[3]
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia[4]
1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia[4]

Abstract

Purpose of the study: differential diagnosis of tumors arising from the mediastinum, as well as the analysis of the biological potential of the tumor, taking into account the relatively low incidence of these tumors among the population. **Material and Methods.** Macroscopic and microscopic examinations of the surgical specimen were performed using routine H&E staining. Immunohistochemical staining of paraffin-embedded tissue sections was performed using a Roche Ventana BenchMark Ultra system. The results obtained were evaluated taking into account the available literature data published on this nosology. **Description.** We present a rare case of a benign neoplasm of the thymus, lipofibroadenoma (LFA), which was localized in the left pleural cavity and originated from the anterior mediastinum with partial compression of the lower lobe of the left lung in a 59-year-old man. The tumor was revealed during a routine medical examination. The patient underwent left-sided thoracotomy with complete excision of the tumor and anterior mediastinal lymph node dissection. Macroscopic examination reveled that the tumor was predominantly composed of adipose tissue with fibrous layers. Histological examination showed a tumor composed of mature adipocytes of various sizes, among which remnants of the thymus with Hassal's bodies and small number of lymphocytes and calcifications were found. Areas of fibrous stroma predominated over narrow strands of anastomosing epithelial cells with clear nuclei. Epitheliocytes formed slit-like structures infiltrated with lymphocytes, resembling the structure of breast fibroadenoma. Immunohistochemical examination revealed that epithelial cells were positive for PanKeratin and CK19, lymphocytes were positive for CD3 and CD20, and thymic cells expressed TdT. In this case, the neoplasm was almost asymptomatic, in contrast to previously published observations, which described an association with erythrocyte aplasia. **Conclusion.** Considering the clinical, histological and immunohistochemical data, it was feasible to make a differential diagnosis of the neoplasm and determine the histological type of the tumor as lipofibroadenoma.

Key words: pathological anatomy, oncology, thymus, lipofibroadenoma.

Введение

Среди распространенных заболеваний и патологических состояний человека опухоли вилочковой железы встречаются крайне редко и не оказывают существенного влияния на их структуру. Известно, что идентификация органоспецифичности подобных опухолей крайне затруднительна, и обязательным условием является наличие сходства гистологической структуры опухоли и строения железы (наличие телец Гассаля и др.). Особую сложность для верификации представляют опухоли со сложным гистогенезом и участием в ее возникновении и развитии различных тканевых источников. К таковым относится липофиброаденома, представляемая читательской аудитории. В пятом пересмотре опухолей средостения имеются сведения всего о 6 случаях опухоли такого типа [1]. Все они были диагностированы исключительно у мужчин в возрасте от 20 до 62 лет. В ряде случаев такой тип опухоли ассоциировался с вариантом тимомы типа B1, и прогноз определялся не липофиброаденомой, а тимомой. Опухоль чаще всего локализовалась в переднем средостении и клинически проявлялась одышкой, головокружениями и иногда эритроцитарной аплазией [2]. В некоторых случаях клиническая симптоматика отсутствовала совсем, а опухоль была диагностирована при медосмотре [3, 4].

Приводим наблюдение опухоли такого типа у мужчины 59 лет.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 59 лет, при плановой диспансеризации, при флюорографии органов грудной клетки выявлено затемнение в левой плевральной полости. При последующей КТ органов грудной клетки обнаружено объемное образование, содержащее ткань преимущественно жировой плотности, негомогенной структуры, с тяжистыми участками (симптом «грязного жира»), размерами



Рис. 1. Макроскопический вид удаленного образования
Fig. 1. Macroscopic specimen of the resected tumor

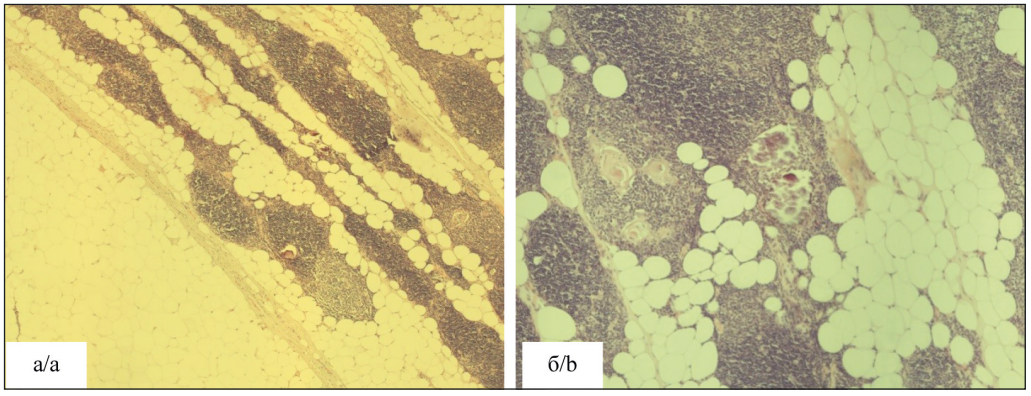


Рис. 2. Микрофото. Опухоль представлена зрелыми адипоцитами различных размеров, среди которых остатки тимуса с тельцами Гассаля, небольшим количеством лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином: ×5 (а); ×10 (б)
Fig. 2. Microphoto. The tumor is composed of mature adipocytes of various sizes, including remnants of the thymus with Hassal's bodies, a small number of lymphocytes. Stained with hematoxylin and eosin: ×5 (a); ×10 (b)

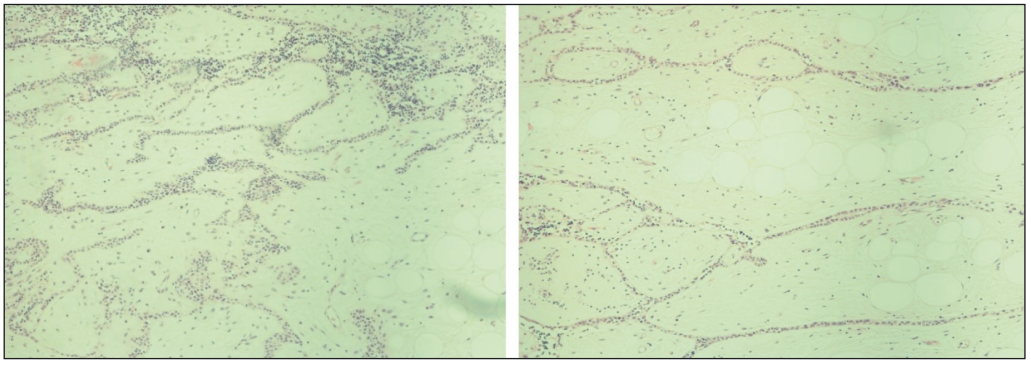


Рис. 3. Микрофото. Участки фиброзной стромы, преобладающей над узкими тяжами бесцветных эпителиальных клеток, формирующих щелевидные структуры, напоминающие строение фиброаденомы молочной железы, инфильтрированные лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, ×10
Fig. 3. Microphoto. Areas of fibrous stroma prevailing over narrow strands of colorless epithelial cells forming slit-like structures resembling the structure of breast fibroadenoma, infiltrated with lymphocytes. Stained with hematoxylin and eosin, ×10

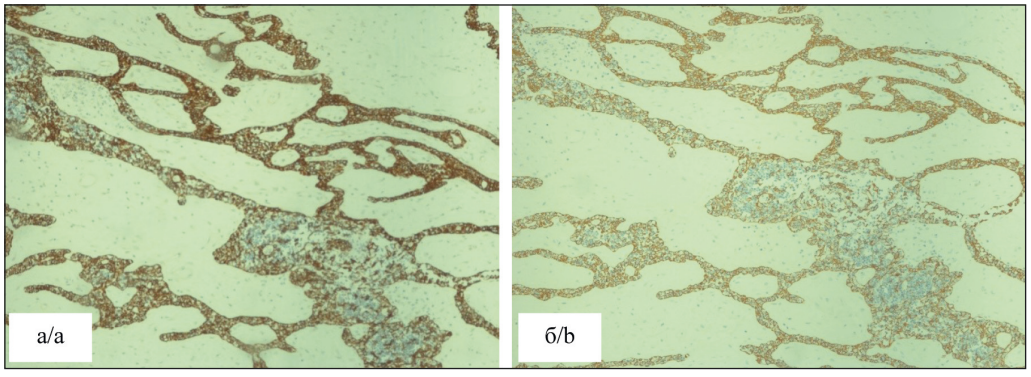


Рис. 4. Микрофото. Эпителиальные клетки экспрессируют PanKeratin (а) и CK19 (б): иммуногистохимическая реакция, ×10
Fig. 4. Microphoto. Epithelial cells express PanKeratin (a) and CK19 (b): immunohistochemistry, ×10

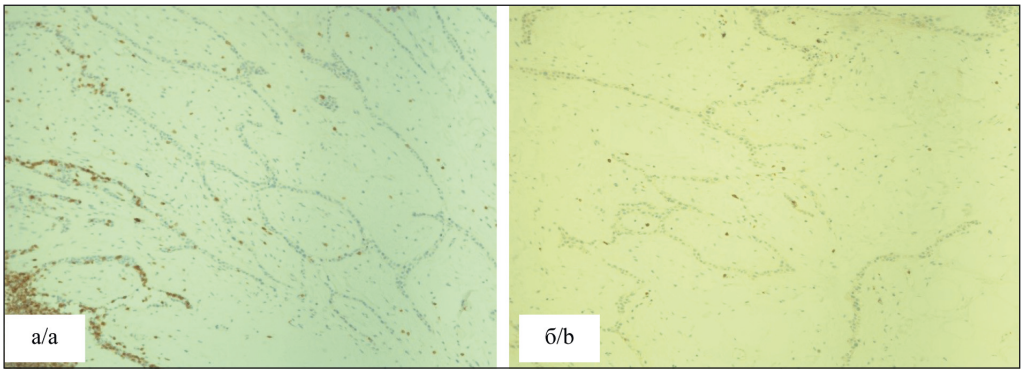


Рис. 5. Микрофото. Положительные лимфоциты на CD3 (а) и CD20 (б): иммуногистохимическая реакция, ×10
Fig. 5. Microphoto. Positive lymphocytes for CD3 (a) and CD20 (b): immunohistochemistry, ×10

25×15×20 см. Опухоль располагалась в нижних отделах левой плевральной полости с оттеснением купола диафрагмы книзу, легкого кверху, с формированием компрессионного ателектаза сегментов базальной пирамиды нижней доли. При этом органы средостения визуализировались отчетливо и не были смещены. Проведенные клинические и лабораторные исследования не выявили отклонений.

После предоперационной подготовки под раздельным эндотрахеальным наркозом выполнена боковая торакотомия в VI межреберье слева. В плевральной полости обнаружено массивное опухолевое образование мягкоэластической консистенции в капсуле, с длинной ножкой, происходящее из клетчатки переднего верхнего средостения на уровне дуги аорты. Признаков опухолевой инвазии в сосуды средостения, инфильтрации медиастинальной клетчатки не было. Опухоль была абсолютно мобильна в плевральной полости и была удалена в капсуле, без резекции легкого и диафрагмы, с иссечением клетчатки переднего верхнего средостения, билатеральных шейных рогов тимуса, скелетизацией левой плечеголовной вены, восходящей аорты. Макроскопически образование имело овоидную форму, размерами 28×25×12 см с гладкой поверхностью, покрытой тонкой капсулой толщиной не более 0,1 см. На серийных разрезах опухолевидное образование представлено мягкой эластичной желтой дольчатой жировой тканью с белесоватыми фиброзными прослойками, единичными кровеносными сосудами без кровоизлияний и очагов некроза (рис. 1). Образование имело сосудистую ножку, протяженностью до 2 см.

При микроскопии опухоль представлена зрелыми адипоцитами различных размеров, среди которых определялись остатки тимуса с тельцами Гассаля, небольшим количеством лимфоцитов, кальцинатов (рис. 2). Участки фиброзной стромы преобладали над узкими тяжами анастомозирующих между собой эпителиальных клеток с прозрачными ядрами. Местами эпителиоциты формировали щелевидные структуры, инфильтрированные лимфоцитами, напоминающие строение фиброаденомы молочной железы (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании эпителиальные клетки положительны на PanKeratin и CK19, лимфоциты – на CD3 и CD20, тимические клетки экспрессировали TdT (рис. 4–6).

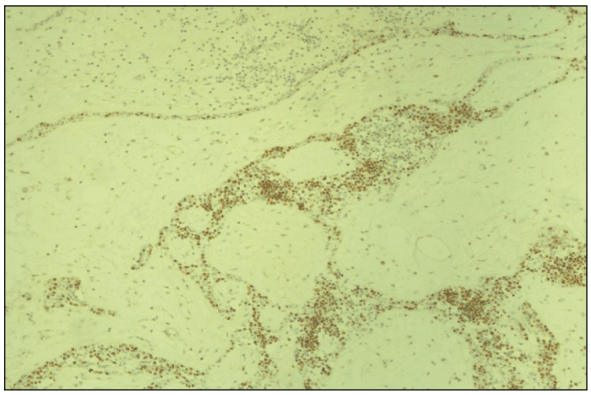


Рис. 6. Микрофото. Положительные тимические клетки на TdT: иммуногистохимическая реакция, ×10
Fig. **6.** Microphoto. Positive thymic cells for TdT: immunohistochemistry, ×10

Заключение

В диагностике описываемого образования алгоритм его идентификации предусматривал подробное ознакомление с клинической картиной данной опухоли. Однако, в отличие от опубликованных ранее наблюдений, в большинстве из которых опухоль ассоциировалась с эритроцитарной аплазией, в данном наблюдении новообразование протекало клинически бессимптомно. Обращали на себя внимание следующие обстоятельства: возраст больного (59 лет), локализация опухоли в переднем средостении, ее значительные размеры, участие в формировании опухоли составляющих, происходящих из различных тканевых источников, и, наконец, сохранение значительных участков железы до возраста, когда она должна была бы подвергнуться инволюции, то есть персистенция вилочковой железы либо ее некой значительной части. Следующий модуль алгоритма предусматривал выявление клеточных составляющих опухоли. Если адипоциты не нуждались в специальной идентификации, то эпителиальные клетки были положительны к PanKeratin, CK19, лимфоциты были выявлены при помощи иммуногистохимической реакции к CD3 и CD20, а остатки тимуса – с

использованием TdT, что было положено в основу верификации диагноза ЛФА. Обращали на себя внимание особенности расположения эпителиальных клеток в виде щелей среди волокнистой стромы, что в отсутствие адипоцитов и тимусного компонента помогло в проведении дифференциального диагноза между ЛФА и тимолипомой, нередко сопровождающейся развитием миастении и аутоиммунной дисфункции [3] на фоне истинной гиперплазии вилочковой железы. Важным признаком, в отличие от ЛФА, было отсутствие в тимолипоме эпителиальных и фиброзных компонентов, а также выявление специфических биомаркеров CD57, c-Jun, p73, Casp9 и N-ras [5, 6].

Таким образом, приведенное наблюдение, с одной стороны, подтверждает мнение о том, что ЛФА является редкой и доброкачественной опухолью вилочковой железы, С другой стороны, ЛФА не всегда сочетается с эритроцитарной аплазией и каким-либо типом тимомы. С целью успешной диагностики и дифференциальной диагностики между тимолипомой, фиброаденомой и ЛФА должны учитываться гистологические особенности и иммуногистохимические характеристики материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Chalabreysse L.* Health Organization classification of tumors. Thoracic Tumors Lyon: IARC Press. 2021.

2. *Fu J., Cai X.W., Hu S.Y., Lu T., Li X.L.* Thymic lipofibroadenoma of the anterior mediastinum: A rare case report. Medicine (Baltimore). 2022; 101(46). doi: 10.1097/MD.0000000000031732.

3. *Qu G., Yu G., Zhang Q., Ma J., Wang X.* Lipofibroadenoma of the thymus: a case report. Diagn Pathol. 2013; 8: 117. doi: 10.1186/1746-1596-8-117.

4. *Makdisi G., Roden A.C., Shen K.R.* Successful Resection of Giant Mediastinal Lipofibroadenoma of the Thymus by Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. Ann Thorac Surg. 2015; 100(2): 698–700. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.069.

5. *Jokoji R., Tomita E.* Thymofibrolipoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2022; 17(1): 77. doi: 10.1186/s13000-022-01260-1.

6. *Yuqing M., Qiaoxin L., Wenli C., Na M., Xia L., Wei Z., Chen Z., Jian W.* Expression of c-Jun, p73, Casp9, and N-ras in thymic epithelial tumors: relationship with the current WHO classification systems. Diagn Pathol. 2012; 7: 120. doi: 10.1186/1746-1596-7-120.

Поступила/Received 14.09.2022
Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2023
Принята к публикации/Accepted 27.03.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилов Александр Викторович, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6681-0963. ORCID: 0000-0001-9969-3553.

Авдалян Ашот Меружанович, доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9890-8817. ORCID: 0000-0002-2229-1713.

Шаргин Александр Сергеевич, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). E-mail: doctorpuh@gmail.com. SPIN-код: 3769-7399. ORCID-код: 0000-0002-1383-9302.

Левицкий Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»; доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9417-4189. ORCID: 0000-0002-3206-9892.

Проценко Денис Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, директор, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1019-8216. ORCID: 0000-0002-5166-3280.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шилов Александр Викторович: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.
Авдалян Ашот Меружанович: концепция и дизайн исследования, написание текста.
Шаргин Александр Сергеевич: сбор и обработка материала.
Левицкий Александр Васильевич: сбор и обработка материала, написание текста.
Проценко Денис Николаевич: редактирование

Финансирование
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Shilov, MD, Pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9969-3553.

Ashot M. Avdalyan, MD, DSc, Head of the Pathological Anatomical Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”; Professor of the Department of Pathological Anatomy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2229-1713.

Alexander S. Shargin, pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" (Moscow, Russia). E-mail: doctorpuh@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1383-9302.
Alexander V. Levitsky, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuous Medical Education, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3206-9892.
Denis N. Protsenko, MD, DSc, Associate Professor, Director, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5166-3280.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander V. Shilov: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.
Ashot M. Avdalyan: study conception and design, writing of the manuscript.
Alexander S. Shargin: data collection and analysis.
Alexander V. Levitsky: data collection and analysis, writing of the manuscript.
Denis N. Protsenko: editing.

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

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЛЮБОВИ ФИЛИППОВНЫ ПИСАРЕВОЙ



19 марта 2023 г. ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, известный онкоэпидемиолог и организатор онкологической службы Любовь Филипповна Писарева.

Любовь Филипповна Писарева родилась 27 марта 1939 г. в селе Ново-Березовка Чаинского района Томской области. После окончания лечебного факультета Томского государственного медицинского института с 1968 по 1973 г. работала в клинической больнице № 3 г. Томска вначале врачом-отоларингологом, затем председателем комиссии по профотбору. После окончания ординатуры работала младшим научным сотрудником в ЦНИЛ Томского медицинского института, затем врачом в НИИ полупроводниковых приборов г. Томска. В 1973 г. поступила в заочную аспирантуру на кафедру ЛОР болезней Томского медицинского института и в 1978 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Состояние обонятельного, вкусового, звукового и вестибулярного анализаторов и верхних дыхательных путей у работающих в полупроводниковой промышленности». С мая 1979 г. научная и творческая деятельность Л.Ф. Писаревой была связана с НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, где она работала сначала старшим научным сотрудником, с июля 1979 г. – руководителем научно-организационного отдела, с апреля 2003 г. по март 2020 г. – заведующей лабораторией эпидемиологии. В 1997 г. Л.Ф. Писарева защитила докторскую диссертацию на тему «Закономерности распространения злокачественных новообразований в регионе Сибири и Дальнего Востока». В 2001 г. ей было присвоено звание профессора по специальности «онкология».

Профессором Л.Ф. Писаревой созданы новое научное направление и научная школа по неинфекционной онкоэпидемиологии в Томске и регионе Сибири и Дальнего Востока. Л.Ф. Писаревой дана крупномасштабная характеристика временных и территориальных закономерностей онкологической заболеваемости населения Томской области и региона Сибири и Дальнего Востока. С 1979 г. под ее руководством и при непосредственном участии проведен цикл исследований по разработке новых приоритетных направлений в онкоэпидемиологии, посвященных изучению роли адаптационных механизмов в формировании онкологической заболеваемости при миграционных процессах и этногеографических особенностей заболеваемости многонационального коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. Впервые на территории Сибири проведены широкомасштабные исследования по оценке роли миграционных процессов в формировании онкологической заболеваемости, выявлена высокая онкозаболеваемость среди мигрантов и ремигрантов, которая обусловлена срывом адаптационных механизмов при переезде из северных регионов в зоны умеренного или субтропического климата и наоборот.

Л.Ф. Писарева была лидером в области эпидемиологии наследственных злокачественных новообразований в регионе Сибири и Дальнего Востока, развивая новое научное направление – молекулярная эпидемиология. При выполнении крупного интеграционного проекта СО РАН выявлены гены предрасположенности к раку молочной железы в славянской популяции Сибири, определена частота ассоциированных с ним наследственных мутаций, при этом показано отсутствие «славянских» мута-

ций у представителей монголоидных этнических групп. Выявлены специфические мутации у больных раком молочной железы бурятского этноса, что открыло возможности для диспансеризации лиц с высоким риском рака и мероприятий по профилактике и ранней диагностике данных опухолей.

Под руководством Л.Ф. Писаревой проведены уникальные научные исследования по эпидемиологии рака легкого в Томской области с учетом воздействий загрязнения окружающей среды выбросами Сибирского химического комбината. Разработаны алгоритмы прогноза заболеваемости раком легкого на территориях в зависимости от уровня загрязнения.

На основании онкоэпидемиологического исследования, анализа социально-экономического ущерба обоснованы мероприятия по улучшению медицинской помощи больным раком легкого в Томской области. Разработана информационная система для выявления факторов риска в онкологии, прогностическая модель и программы для ЭВМ для формирования групп повышенного риска по раку разных локализаций.

Л.Ф. Писарева создала научную школу по эпидемиологии онкологических заболеваний в Томске и в регионе Сибири и Дальнего Востока. В НИИ онкологии Томского НИМЦ и Северском биофизическом центре, в Алтайском филиале РОНЦ им. Н.Н. Блохина она организовала лаборатории эпидемиологии, подготовила более 30 докторов и кандидатов наук. Л.Ф. Писарева была инициатором и активным участником научно-практических конференций, проведенных НИИ онкологии на разных территориях Сибири и Дальнего Востока по вопросам эпидемиологии, профилактики, ранней диагностики злокачественных новообразований и организации онкологической службы. Профессор Л. Ф. Писарева – автор более 250 печатных работ, в том числе 20 монографий.

Научные достижения Л.Ф. Писаревой имеют весомую практическую значимость, огромный фактический материал был обобщен в «Атласе онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока», который служит научной основой для стратегического планирования системы мероприятий по совершенствованию организации онкологической службы в регионе. Ей принадлежит приоритет в создании базы данных онкологических больных региона Сибири и Дальнего Востока.

Под руководством профессора Л.Ф. Писаревой было проведено более 60 экспедиций практически во все регионы Сибири и Дальнего Востока, включая Заполярье. При этом был собран большой статистический материал, позволивший оценить особенности и тенденции развития онкологической ситуации в Сибири и на Дальнем Востоке. Профессор Л.Ф. Писарева была соавтором федеральной программы «Здоровье народностей Севера», МЗ РФ (1987) и международной программы ЮНЕСКО «Человек и биосфера» (1989). Л.Ф. Писарева активно сотрудничала с зарубежными исследователями и была исполнителем договора с Республиканским онкологическим центром МЗ Монгольской Народной Республики, с 2005 г. выполняла «Комплексные экологические исследования территории и здоровья населения Северо-Казахстанской и сопредельных областей России» с Северо-Казахстанским государственным университетом им. М. Козыбаева.

За выдающиеся заслуги и большой личный вклад в области здравоохранения Л.Ф. Писарева награждена Почетной грамотой Администрации Томской области (1999, 2014), Почетной грамотой Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения РФ (2002), дипломом Лауреата премии Алтайского края в области науки и техники (2003), благодарностью Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (2004). За заслуги перед городом Томском награждена юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), решением VI Всероссийского съезда онкологов – памятной медалью «За разработку и выдвижение оригинальных идей в организации онкологической службы» (2005), ей присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ» (2006), она была награждена Почетной грамотой Российской академии медицинских наук (2009), нагрудным знаком некоммерческой организации «Ассоциация онкологических организаций Сибири и Дальнего Востока» (2016), ей было присвоено почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), награждена знаком отличия «За заслуги перед Томской областью» (2019).

Светлая память о Любови Филипповне, талантливом ученом и руководителе, яркой личности, добром и светлом человеке, навсегда останется в сердцах всех, кто ее знал.

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ,
редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала»
выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА ГЕОРГИЕВИЧА АНДРЕЕВА



22 марта 2023 г. не стало старейшего сотрудника Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба Вячеслава Георгиевича Андреева.

В.Г. Андреев родился 16 апреля 1948 г. в Калужской области. В 1971 г. после окончания Московского медицинского стоматологического института МЗ РСФСР Вячеслав Георгиевич Андреев работал в лечебных учреждениях г. Калуги в должности врача стоматолога-хирурга.

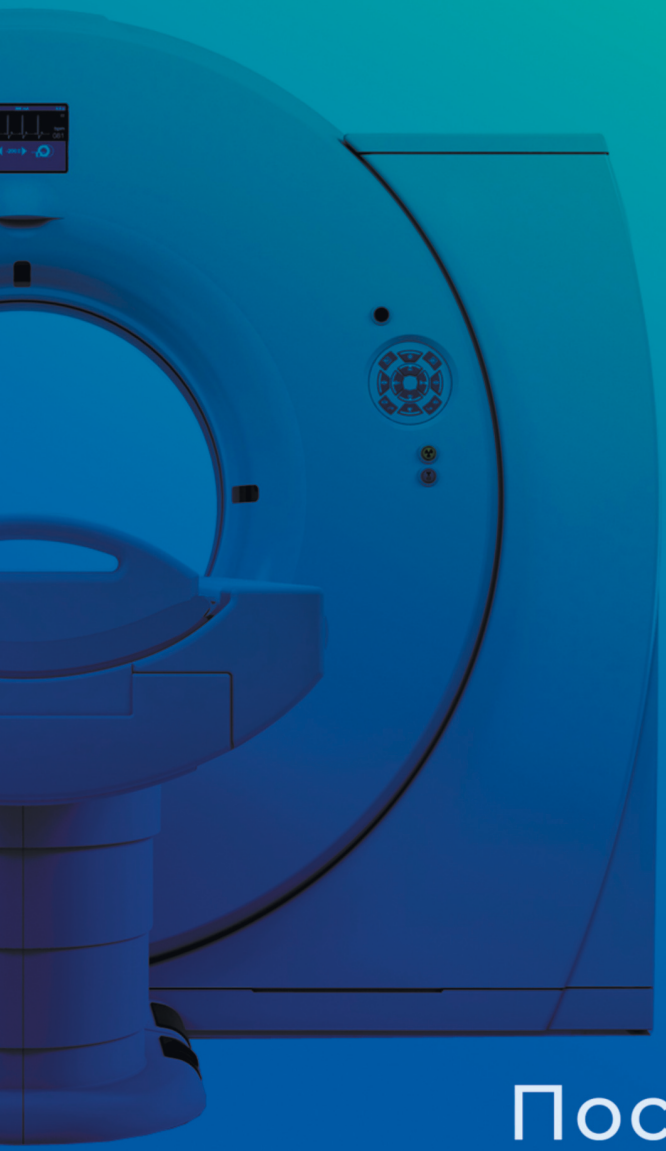
В 1974 г. В.Г. Андреев был принят в клиническую ординатуру при Научно-исследовательском институте медицинской радиологии АМН СССР (ныне МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии МЗ РФ), которую окончил в 1976 г. и был зачислен на должность младшего научного сотрудника отделения радиационной оториноларингологии этого же института. В 1979 г. им защищена кандидатская, в 1988 г. – докторская диссертация. В 1988 г. он был избран на должность заведующего отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей. В 1995 г. В.Г. Андрееву присвоено звание профессор по специальности «онкология».

Основным направлением научно-практической деятельности профессора В.Г. Андреева являлась разработка методов повышения эффективности лечения больных с онкологическими заболеваниями верхних дыхательных путей, основанных, прежде всего, на совершенствовании органосберегающих методик, расширенных и реконструктивных хирургических вмешательств. Большую роль в его научных исследованиях занимали вопросы повышения эффективности паллиативного лечения больных с рецидивными и метастатическими опухолями верхних дыхательных путей. Разработки В.Г. Андреева позволили существенно улучшить результаты лечения больных с распространенными опухолями, что явилось основой создания новых перспективных направлений дальнейших исследований, которые активно реализуются в настоящее время. Им проведено более 4000 сложных хирургических операций, включая органосберегающие, эндоскопические и реконструктивные вмешательства по поводу злокачественных и доброкачественных новообразований верхних дыхательных путей.

В.Г. Андреев – автор и соавтор 287 научных публикаций, в том числе монографии «Лучевое и комбинированное лечение рака гортани», глав в коллективных монографиях «Терапевтическая радиология», «Органосберегающее лечение рака гортани, ротоглотки, их рецидивов и осложнений (руководство)», «Regularities and Mechanisms of Radiation Effects on Cancer Stem Cells In Vitro end In Vivo», 8 патентов на изобретения. Под его руководством подготовлено и защищено 13 кандидатских и 3 докторских диссертаций.

В 1998 г. в составе творческого коллектива профессор В.Г. Андреев удостоен премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2001 г. В.Г. Андрееву присвоено звание «Заслуженный работник здравоохранения РФ».

Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ,
редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала»
выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.



NEOMED

Поставка высокотехнологичного медицинского оборудования

и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru