

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 22, № 3' 2023

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

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 13.06.2023 в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций. Серия ПИ № ФС77-85416.

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 29.06.2023 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 21,0; усл. печ. л. 19,5; уч.-изд. л. 20,5.

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, № 3 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. Ашрафян, 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. Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Е.А. Уснин, д.м.н. (г. Томск, Россия)

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

Address of the Editorial Office:

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

The journal is registered with the Federal Service
for Supervision of Communications, Information Technology
and Mass Media (Digital Certificate No FC77-85416 of June 13,
2023). Series PI No. ΦC77-85416.

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: 29.06.2023
Format: 60x84 1/8. Litho

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

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 22, № 3 2023

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. 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. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. 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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тихонов Д.Г., Молоков А.Ю., Беляевская В.А., Ананина О.А., Гервас П.А.</i> Эндогенные и экзогенные факторы риска, влияющие на уровень заболеваемости населения Якутии раком молочной железы	5
<i>Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.</i> Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости больных раком тела матки: популяционный анализ	16

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Усова А.В., Табакаев С.А.</i> Возможности объемной сегментации опухоли по данным диффузионно-взвешенной МРТ в прогнозировании и оценке эффективности химиотерапии при раке мочевого пузыря	25
<i>Закирова А.А., Решетов И.В., Истратов А.Л., Суворцева Н.С.</i> Функциональные результаты и качество жизни после реконструкции органов полости рта аутоотрансплантатами	36
<i>Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Дорошенко А.В., Кондакова И.В., Гарбуков Е.Ю., Середа Е.Е., Старцева Ж.А., Вострикова М.А., Иванова А.Г.</i> Предикторы эффективности интраоперационной лучевой терапии в органосохраняющем лечении раннего рака молочной железы	49
<i>Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Талецкий А.В., Старцева Ж.А., Верхотурова В.В., Розанов В.В., Селихова Е.А.</i> Осуществимость одновременного интегрированного буста для высокодозного лечения рака предстательной железы высокого риска (на англ. языке)	57

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Таширева Л.А., Перельмутер В.М.</i> Феномен краудинга при раке молочной железы как фактор прогноза	66
<i>Александров В.А., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Точильников Г.В.</i> Противоопухолевое действие 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) на рост спонтанных опухолей молочной железы у HER-2/neu трансгенных мышей	76

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Худяков П.А., Потапов А.Л., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Ультразвуковая эластометрия плечевого сплетения после комбинированного лечения рака молочной железы	83
<i>Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е., Селиверстова О.М., Родина Г.А., Цыганова М.В.</i> Непосредственные и отдаленные результаты резекций печени: опыт одного учреждения (на англ. языке)	90

ОБЗОРЫ

<i>Gurjeet Singh.</i> Искусственный интеллект при колоректальном раке: обзор (на англ. языке)	99
<i>Петерсен Е.В., Чудакова Д.А., Эрдынеева Д.Б., Калинин А.А., Кларос Р., Шабалина Е.Ю., Гудков Д.А., Мынбаев О.А., Решетов И.В.</i> Неинвазивные методы молекулярной диагностики и клинического наблюдения и подходы к подбору персональной терапии при высокозлокачественных диффузных глиомах ствола мозга	108
<i>Мустафин Р.Н.</i> Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России	119
<i>Шеберова Е.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Потапов А.Л., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Роль компьютерной томографии в диагностике саркопении	125
<i>Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Нестерец А.М., Максимов В.Н.</i> Связь микро-РНК кластера miR-143/145 с онкогенезом: тканевой и клеточный контекст	134

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Сулин К.А., Чижова К.А., Самочерных Н.К., Белов И.Ю., Макаров И.А., Митрофанова Л.Б., Гуляев Д.А.</i> Редкий случай интракраниальной болезни Кастлемана	144
<i>Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Колобаев И.В., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Гриневич В.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Выраженный клиничко-морфологический ответ у больного местнораспространенным раком желудка после проведения неоадьювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией (клиническое наблюдение)	153
<i>Pauline Yap, Arman Zaharil Mat Saad, Wan Azman Wan Sulaiman, Siti Fatimah Noor Mat Johar, Nurul Syazana Mohamad Shah.</i> Применение перфорантного лоскута на первой тыльной пястной артерии для закрытия дефектов мягких тканей при рецидивирующей плоскоклеточной карциноме большого пальца кисти (на англ. языке)	162

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Tikhonov D.G., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Ananina O.A., Gervas P.A.** Endogenous and exogenous risk factors affecting the incidence of breast cancer in the population of Yakutia 5
- Svetlakov A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Agayeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu.** Epidemiological survival predictors of cancer of the corpus uteri: a population-based analysis 16

CLINICAL STUDIES

- Grigoriev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Usova A.V., Tabakaev S.A.** Volumetric tumor segmentation according to diffusion-weighted MRI data in predicting and evaluating the response to chemotherapy in bladder cancer 25
- Zakirova A.A., Reshetov I.V., Istranov A.L., Sukortseva N.S.** Functional results and quality of life after oral cavity reconstruction using autografts 36
- Alaichiev N.A., Usynin E.A., Doroshenko A.V., Kondakova I.V., Garbukov E.Yu., Sereda E.E., Startseva Zh.A., Vostrikova M.A., Ivanova A.G.** Predictors of the efficacy of intraoperative radiotherapy in organ-preserving treatment of early breast cancer 49
- Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Taletsky A.V., Startseva Zh.A., Verkhoturova V.V., Rozanov V.V., Selikhova E.A.** Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer 57

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Tashireva L.A., Perelmuter V.M.** Crowding phenomenon in breast cancer as a prognostic factor 66
- Alexandrov V.A., Stukov A.N., Zmitrichenko Y.G., Tochilnikov G.V.** The antitumor effect of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonoisol) on the growth of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice 76

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Khudiakov P.A., Potapov A.L., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Ultrasound elastometry of the brachial plexus after combined modality treatment of breast cancer 83
- Chichevatov D.A., Kalentjev V.V., Glukhov A.E., Seliverstova O.M., Rodina G.A., Tsyganova M.V.** Early and long-term outcomes of liver resections: a single specialized center experience 90

REVIEWS

- Gurjeet Singh.** Artificial intelligence in colorectal cancer: a review 99
- Petersen E.V., Chudakova D.A., Erdyneeva D.B., Kalinkin A.A., Claros R., Shabalina E.Y., Gudkov D.A., Mynbaev O.A., Reshetov I.V.** Non-invasive methods of molecular diagnosis, clinical monitoring and approaches to the personalized therapy of diffuse midline glioma 108
- Mustafin R.N.** Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia 119
- Sheberova E.V., Silanteva N.K., Agababian T.A., Potapov A.L., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Role of computed tomography in sarcopenia detection 125
- Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Nesterets A.M., Maksimov V.N.** Relationship between cluster miR-143/145 micro-RNAs with oncogenesis: tissue and cellular context 134

CASE REPORTS

- Sulin K.A., Chizhova K.A., Samochernykh N.K., Belov I.Yu., Makarov I.A., Mitrophanova L.B., Gulyaev D.A.** A rare case of intracranial Castleman disease 144
- Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu., Kolobaev I.V., Agababian T.A., Zhavoronkova E.S., Grinevich V.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Clinical and morphological response to neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in a patient with locally advanced gastric cancer: a case report 153
- Pauline Yap, Arman Zaharil Mat Saad, Wan Azman Wan Sulaiman, Siti Fatimah Noor Mat Johar, Nurul Syazana Mohamad Shah.** First dorsal metacarpal artery flap in soft tissue reconstruction of recurrent thumb squamous cell carcinoma 162

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-5-15
УДК: 618.19-006.6(571.56)

Для цитирования: Тихонов Д.Г., Молоков А.Ю., Белявская В.А., Ананина О.А., Гервас П.А. Эндогенные и экзогенные факторы риска, влияющие на уровень заболеваемости населения Якутии раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-5-15

For citation: Tikhonov D.G., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Ananina O.A., Gervas P.A. Endogenous and exogenous risk factors affecting the incidence of breast cancer in the population of Yakutia. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-5-15

ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Г. Тихонов¹, А.Ю. Молоков^{2,3}, В.А. Белявская⁴, О.А. Ананина², П.А. Гервас^{2,3}

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,
медицинский институт, г. Якутск, Россия¹

Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: pgervas@yandex.ru²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36³

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" Роспотребнадзора»,
г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, 630559, г. Новосибирск, пос. Кольцово⁴

Аннотация

Цель исследования – провести анализ заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) женского населения Якутии в 2011–20 гг. и факторов его риска, влияющих на заболеваемость РМЖ в Якутии.

Материал и методы. Анализ заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) раком молочной железы проведен с использованием статистических справочников «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» за 2011–20 гг. под ред. А.Д. Каприна и др.; анализ факторов риска – с использованием информации из систематических обзоров, опубликованных за последние 5 лет (2018–22). Расчеты проводились согласно методическим рекомендациям с использованием программных продуктов онлайн калькулятора по статистике (https://math.semestr.ru/group/group_manual.php).

Результаты. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (СП) РМЖ коренного женского населения Республики Саха (Якутия) ниже, чем у других сибирских этносов и славянского населения, и составляют 12,7 на 100 000 населения. Рост интенсивных показателей заболеваемости раком молочной железы в регионе за 2011–20 гг. связан со старением населения, так как при анализе стандартизованных по возрасту показателей тренд на рост населения не отмечается. **Заключение.** Заболеваемость РМЖ коренного женского населения Республики Саха (Якутия) существенно ниже по сравнению с другими этническими группами, проживающими в Сибири. Рост интенсивных показателей заболеваемости РМЖ в регионе связан со старением населения. Очень низкий уровень стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РМЖ может быть обусловлен низким уровнем потребления гормональных средств и положительным репродуктивным поведением. Актуален поиск этноспецифических мутаций, ассоциированных с РМЖ в якутской популяции как эндогенных факторов риска. Также требуют развития исследования с целью выяснения роли адаптивных к Северу генетических мутаций в развитии рака молочной железы. Можно считать перспективной оценку роли природных полифенольных соединений, содержание которых высоко в дикорастущих ягодах (исторически их доля существенна в структуре рациона питания коренных жителей), в качестве протективного фактора.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, протективные факторы, заболеваемость, коренное население, Якутия.

ENDOGENOUS AND EXOGENOUS RISK FACTORS AFFECTING THE INCIDENCE OF BREAST CANCER IN THE POPULATION OF YAKUTIA

D.G. Tikhonov¹, A.Yu. Molokov^{2,3}, V.A. Belyavskaya⁴, O.A. Ananina², P.A. Gervas^{2,3}

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia¹

58, Belinsky St., 677000, Yakutsk, Russia¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: pgervas@yandex.ru²

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia³

Research Center of Virology and Biotechnology, Vector Rospotrebnadzor, Novosibirsk, Koltsovo, Russia⁴
630559, Novosibirsk, Koltsovo, Russia⁴

Abstract

The purpose of the study: to analyze the breast cancer incidence and breast cancer risk factors for the population of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2011–2020. **Material and Methods.** The incidence of breast cancer in the population of Yakutia was analyzed using the data collected from population-based cancer registries of the Russian cancer statistics covering the period 2011–2020. The analysis of breast cancer risk factors was carried out using the data from systematic reviews published over the past 5 years (2018–2022). **Results.** The age-standardized incidence rates of breast cancer among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) were lower than those in other Siberian ethnic groups and the Slavic population, amounting to 12.7 per 100,000 population. The rise in the breast cancer incidence rates in the region for 2011–2020 was associated with the aging of the population, since the trend in the population growth was not observed in the analysis of age-standardized rates. **Conclusion.** The breast cancer incidence rates among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) are significantly lower compared to those observed in other ethnic groups living in Siberia. The rise in the breast cancer incidence rates in Yakutia is related to the aging of the population. The low age-standardized breast cancer incidence rates may be explained by a low consumption of hormonal agents and natural reproductive behavior. The search for ethno-specific mutations associated with breast cancer in the Yakut population as endogenous risk factors is of great importance. Further studies are required to elucidate the role of North-adaptive genetic mutations in the development of breast cancer. The assessment of the role of natural polyphenolic compounds, the content of which is high in wild berries (historically, a significant proportion of the food consumed by indigenous people), as a protective factor, is promising.

Key words: breast cancer, risk factors, protective factors, incidence, indigenous population, Yakutia.

Введение

Относительно низкий уровень заболеваемости коренного населения Якутии раком молочной железы (РМЖ) отмечен в ряде публикаций [1–4], но причины этого явления до конца не выяснены. Следует отметить, что решение этой проблемы имеет важное практическое значение для профилактики РМЖ, а также выявления факторов риска с протекторными свойствами.

В основе вторичной профилактики лежат эпидемиологические исследования, направленные на изучение закономерностей распространения злокачественных новообразований и установление причинно-следственных связей между воздействием канцерогенных факторов на человека и возникновением, ростом или снижением частоты заболеваемости и смертности от рака. Проведенные эпидемиологические исследования в Сибири позволили отметить наличие вариативности в тер-

риториальном распространении злокачественных новообразований как в целом, так и при отдельных нозологиях [5–7]. На различных территориях складывается собственная канцерогенная ситуация, обусловленная влиянием природных, демографических, социальных и экологических факторов, а также особенностями эндогенных факторов риска, в том числе генетически обусловленных. Наследственный синдром рака молочной железы/рака яичников отмечается у 10–20 % больных и связан с наличием герминальных мутаций в генах, поддерживающих целостность генома [8]. Нарушения их функции повышают риск возникновения рака до 80–90 % на протяжении жизни. В якутской популяции не обнаружено герминальных мутаций, ассоциированных с наследственным синдромом рак молочной железы/рак яичников, которые встречаются у славян [8]. Ранее мы показали, что представители ряда этносов Сибири (бурятский,

хакасский, тывинский) азиатского происхождения не имеют «славянских» мутаций [9]. Это диктует необходимость регионального подхода к разработке мероприятий по профилактике рака, опирающихся на знание роли различных факторов в этиопатогенезе и на оценку степени их влияния на заболеваемость.

Цель исследования – анализ заболеваемости женского населения Якутии раком молочной железы за 2011–20 гг. по данным статистических сборников, и аналитический обзор факторов риска, которые могут влиять на заболеваемость РМЖ в Якутии.

Материал и методы

Анализ заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) раком молочной железы проведен с использованием статистических справочников «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» за 2011–20 гг. под ред. А.Д. Каприна и др.; оценка факторов риска осуществлялась по данным опубликованных за последние 5 лет (2018–22) расчетов относительного риска. Поиск статей проводился по базам данных Pubmed и eLibrary с поисковым запросом «Risk factor and Breast cancer», «Nutrition and Breast Cancer», «Рак молочной железы и факторы риска». Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Расчеты проводились согласно методическим рекомендациям [1]. Статистическая обработка материала производилась с использованием программных продуктов онлайн калькулятора по статистике (https://math.semestr.ru/group/group_manual.php доступ 11.11.2022). Для выявления

тенденций (трендов) в динамике показателей заболеваемости применили метод регрессионного анализа (линейная и квадратичная функции со свободным членом). Статистическая значимость тренда признавалась, если значения коэффициентов регрессии не были равны 0 при критическом уровне $p < 0,05$. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска.

Результаты

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости женского населения Российской Федерации имеют тенденцию к росту и колеблются от 45,24 до 53,34 на 100 000 населения [10–19] (рис. 1). Эти данные находятся на уровне среднемировых показателей заболеваемости РМЖ. За 2020 г. десять регионов России имели стандартизованные показатели заболеваемости ниже 40 на 100 000 населения (Ненецкий АО – 25,06; республики: Тыва – 26,49; Саха (Якутия) – 27,84; Алтай – 29,61; Дагестан – 32,02; Марий Эл – 36,93; Адыгея – 38,94; Калмыкия – 39,09; Башкортостан – 39,21; Ленинградская область – 35,95). В связи с тем, что в некоторых регионах РФ показатели заболеваемости значительно колеблются по годам, нами вычислены их средние значения за 2011–20 гг., чтобы получить более достоверные данные об уровне заболеваемости. Согласно этим расчетам, данные 5 регионов с самым высоким и самым

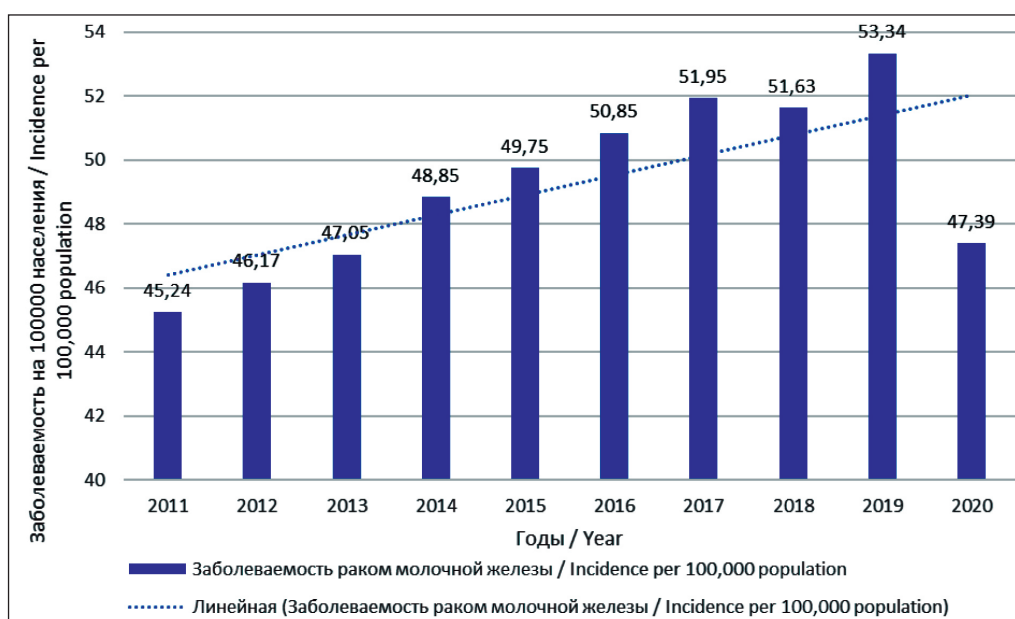


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости женского населения Российской Федерации раком молочной железы в 2011–2020 гг.

Fig. 1. Standardized breast cancer incidence rates among the female population of the Russian Federation for 2011–2020

Таблица 1/ Table 1

Территории с самым высоким и самым низким уровнем заболеваемости раком молочной железы в РФ**Territories with the highest and lowest incidence of breast cancer in the Russian Federation**

Самый высокий уровень заболеваемости РМЖ по многолетним средним стандартизованным показателям на 100 000 женского населения/ The highest incidence of breast cancer according to long-term average standardized rates per 100,000 female population	Самый низкий уровень заболеваемости РМЖ по многолетним средним стандартизованным показателям на 100 000 женского населения/ The lowest incidence of breast cancer according to average standardized rates per 100,000 female population
1. Город Севастополь/ City of Sevastopol (61,76)	1. Республика Дагестан/ Dagestan (30,85)
2. Мурманская область/ Murmansk region (58,01)	2. Республика Саха [Якутия]/Yakutia (35,94)
3. Томская область/ Tomsk region (57,86)	3. Республика Калмыкия/ Kalmykia (36,59)
4. Оренбургская область/ Orenburg region (56,56)	4. Республика Алтай/Altai (37,07)
5. Сахалинская область/ Sakhalin region (56,25)	5. Республика Марий Эл/Mari El (38,50)

низким уровнем заболеваемости представлены в табл. 1. В число территорий с низким уровнем заболеваемости входит Якутия наряду с тремя территориями, где проживает коренное население неславянского происхождения (республики Калмыкия, Алтай, Марий Эл).

В табл. 2 представлены стандартизованные показатели заболеваемости населения регионов Российской Федерации раком молочной железы в среднем за 2011–20 гг. Средние стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ за 10 лет показывают относительно низкие уровни заболеваемости в регионах со значительной долей населения азиатского происхождения (Якутия – $35,94 \pm 3,32$; Калмыкия – $36,59 \pm 4,43$; Алтай – $37,07 \pm 7,41$; Тыва – $39,32 \pm 11,03$), но значительно более низкой является и заболеваемость населения некоторых регионов европейской части России (Дагестан – $30,85 \pm 3,05$; Марий Эл – $38,50 \pm 3,94$; Чувашия – $38,90 \pm 2,54$; Ленинградская область – $39,96 \pm 4,01$). Самые высокие многолетние средние уровни заболеваемости РМЖ отмечаются в основном в регионах Сибири и Дальнего Востока и превосходят показатели крупных городов – Москвы и Санкт-Петербурга (табл. 2). В европейской части России высокие уровни заболеваемости на 100 000 населения выявлены в Мурманской (58,01), Оренбургской (56,56) областях и в г. Севастополь (61,76) (табл. 2). По федеральным округам за 2011–20 гг. самая низкая средняя заболеваемость РМЖ на 100 000 населения отмечается в Северо-Кавказском ФО ($43,54 \pm 2,62$), самая высокая – в Сибирском ФО ($51,88 \pm 3,49$). Различия показателей заболеваемости между Северо-Кавказским и Сибирским ФО статистически не значимы ($t=1,91$ и $p=0,073$).

Обсуждение

Согласно полученным данным, женское население Якутии болеет раком молочной железы

значительно меньше, чем население других регионов Российской Федерации, за исключением Дагестана. Эти данные подтверждены стандартизацией показателей заболеваемости по возрасту и вычислением многолетних средних значений заболеваемости. Следует отметить, что различия в заболеваемости РМЖ населения Республики Саха (Якутия) и регионов России с уровнем заболеваемости выше 50 на 100 000 населения являются статистически значимыми (табл. 2). Вместе с тем, якуты, согласно Переписи населения 2021 г., составляют всего лишь 47,1 % населения Якутии. По данным Л.Ф. Писаревой с соавт. [3], стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ коренного и приезжего населения отличаются в разы: от 2,2 до 7,5 раз в разные годы. В среднем они в 3,4 раза ниже у коренного населения по сравнению с приезжими [3]. Среднее значение стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ (мировой стандарт) коренного населения Якутии за 1990–2004 гг. составило $12,7 \pm 3,6$, в то время как для приезжего населения – $41,5 \pm 7,0$ на 100 000 населения. Разница статистически значима ($p=0,002$, $t=3,66$). В Якутии грубые показатели заболеваемости раком молочной железы имеют тенденцию к росту (линейный коэффициент корреляции – $r=0,497$, при $p=0,058$, $t=1,72$), в то время как стандартизованные показатели за последние 10 лет не демонстрируют такой тенденции ($p=0,306$, $t=0,524$) (рис. 2) [10–19].

Рак молочной железы является мультифакторным и полигенным заболеванием, а его развитие – длительный и многостадийный процесс. В связи с этим в течение жизни воздействие протективных и модифицируемых факторов риска будет меняться. По мнению Н. Sancho-Garnier et al. [20], при влиянии на факторы риска развития РМЖ постменопаузального периода можно предупредить с помощью профилактики лишь 35,0 % (23–45 %) случаев рака. В табл. 2 приведены результаты

Таблица 2/Table 2

Стандартизованные показатели заболеваемости населения регионов Российской Федерации раком молочной железы в среднем за 2011–2020 гг. (показаны регионы с заболеваемостью выше 50 и ниже 40 на 100 000 населения)

Standardized breast cancer incidence rates among the population of the regions of the Russian Federation on average for 2011–2020 (regions with the incidence rates >50 and <40 per 100,000 population)

Регион/Region	Заболеваемость РМЖ/ Incidence of breast cancer	Стандартное отклонение/ SD	р значение / p-value
г. Севастополь/Sevastopol	61,76	14,40	0,0978
Мурманская область/Murmansk region	58,01	2,86**	0,0001
Томская область/Tomsk region	57,86	5,72*	0,0041
Оренбургская область/Orenburg region	56,56	3,18**	0,0003
Сахалинская область/Sakhalin region	56,25	4,88*	0,0031
Камчатский край/Kamchatka Territory	55,65	8,21*	0,0398
Иркутск/Irkutsk	55,20	4,48*	0,0030
Омская область/Omsk region	54,96	5,00*	0,0056
Красноярск/Krasnoyarsk	54,94	5,31*	0,0074
Самарская область/Samara Region	54,62	3,88**	0,0019
г. Санкт-Петербург/Saint Petersburg	54,41	5,56*	0,0110
Калининградская область/Kaliningrad region	54,40	3,59**	0,0015
Новосибирская область/Novosibirsk region	54,17	3,82*	0,0021
Магаданская область/Magadan Region	54,07	8,13*	0,0545
Саратовская область/Saratov region	53,62	3,11**	0,0011
Ивановская область/Ivanovo region	53,58	2,88**	0,0009
Ярославская область/Yaroslavl region	53,53	4,92*	0,0087
Курская область/Kursk region	53,20	4,73*	0,0082
Нижегородская область/Nizhny Novgorod Region	53,02	6,26*	0,0275
Респ. Северная Осетия/Rep. North Ossetia	52,86	5,09*	0,0127
Калужская область/Kaluga region	52,80	5,10*	0,0130
Тульская область/Tula region	52,73	4,31*	0,0067
Республика Карелия/Republic of Karelia	52,43	4,84*	0,0120
Хабаровск/Khabarovsk	52,23	2,94*	0,0018
Амурская область/Amur region	52,08	5,04*	0,0160
Смоленская область/Smolensk region	51,74	4,04*	0,0076
Тверская область/Tver region	51,73	3,08*	0,0028
Белгородская область/Belgorod region	51,31	3,29*	0,0043
г. Москва/Moscow	51,12	3,72*	0,0073
Челябинская область/Chelyabinsk region	50,95	3,92*	0,0095
Ленинградская область/Leningrad region	39,96	4,01	0,4506
Республика Тыва/Republic of Tuva	39,32	11,03	0,7727
Республика Чувашия/Chuvash Republic	38,90	2,54	0,4884
Республика Марий Эл/Republic of Mari El	38,50	3,94	0,6256
Республика Алтай/Republic of Altai	37,07	7,41	0,8909
Республика Калмыкия/Republic of Kalmykia	36,59	4,43	0,9079
Республика Саха (Якутия)/Republic of Sakha (Yakutia)	35,94	3,32	-
Республика Дагестан/Republic of Dagestan	30,85	3,05	0,2745

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с данными Республики Саха (Якутия);

** – различия статистически значимы при $p < 0,001$ по сравнению с данными Республики Саха (Якутия).

Note: * – the difference is statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the data of the Republic of Sakha (Yakutia);

** – the difference is statistically significant at $p < 0.001$ in comparison with the data of the Republic of Sakha (Yakutia).

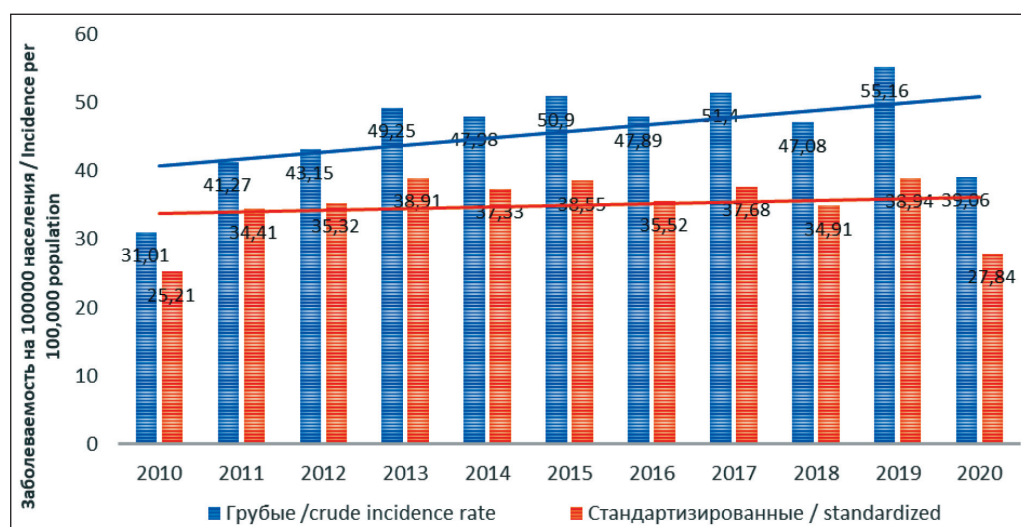


Рис. 2. Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости раком молочной железы населения Республики Саха (Якутия)
Fig. 2. The crude and age-standardized incidence rates of breast cancer among the population of the Republic of Sakha (Yakutia)

метаанализа 197 проспективных когортных исследований, проведенных с охватом 19 413 702 человек в 24 странах Европы, Азии, Австралии, Северной и Южной Америки [21]. Данные более раннего систематического обзора и метаанализа 20 статей, в том числе 13 проспективных когортных исследований, проведенного M.S. Farvid et al., позволили сделать заключение о том, что употребление красного мяса повышает относительный риск (ОР) на 6 % (что авторы считают несущественным), а переработанного мяса – на 9 % [22]. К немодифицируемым факторам риска рака молочной железы относятся: возраст, семейный анамнез [23], ранняя менархе, поздняя менопауза [24], плотность ткани молочной железы [25], генетические факторы [26], рост человека [27].

Протективные факторы РМЖ – это факторы, которые могут уменьшить вероятность его развития. К ним относятся: грудное вскармливание, употребление овощей и фруктов и достаточная физическая активность [21]. При этом следует отметить, что особенности питания имеют немаловажное значение в развитии этой локализации рака. Метаанализ 32 статей, опубликованных до сентября 2017 г., показал, что западный рацион повышает риск развития РМЖ на 14,00 %, а рациональная диета снижает риск на 18,00 % [28]. Значимое повышение риска развития РМЖ связано с уровнем потребления гемового железа (ОР 1,12; 95,0 % ДИ 1,04–1,22) и содержанием железа в сыворотке крови. А. Dandamudi et al. в систематическом обзоре 34 статей, посвященных проблеме питания и РМЖ, пришли к заключению, что диета, включающая овощи, фрукты, бобовые, нежирный белок, цельнозерновые продукты, может снизить риск РМЖ, в то время как рацион с высоким содержанием насыщенных жиров, красного и переработанного мяса, сахара, жареной пищи и рафинированных углеводов может повышать риск [29]. Ежедневное

потребление фолиевой кислоты с пищей в дозе 153–400 мкг значительно снижает риск РМЖ, при этом эффект был более выражен у женщин, потребляющих алкоголь [30]. На модели линий клеток рака молочной железы было показано, что флавоноиды сульфорафан и эпигаллокатехин галлата восстанавливали экспрессию генов рецептора эстрогена [31]. В ряде обзорных статей представлены результаты, свидетельствующие о снижении риска РМЖ при высоком уровне цинка и витамина Д в организме [32, 33]. Неантоцианиновые фракции болгарской брусники оказывают выраженное ингибирующее действие на выживаемость клеток РМЖ [34].

По прогнозу GLOBOCAN 2020, стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ на 100 000 населения на азиатском континенте (40,2, при колебании в странах Азии от 78,3 до 5,0) существенно ниже по сравнению с Европой (74,8, при колебании в странах Европы от 113,2 до 42,6), США (90,3), Австралией (96,0) и Канадой (82,1) [35, 36]. Отмечен высокий уровень заболеваемости в Японии – 76,3 на 100 000 населения, притом, что до 1975 г. заболеваемость в этой стране (13,5 на 100 тыс. населения) существенно не отличалась от азиатских стран [37]. Причиной этого явления считаются появившиеся у японок тенденции к позднему браку и снижению рождаемости [38]. Несмотря на высокий уровень заболеваемости РМЖ в Японии, она существенно ниже, чем в США. К. Saika et al. связывают различие уровней заболеваемости в США и Японии с более поздним началом менархе, более ранним ее окончанием и более молодым возрастом первых родов у японских женщин по сравнению с женщинами США [38]. Сроки начала менархе и наступления менопаузы относятся к числу немодифицируемых факторов риска РМЖ, они определяются генетическими факторами.

Таблица 3/Table 3

Протективные и модифицируемые факторы риска развития рака молочной железы (по результатам метаанализа проспективных когортных исследований [21])

Protective and modifiable risk factors for breast cancer (based on the results of a meta-analysis of prospective cohort studies [21])

№/No	Фактор риска/Risk factors	ОР (95 % ДИ)/Relative risk (95 % CI)
1	Курение/Smoking	1,07 (1,05–1,09)
2	Алкоголь/Alcohol	1,10 (1,07–1,12)
3	Достаточная физическая активность/Sufficient physical activity	0,90 (0,86–0,95)
4	Избыточный вес, ожирение/Overweight, obesity	1,10 (1,05–1,14)
	Из них/Of them:	
	Пременопауза/Premenopause	0,92 (0,82–1,03)
	Постменопауза/Postmenopause	1,18 (1,13–1,24)
5	Нерожавшие/Never given birth	1,16 (1,03–1,31)
6	Поздняя беременность (после 30 лет)/Late pregnancy (after 30 years)	1,37 (1,25–1,50)
7	Грудное вскармливание/Breast-feeding	0,87 (0,81–0,93)
8	Когда-либо применение оральных контрацептивов/Ever using oral contraceptives	1,0 (0,96–1,05)
9	Когда-либо применение эстрогенов/Ever use estrogens	1,13 (1,04–1,23)
10	Когда-либо применение прогестерона/Ever use progesterone	1,02 (0,84–1,24)
11	Когда-либо применение эстрогенов, прогестерона/ Ever use of estrogen, progesterone	1,60 (1,42–1,80)
12	Когда-либо прием заместительной гормональной терапии/Ever taking HRT	1,26 (1,20–1,32)
13	Употребление красного мяса/Red meat consumption	1,05 (1,00–1,11)
14	Употребление фруктов, овощей/Eating fruits, vegetables	0,87 (0,83–0,90)

Заболеваемость РМЖ коренного населения Якутии сравнима с уровнем заболеваемости в Монголии. Многолетние средние показатели коренного населения Якутии, как показано выше, за 1990–2004 гг. составили 12,7, в Монголии, по прогнозным данным, – 11,1 на 100 000 населения в 2020 г. [3]. Каковы причины такой низкой заболеваемости РМЖ коренного женского населения Якутии? Многолетний опыт изучения эпидемиологии хронических заболеваний на территории Якутии позволяет оценить уровень распространения факторов риска РМЖ среди коренного населения Якутии (табл. 4). Согласно данным табл. 4, высокий уровень факторов риска РМЖ (курение, употребление алкоголя и красного мяса), вероятно, нейтрализуется высоким уровнем протективных факторов: грудного вскармливания и физической активности. К сожалению, мы не встретили данных о влиянии потребления дикорастущих ягод на развитие РМЖ среди населения Сибири, несмотря на наличие исследований их влияния, в частности брусники, на экспериментальный рак молочной железы [39].

Статья Л.Ф. Писаревой с соавт. о заболеваемости РМЖ коренного населения Якутии является единственной работой по этой теме [3]. Уровень мировой стандартизированной заболеваемости между 5,0–20,0 на 100 000 населения назван нами естественным уровнем заболеваемости РМЖ. Основными причинами такого уровня заболеваемости, вероятно, являются: низкий уровень ожирения, ранняя беременность, отсутствие или низкий уровень использования гормонов, грудное вскармливание,

достаточная физическая активность (табл. 3). По данным сайта «Cancer over Time» [40], рост стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ населения Таиланда начался с 12,2 в 1993 г. до 26,2 в 2012 г.; Индии – с 17,4 в 1983 г. до 36,1 в 2012 г.; Белоруссии – с 18,1 в 1978 г. до 44,8 в 2012 г.; Уганды – с 18,4 в 1992 г. до 30,0 в 2015 г. на 100 000 населения [40]. По данным GLOBOCAN 2020, население 9 стран имело стандартизованную по возрасту заболеваемость ниже 20,0 на 100 000 населения: Таджикистан – 19,5; Лесото – 19,2; Гвинея – 18,2; Кабо-Верде – 18,0; Бангладеш – 17,0; Непал – 13,9; Монголия – 11,01; Гамбия – 11,0; Бутан – 5,0 [35]. Самый низкий уровень заболеваемости РМЖ отмечается в Бутане – 5,0 на 100 000 населения. Это единственная страна, где строго запрещены продажа табака и курение [36], то есть полностью устранен один из важных факторов риска заболеваемости РМЖ. Если сравнить заболеваемость РМЖ на 100 000 населения в Японии и США, то Япония в 2020 г. (76,3) вплотную подошла к уровню заболеваемости США (82,1) [35]. Факторы риска РМЖ в Японии почти сравнялись с американскими, за исключением сроков менархе и менопаузы, роста и других факторов, определяющих генетическими отличиями. В связи с этим следует отметить, что у коренных народов Крайнего Севера, в частности Якутии, адаптивные генотипы, вероятно, играют протективную роль в развитии РМЖ [41].

Определенную часть – от 10 до 20 % всех больных РМЖ и раком яичников – составляют па-

Таблица 4/Table 4

Оценка уровня распространения факторов, повышающих и снижающих заболеваемость РМЖ среди женщин коренного населения Якутии

Assessment of the prevalence of factors that increase and decrease the incidence of breast cancer among women of the indigenous population of Yakutia

№/No	Модифицируемые факторы риска/ Modifiable risk factors	Уровень распространения по сравнению с популяциями высокого риска РМЖ/ Prevalence rate compared to high-risk populations with breast cancer	Источник/ Source
1	Курение/Smoking	↑↑	C. 269–275 [41]
2	Алкоголь/Alcohol	↑↑	C. 263–269 [41]
3	Избыточный вес, ожирение/Overweight, obesity	↓	C. 276 [41]
	Из них:/Of them:		
	Пременопауза/Premenopause	↓	
	Постменопауза/Postmenopause	↓	
4	Нерожавшие/Never given birth	–	
5	Поздняя беременность [после 30 лет]/Late pregnancy [after 30 years]	–	
6	Когда-либо применение оральных контрацептивов/ Ever using oral contraceptives	↓	[38]
7	Когда-либо применение эстрогенов/ Ever use estrogens	↓	Собственные наблюдения/ Own observations
8	Когда-либо применение прогестерона/ Ever use progesterone	↓	Собственные наблюдения/ Own observations
9	Когда-либо применение эстрогенов, прогестерона/ Ever use of estrogen, progesterone	↓	Собственные наблюдения/ Own observations
10	Когда-либо прием заместительной гормональной терапии/ Ever taking HRT	↓	Собственные наблюдения/ Own observations
11	Употребление красного мяса/Red meat consumption	↑↑↑	[39]
Немодифицируемые факторы риска/Non-modifiable risk factors			
1	Возраст/Age	–	
2	Семейная история/Family history	↓	[40]
3	Раннее менархе/Early menarche	↓	[41]
	Поздняя менопауза/Late menopause	↓	
4	Рост/Height	↓	C. 248 [41, 42]
5	Генетические факторы/Genetic factors	?	
Протективные факторы /Protective factors			
1	Грудное вскармливание/Breast-feeding	↑↑↑	[43]
2	Употребление фруктов, овощей/Eating fruits, vegetables	↓	C. 190 [41]
3	Достаточная физическая активность/Sufficient Physical Activity	↑↑↑	C. 248 [41]
4	Адаптивные генотипы/Adaptive genotypes	?	

Примечания: ↑ – выше; ↓ – ниже; ↑↑ – заметно выше; ↓↓ – заметно ниже; ↑↑↑ – существенно выше; ↓↓↓ – существенно ниже.

Notes: ↑ – above; ↓ – below; ↑↑ – markedly higher; ↓↓ – markedly lower; ↑↑↑ – significantly higher; ↓↓↓ – significantly lower.

циентки с синдромом наследственного РМЖ/рака яичников, ассоциированного с герминальными мутациями в генах репарации ДНК. В последние годы показано, что спектр мутаций различается в различных популяциях и носит этноспецифичный характер, а наличие мутации существенно повышает риск заболеть раком. Ранее мы провели масштабное исследование по поиску известных патогенных мутаций в генах BRCA1/2 у населения Сибири славянского происхождения и обнаружили их сходство с популяцией Центрального и

Северо-Западного регионов России. В то же время у ряда этносов азиатской принадлежности, проживающих в Сибири, мы не обнаружили славянских мутаций. У якуток, больных РМЖ, также не обнаружено патогенных мутаций, ответственных за наследственный РМЖ в славянской популяции [9]. Это ставит вопрос о поисках мутаций, ассоциированных с наследственным РМЖ, для якутской популяции.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди коренного населения отмечается высокий уро-

вень трех важных факторов риска РМЖ: курение, алкоголь и употребление в большом количестве красного мяса [32], но, несмотря на это, у них в разные годы заболеваемость РМЖ была в 2,5–7 раз ниже по сравнению с приезжим населением. В традициях питания коренного населения региона, вероятно, протективную роль может играть потребление в большом количестве тундровых ягод, содержащих флавоноиды и антоцианы, для которых экспериментально показано противоопухолевое действие [34, 39, 42], но их роль в развитии РМЖ недостаточно изучена.

Заключение

Заболеваемость РМЖ коренного женского населения Республики Саха [Якутия] является низкой. Динамика заболеваемости женского населения Якутии раком молочной железы за последние 26 лет (1995–2020) имеет тенденцию к росту – в среднем за год на 1,14 на 100 000 населения. Тренд к росту заболеваемости является статистически значимым. Рост интенсивных показателей заболеваемости РМЖ в регионе за последние 10 лет связан со старением населения, так как не наблюдается тренд роста населения. Очень низкий уровень стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РМЖ (мировой стандарт), равный 5–20 на 100 000 населения, является характерным, вероятно, для всех стран мира в периоды их развития, связанные с отсутствием современных факторов риска рака молочной железы в условиях естественного репродуктивного поведения (неупотребление гормональных противозачаточных средств). Этот

период можно обозначить как период с естественным уровнем заболеваемости.

Модифицируемые факторы риска развития РМЖ: курение, алкоголь, избыточный вес/ожирение, отсутствие родов, поздняя беременность (после 30 лет), применение когда-либо эстрогенов и прогестерона, эстрогенов и прогестерона в сочетании или заместительной гормональной терапии, употребление красного мяса. Немодифицируемые факторы риска рака молочной железы: возраст, семейный анамнез, ранняя менархе, поздняя менопауза, плотность ткани молочной железы, рост и генетические факторы. Протективными факторами следует признать грудное вскармливание, употребление фруктов и овощей, достаточную физическую активность. Поскольку велика роль конститутивных факторов, представляет интерес исследовать вклад генов, ассоциированных с наследственными раковыми синдромами, в заболеваемость РМЖ в Якутии [43]. Также актуальны исследования с целью выяснения роли адаптивных к Северу мутаций генома в развитии РМЖ, которые ранее описаны в популяции якутов. Это предполагает, что организм в ответ на определенное воздействие внешних факторов может целенаправленно изменять свой геном в клетках для сохранения целостности в изменяющейся среде [41]. В связи с недостаточной изученностью протективных факторов рака молочной железы в популяциях с относительно низким уровнем заболеваемости можно считать целесообразным исследование роли полифенольных соединений в составе дикорастущих, которые обладают противоопухолевой активностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. Методические рекомендации. М., 2014. 42 с. [Petрова G.V., Greтcova O.P., Kaprin A.D., Starinsky V.V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical parameters used in oncology. Guidelines. Moscow, 2014. 42 p. (in Russian)].
2. Галиева Э.Р. Репродуктивное поведение: теоретические подходы и современные сценарии. Казанский социально-гуманитарный вестник. 2022; 53(2): 23–8. [Galieva E.R. Reproductive behavior: theoretical approaches and modern scenarios. Kazan Social and Humanitarian Bulletin. 2022; 53(2): 23–8. (in Russian)].
3. Писарева Л.Ф., Оди́нцова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.И. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия). Сибирский онкологический журнал. 2007; 3: 69–72. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ivanov P.M., Nikolaeva T.I. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha Republic (Yakutia). Siberian Journal of Oncology. 2007; 3: 69–72. (in Russian)].
4. Николаева Т.И., Писарева Л.Ф., Иванов П.М., Иванова Ф.Г. Факторы риска развития рака молочной железы в Республике Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2010; 1(29): 46–7. [Nikolaeva T.I., Pisareva L.F., Ivanov P.M., Ivanova F.G. Risk factors for breast cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2010; 1(29): 46–7. (in Russian)].
5. Ананина О.А., Чердынцева Н.В., Ляхова Н.П., Перинов Д.А., Панферова Е.В., Дорошенко А.В., Писарева Л.Ф. Заболеваемость раком молочной железы в Республике Бурятия. Вопросы онкологии. 2015; 61(5): 745–9. [Ananina O.A., Cherdynitseva N.V., Lyakhova N.P., Perinov D.A., Panferova E.V., Doroshenko A.V., Pisareva L.F. The incidence of breast cancer in the Republic of Buryatia. Problems in Oncology. 2015; 61(5): 745–9. (in Russian)].
6. Писарева Л.Ф., Оди́нцова И.Н., Ананина О.А., Сту́канов С.Л., Тропина Т.В., Столярова В.А., Шивит-оол А.А., Панферова Е.В. Гормональный статус женщин различных национальностей региона

Сибири и Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2: 5–10. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Stukanov S.L., Tropina T.V., Stolyarova V.A., Shivit-ool A.A., Panferova E.V. Hormonal status of women of different nationalities in the region of Siberia and the Far East. Siberian Journal of Oncology. 2011; 2: 5–10. (in Russian)].

7. Писарева Л.Ф., Оди́нцова И.Н., Ананина О.А., Сту́канов С.Л., Столяров В.Л., Павленко О.А., Самойлова Ю.Г., Олейник О.А. Этнические особенности антропометрических показателей гормонального статуса женщин, проживающих в сибирском регионе. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(4): 222–6. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Stukanov S.P., Stolyarov V.L., Pavlenko O.A., Samojlova Yu.G., Olejnik O.A. Ethnic features of anthropometric indicators of the hormonal status of women living in the Siberian region. Siberian Medical Journal. 2011; 26(4): 222–6. (in Russian)].

8. Gervas P., Molokov A., Schegoleva A., Kiselev A., Babyshkina N., Pisareva L., Tyukalov Y., Choyznzonov E., Cherdynitseva N. New germline mutations in non-BRCA genes among breast cancer women of Mongoloid origin. Mol Biol Rep. 2020; 47(7): 5315–21. doi: 10.1007/s11033-020-05612-2.

9. Чердынцева Н.В., Писарева Л.Ф., Панферова Е.В., Иванова А.А., Малиновская Е.А., Оди́нцова И.Н., Дорошенко А.В., Гервас П.А., Слонимская Е.М., Шивит-Оол А.А., Дворниченко В.В., Чойнзонов Е.Л. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; (11–12): 72–9. [Cherdynitseva N. V., Pisareva L.F., Panferova E.V., Ivanova A.A., Malinovskaya E.A., Odintsova I.N., Doroshenko A.V., Gervas P.A., Slonimskaya E.M., Shivit-Ool A.A., Dvornichenko V.V., Chojnzonov E.L. Ethnic aspects of hereditary breast cancer in the region of Siberia. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2014; (11–12): 72–9. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1186.

10. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 288 с. [Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2013. 288 p. (in Russian)].

11. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 249 p. (in Russian)].
12. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 249 p. (in Russian)].
13. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2016. 249 p. (in Russian)].
14. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2017. 249 p. (in Russian)].
15. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 249 p. (in Russian)].
16. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 249 с. [*Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 249 p. (in Russian)].
17. 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)].
18. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2020. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
19. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2021. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2021. 250 p. (in Russian)].
20. Sancho-Garnier H., Colonna M. Breast cancer epidemiology. Press Medica. 2019; 48(10): 1076–84. doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.022.
21. Poorolajal J.D., Heidarmoghisi F., Karami M., Cheraghi Z., Gohari-Ensaf F., Shahbazi F., Zareie B., Ameri P., Sahraee F. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Res Health Sci. 2021; 21(3). doi: 10.34172/jrhs.2021.57.
22. Farvid M.S., Stern M.C., Norat T., Sasazuki S., Vineis P., Weijenberg M.P., Wolk A., Wu K., Stewart B.W., Cho E. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2018; 143(11): 2787–99. doi: 10.1002/ijc.31848.
23. Pharoah P.D., Day N.E., Duffy S., Easton D.F., Ponder B.A. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997; 71(5): 800–9.
24. Kato I., Tominaga S., Suzuki T. Factors related to late menopause and early menarche as risk factors for breast cancer. Jpn J Cancer Res. 1988; 79(2): 165–72. doi: 10.1111/j.1349-7006.1988.tb01573.x.
25. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(6): 1159–69. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
26. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. Nature. 2017; 551(7678): 92–4.
27. Zhang B., Shu X.O., Delahanty R.J., et al. Height and Breast Cancer Risk: Evidence from Prospective Studies and Mendelian Randomization. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(11). doi: 10.1093/jnci/djv219.
28. Xiao Y., Xia J., Li L., Ke Y., Cheng J., Xie Y., Chu W., Cheung P., Kim J.H., Colditz G.A., Tamimi R.M., Su X. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Breast Cancer Res. 2019; 21(1): 16. doi: 10.1186/s13058-019-1096-1.
29. Dandamudi A., Tommie J., Nommsen-Rivers L., Couch S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. Anticancer Res. 2018; 38(6): 3209–22. doi: 10.21873/anticancer.12586.
30. Chen P., Li C., Li X., Li J., Chu R., Wang H. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2014; 110(9): 2327–38. doi: 10.1038/bjc.2014.155.
31. Gianfredi V., Vannini S., Moretti M., Villarini M., Bragazzi N.L., Izzotti A., Nucci D. Sulforaphane and Epigallocatechin Gallate Restore Estrogen Receptor Expression by Modulating Epigenetic Events in the Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017; 10(3–4): 126–35. doi: 10.1159/000480636.
32. Jouybari L., Kiani F., Akbari A., Sanagoo A., Sayehmiri F., Aaseh J., Chartrand M.S., Sayehmiri K., Chirumbolo S., Björklund G. A meta-analysis of zinc levels in breast cancer. J Trace Elem Med Biol. 2019; 56: 90–9. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.06.017.
33. Hossain S., Beydoun M.A., Beydoun H.A., Chen X., Zonderman A.B., Wood R.J. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr ESPEN. 2019; 30: 170–84. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085.
34. Angelova S.G., Ivanova S.Kr., Trifonova I., Voleva S., Georgieva I., Stoyanova A., Dincheva I. Vaccinium Vitis-Idaea L., Origin from Bulgaria Indicate in Vitro Antitumor effect on Human Cervical and Breast Cancer Cells. Am Acad Sci Res J Eng Technol Sci. 2019; 56(1): 104–12.
35. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. GLOBOCAN 2020 [Internet]. IARC, WHO. [cited 2022 Nov 14]. URL: <https://inlnc.ru/XOBXOQ>.
36. Bhutan P. Tobacco Control Act of Bhutan 2010. Thimphu: Gye-lyong Tshokhang, 2010.
37. Wakai K., Suzuki S., Ohno Y., Kawamura T., Tamakoshi A., Aoki R. Epidemiology of breast cancer in Japan. Int J Epidemiol. 1995; 24(2): 285–91. doi: 10.1093/ije/24.2.285.
38. Saika K., Sobue T. Epidemiology of breast cancer in Japan and the US. Japan Med Assoc J. 2009; 52(1): 39–44.
39. Tikhonov D.G., Stepanov K.M., Zakharova R.N. Anticancer and antioxidant potential of the fruits of Vaccinium vitis-idaea L. and prospects for their use in the prevention of Breast Cancer. Opera Med Physiol. 2023; 10(1): 58–71.
40. Cancer over time [Internet]. IARC, WHO. [cited 2022 Nov 17]. URL: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.
41. Тихонов Д. Арктическая медицина. Якутск: ЯНЦ СО РАН, 2010. 317 с. [Tikhonov D. Arctic medicine. Yakutsk: YSC SB RAS, 2020. 317 p. (in Russian)].
42. Rischer H., Nohynek L., Puupponen-Pimiä R., Aguiar J., Rocchetti G., Lucini L., Câmara J.S., Mendanha Cruz T., Boscacci Marques M., Granato D. Plant cell cultures of Nordic berry species: Phenolic and carotenoid profiling and biological assessments. Food Chem. 2022; 366. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.130571.
43. Фаракхтинова А.Р., Федорова С.А., Николаева Т.И., Иванов П.М., Бермисева М.А., Доерк Т., Хуснутдинова Э.К. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1 у больных раком молочной железы из Республики Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2009; 26(2): 91–3. [Farakhidinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., Ivanov P.M., Bermisheva M.A., Doerk T., Khunutdinova E.K. Analysis of mutations in the BRCA1, CHEK2, NBS1 genes in breast cancer patients from the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2009; 26(2): 91–3. (in Russian)].

Поступила/Received 07.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 05.05.2023

Принята к публикации/Accepted 24.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихонов Дмитрий Гаврильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5271-4123. Researcher ID (WOS): C-1032-2014. Author ID (Scopus): 7006659217. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

Молоков Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Белявская Валентина Александровна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора» (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 6701653852.

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

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, руководитель группы молекулярно-генетических методов исследований в референсном центре, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тихонов Дмитрий Гаврильевич: формулировка идеи, разработка концепции исследования, сбор материала, анализ полученных результатов и сведений, представленных в мировых источниках, написание статьи.

Молоков Алексей Юрьевич: анализ литературных данных, оформление статьи.

Белявская Валентина Александровна: анализ результатов научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ананина Ольга Александровна: анализ полученных сведений, внесение в статью дополнительных сведений, редактирование таблиц и рисунков.

Гервас Полина Анатольевна: анализ полученных результатов, литературных сведений, их обсуждение, выводы, редактирование рукописи.

Финансирование

Исследование и публикация выполнены при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20032).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitriy G. Tikhonov, MD, Professor, Chief Researcher, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-1032-2014. Author ID (Scopus): 7006659217. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

Aleksey Yu. Molokov, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate student, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Valentina A. Belyavskaya, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Center of Virology and Biotechnology, Vector Rospotrebnadzor (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701653852.

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

Polina A. Gervas, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Head of the group of molecular-genetic research methods of the reference center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Natural Compounds, Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: pgervas@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmytriy G. Tikhonov: study conception, and design, drafting of the manuscript.

Alexey Yu. Molokov: data collection and analysis, manuscript formatting.

Valentina A. Belyavskaya: data collection and analysis critical revision with the introduction of valuable intellectual content, supervision.

Olga A. Ananina: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, the revision of tables and figures.

Polina A. Gervas: data analysis, statistical data analysis, editing of the manuscript.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20032).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости больных раком тела матки: популяционный анализ. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-16-24
For citation: Svetlakova A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Agayeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu. Epidemiological survival predictors of cancer of the corpus uteri: a population-based analysis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-16-24

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

А.В. Светлакова^{1,2}, Д.Д. Громов^{1,2}, О.В. Чемакина^{1,2}, А.В. Агаева^{1,2},
Л.Е. Валькова¹, А.А. Дяченко¹, Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск, Россия¹
Россия, 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.
E-mail: maleolus@yandex.ru¹
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»,
г. Архангельск, Россия²
Россия, 163045, г. Архангельск, пр. Обводный канал, 145, корп. 1²

Аннотация

Актуальность. Злокачественные новообразования тела матки (ЗНО ТМ) лидируют среди гинекологических опухолей в России и мире. **Цель исследования** – оценить факторы прогноза выживаемости при ЗНО ТМ в период с 2000 по 2021 г. по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР). **Материал и методы.** Опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных ЗНО ТМ, зарегистрированных в АОКР за период 2000–21 гг., оценивали актуарным методом и методом Каплана–Майера с лог-ранговым критерием. Прогностическое значение популяционных факторов определяли с помощью регрессии Кокса; включение в модель прогностических факторов осуществляли форсированным способом. **Результаты.** Для анализа отобрано 3272 случая. Показатели 5-летней выживаемости улучшались с 70,6 % в 2000–04 гг. до 75,6 % в 2015–19 гг. При I, II, III, IV стадиях ЗНО ТМ 5-летняя выживаемость составила 90,8 (95 % ДИ 89,3–92,0 %), 71,1 (95 % ДИ 66,3–75,4 %), 46,7 (95 % ДИ 41,4–51,8 %), 3,9 % (95 % ДИ 1,5–7,5 %), $p < 0,001$. В множественной регрессионной модели при II, III, IV стадиях отношение рисков смерти по сравнению с I стадией составило 2,69 (2,14–3,39), 5,73 (4,66–7,03), 20,26 (16,13–25,44) соответственно. Риск смерти от ЗНО ТМ в 2,0–2,7 раза был выше при агрессивных гистологических подтипах и саркомах по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой, в 2–2,8 раза выше у больных старше 60 лет по сравнению с более молодыми пациентками, у больных, проживающих в сельской местности, – в 1,3 раза выше по сравнению с больными из городов ($p < 0,05$). **Заключение.** Установлено, что на выживаемость пациенток с ЗНО ТМ, помимо клинических факторов, значимо влияют возраст и место проживания, что может свидетельствовать об ограниченном доступе части больных к эффективному лечению и требует дальнейшего изучения. Риск смерти от ЗНО ТМ в период пандемии COVID-19 не повышался.

Ключевые слова: рак тела матки, выживаемость, эпидемиологические факторы прогноза, пандемия COVID-19.

EPIDEMIOLOGICAL SURVIVAL PREDICTORS OF CANCER OF THE CORPUS UTERI: A POPULATION-BASED ANALYSIS

A.V. Svetlakova^{1,2}, D.D. Gromov^{1,2}, O.V. Chemakina^{1,2}, A.V. Agayeva^{1,2},
L.E. Valkova¹, A.A. Dyachenko¹, D.V. Bogdanov^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}

Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia¹
51, Troitsky Ave., 163069, Arkhangelsk, Russia. E-mail: maleolus@yandex.ru¹

Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, Arkhangelsk, Russia²

Building 1, 145, Obvodny Canal Ave., 163045, Arkhangelsk, Russia²

Abstract

Cancer of the corpus uteri (CCU) is one of the most common gynecological malignancies in high- and middle-income countries. **The objective of the study** was to evaluate the factors predicting survival in CCU patients over the period 2000–2021 using the data of population-based cancer registry of the Arkhangelsk region. **Material and Methods.** Cancer-specific survival (CSS) of patients with CCU for the period 2000–21 was evaluated using life tables and Kaplan-Mayer methods with a log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used to assess the effect of prognostic factors on survival time. **Results.** A total of 3272 cases were selected for the analysis. The 5-year survival rates improved from 70.6 % in 2000–04 to 75.6 % in 2015–19. In stage I, II, III, and IV CCU, the 5-year survival rates were 90.8 % (95 % CI 89.3–92.0 %), 71.1 (95 % CI 66.3–75.4 %), 46.7 (95 % CI 41.4–51.8 %), and 3.9 (95 % CI 1.5–7.5 %), respectively; $p < 0.001$. In the multivariate regression model, for stage II, III, and IV CCU, the hazard ratios for death from cancer were respectively 2.69 (2.14–3.39), 5.73 (4.66–7.03), and 20.26 (16.13–25.44) compared to stage I. The risk of death from CCU was 2.0–2.7 times higher in patients with aggressive histological subtypes and sarcomas compared to that in patients with endometrioid adenocarcinoma; 2.0–2.8 times higher in patients older than 60 years compared to younger patients, and 1.3 times higher in rural patients compared to urban patients ($p < 0.05$). There was no increase in the risk of death from CCU over the period of COVID-19 pandemic. **Conclusion.** In this population-based study, we have found that the survival of patients with CCU is significantly affected by age and place of residence, which may indicate a limited access of some patients to effective treatment and requires further analysis. No increased risk of death from CCU during the COVID-19 pandemic was found.

Key words: cancer of the corpus uteri, survival, epidemiological prognostic factors, COVID-19 pandemic.

Введение

По данным проекта Международного агентства по исследованию рака «Global cancer observatory», злокачественные новообразования тела матки (ЗНО ТМ) по числу новых случаев и смертей от рака среди женщин во всем мире занимают 6-е и 13-е место соответственно, [1]. По данным федеральной онкологической статистики, в 2020 г. «грубый» и стандартизованный по возрасту показатели заболеваемости составили 30,6 и 16,4 на 100 тыс. женского населения соответственно. Среди причин смерти от ЗНО у женщин рак тела матки занимает 9-е место (4,9 %) [2].

По сравнению с другими ЗНО больные ЗНО ТМ имеют в целом благоприятный прогноз выживаемости. По данным исследования Eurocare-5, относительная стандартизованная по возрасту 5-летняя выживаемость при РТМ в 2000–07 гг. составляла 88 % в Восточной Европе и 90 % в среднем по Европе (Cancer survival in Europe, 1999–2007) [3]. Факторы прогноза выживаемости, такие как стадии по FIGO, возраст пациенток, инвазия лимфатического сосудистого пространства, а также мутационный статус опухоли и другие детали первичной диагностики и лечения, оценены детально в клинических исследованиях [4]. Но существенным недостатком

клинических исследований является, как правило, недостаточная мощность статистического анализа. Кроме того, анализируемые выборки не представляют всю популяцию больных ЗНО ТМ, они включают отобранных больных, получающих лучшее доступное лечение [5]. В популяционных анализах, включающих, в отличие от клинических анализов, не отобранную, а сплошную популяцию больных, эти факторы становятся эпидемиологическими и могут работать иначе. Кроме того, важно иметь в виду, что клинические и эпидемиологические анализы выживаемости, проведенные в других странах, описывают факторы прогноза в других популяциях, которые не обязательно могут совпадать с факторами прогноза в российской популяции.

Популяционные регистры рака ведут сплошную запись данных о ЗНО на определенной территории и прослеживают эти случаи с момента диагностики до смерти больного. Это дает возможность оценить выживаемость на уровне всей популяции больных определенным видом рака [6]. Однако доступный набор факторов прогноза в популяционном регистре, как правило, существенно меньше, чем в клиническом исследовании. Наиболее часто такими факторами являются стадия, морфология, возраст и место проживания больных, тогда как

детали лечения и молекулярно-биологические предикторы на популяционном уровне, как правило, недоступны [3, 7]. Популяционные данные также применяются для оценки динамики выживаемости и частоты использования различных методов лечения [8].

В России популяционный анализ выживаемости при ЗНО ТМ редок [9], детального анализа факторов прогноза выживаемости на основе данных канцер-регистра ранее опубликовано не было. Но важность подобных анализов велика, поскольку они позволяют оценить организацию онкологической помощи при данном заболевании и выявить группы больных, нуждающихся в улучшении доступа к квалифицированному лечению.

Цель исследования – оценить факторы прогноза выживаемости при ЗНО тела матки в период с 2000 по 2021 г. по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР).

Материал и методы

Настоящий анализ является фрагментом исследования «Углубленное изучение факторов прогноза выживаемости при ЗНО женской репродуктивной сферы на основе данных популяционного ракового регистра Архангельской области и разработка программы по улучшению выживаемости и снижению смертности», выполняемого в рамках Государственного задания МЗ РФ в 2021–23 гг. (код 76.9-2021, номер государственного учета ЕГИСУ НИОКТР 121030300131).

Из электронной базы данных АОКР, который находится на базе ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», были извлечены деперсонифицированные данные обо всех зарегистрированных в 2000–21 гг. случаях ЗНО ТМ. Переменные для анализа включали идентификационный номер в регистре, полную дату рождения, место жительства (город/село), дату установления диагноза, морфологический код и топографию опухоли по МКБ-10, стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го издания, 2017. Весь анализируемый период разделили на пятилетние отрезки: 2000–04, 2005–09, 2010–14, 2015–19; для оценки влияния на выживаемость пандемии COVID-2019 отдельно выделен период 2020–21 гг.

Оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), где событием являлась смерть от ЗНО ТМ или от осложнений специального лечения. Для этого из поля ракового регистра «состояние на конец года» отбирали случаи, помеченные кодами «умер от ЗНО» и «умер в результате осложнений, связанных с лечением». Случаи смерти от другой причины (в том числе другого ЗНО) цензурировали по их дате, живых пациенток – по дате последней проверки, 1 февраля 2022 г. Выживаемость оценивали актуарным методом с оценкой 1- и 5-летней выживаемости, методом Kaplan–Meier

с построением кривых выживаемости и лог-ранговым критерием для сравнения выживаемости по группам. Для оценки степени влияния на ОСВ прогностических факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Сох. В многофакторную модель Сох переменные вводили форсированно. Все значения рассчитывали с 95 % доверительным интервалом (ДИ), статистически значимыми различия считались при показателе $p < 0,05$. Анализ проведен с помощью статистического пакета Stata 15, StataCorp LLC.

Результаты

Для анализа отобрано 3383 записи о пациентках, заболевших ЗНО ТМ в период с 2000 по 2021 г. При этом 111 больным диагноз установлен посмертно, поэтому, согласно правилам МАИР, они не включены в анализ выживаемости. Анализ опухолеспецифической выживаемости проведен 3272 больным ЗНО ТМ (табл. 1). Всего за анализируемый период зарегистрировано 878 смертей от ЗНО ТМ. Одно- и 5-летняя выживаемость во всей популяции больных ЗНО ТМ составила 84,1 % (82,7–85,3) и 72,6 % (71,0–74,2) соответственно. При этом показатели 5-летней выживаемости улучшались с 70,6 % в 2000–04 гг. до 75,6 % в 2015–19 гг.

В табл. 2 представлены данные об 1- и 5-летней выживаемости в зависимости от факторов, которые доступны в базе данных популяционного регистра. По данным популяционного анализа, преимущество в выживаемости имеют больные, проживающие в городе: 5-летняя выживаемость составляет 73,9 % (95 % ДИ 72,0–75,7) против 68,9 % (95 % ДИ 65,4–72,1) у жителей села. Наиболее высокая выживаемость отмечалась среди женщин до 59 лет, более 5 лет были живы 83,9 % (95 % ДИ 73,8–90,3) больных, в то время как у женщин старческого возраста 5-летняя выживаемость составляла 39,8 % (95 % ДИ 34,5–45,0).

Гистологический вариант эндометриоидной карциномы был ассоциирован с наиболее благоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость – 77,9 % (95 % ДИ 76,2–79,5), тогда как при саркомах, плоскоклеточном, светлоклеточном, серозном раке этот показатель составлял 40,6–48,8 % (различия значимы, $p < 0,05$). При ЗНО ТМ I стадии 5-летняя выживаемость во всей анализируемой популяции составляла 90,8 % (95 % ДИ 89,3–92,0), что значительно выше, чем при более распространенных стадиях. При IV стадии более 5 лет жили 3,9 % (95 % ДИ 1,5–7,5) больных. Показатели 1-летней ОСВ в период пандемии COVID-19 в 2000–21 гг. не изменялись по сравнению с предыдущим временным периодом – 2015–19 гг. У пациенток, в регистровых записях которых есть сведения о проведении специального лечения, 5-летняя выживаемость составляла 83,0 % (95 % ДИ 81,4–84,4).

Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 3. Все выбранные

Таблица 1/Table 1

Исходные демографические и клинико-патологические характеристики больных злокачественными новообразованиями тела матки. Данные АОКР

Baseline demographic and clinicopathologic characteristics of patients with cancer of the corpus uteri. Population-based cancer registry data

Характеристика/Characteristics	Количество больных/Number of patients
Возраст, лет/Age, years	
0–39	82 (2,5 %)
40–59	1380 (42,1 %)
60–79	1444 (44,1 %)
80 и старше/80 and older	366 (11,3 %)
Морфология/Morphology	
Эндометриоидная аденокарцинома/Endometrioid adenocarcinoma	2848 (87,0 %)
Агрессивные подтипы*/Aggressive subtypes*	174 (5,3 %)
Саркома/Sarcoma	103 (3,2 %)
ПК карцинома/ Squamous cell carcinoma	44 (1,3 %)
Нет сведений/No information	103 (3,2 %)
Стадия/Stage	
I	2083 (63,7 %)
II	437 (13,3 %)
III	426 (13,0 %)
IV	243 (7,5 %)
Не известна/Unknown	83 (2,5 %)
Временной период/Time period	
2000–2004	521 (15,9 %)
2005–2009	600 (18,4 %)
2010–2014	838 (25,6 %)
2015–2019	934 (28,6 %)
2020–2021	379 (11,5 %)
Место проживания/Place of residence	
Город/Urban	2422 (74,1 %)
Село/Rural	850 (25,9 %)
Специальное лечение/Special treatment	
Проводилось/Was carried out	2760 (84,4 %)
Не проводилось/Was not carried out	512 (18,6 %)

Примечание: АОКР – Архангельский областной канцер-регистр; * – карциносаркома, светлоклеточная аденокарцинома, аденосаркома, серозная цистаденокарцинома, эндометриоидная стромальная саркома, веретенноклеточная злокачественная опухоль, карцинома анапластическая.

Note: ARCR – Arkhangelsk regional cancer registry; * – carcinosarcoma, clear cell adenocarcinoma, adenosarcoma, serous cystadenocarcinoma, endometrial stromal sarcoma, spindle cell neoplasm, anaplastic carcinoma.

для многофакторного анализа переменные оказали влияние на прогноз ОСВ. Более того, в множественной регрессии они оказались независимыми предикторами ОСВ. Наиболее весомым фактором прогноза была стадия: риск смерти от ЗНО ТМ при II, III и IV стадиях заболевания был в 3, 7 и 31 раз выше, чем при I стадии. Наиболее благоприятным по прогнозу гистологическим вариантом ЗНО ТМ была эндометриоидная аденокарцинома, по сравнению с ней риск смерти составлял 1,99 (1,55–2,58), 2,70 (2,05–3,54), 1,41 (0,91–2,19) при агрессивных эпителиальных опухолях, саркомах и плоскоклеточном раке соответственно ($p < 0,001$). Риск смерти от ЗНО ТМ у больных, не получавших специального лечения, в однофакторной модели был выше в 8 раз, в многофакторной – в 3 раза

по сравнению с больными, сведения о лечении которых имелись.

Риск смерти от ЗНО ТМ больных, получавших лечение в 2015–19 гг., был на 25 % ниже, чем в референтный период 2000–04 гг., более того, после коррекции на другие факторы он снизился – 0,69 (0,56–0,86). В период пандемии COVID-19 риск смерти от ЗНО ТМ не увеличился, составив в многофакторной модели 0,57 (0,39–0,83) по сравнению с референтным периодом ($p < 0,0001$).

После коррекции на все использованные факторы прогноза риск смерти от ЗНО ТМ был на 25 % ниже у больных, проживающих в городах, нежели у женщин, проживающих в сельской местности, различия статистически значимы. Независимым фактором прогноза выживаемости является воз-

Таблица 2/Table 2

Опухольспецифическая выживаемость в подгруппах больных злокачественными новообразованиями тела матки. Данные АОКР
Cancer-specific survival in subgroups of patients with cancer of the corpus uteri. ARCR data

Фактор/Factor	Выживаемость/Survival	
	1-летняя, (95 % ДИ)/ 1-year (95 % CI)	5-летняя (95 % ДИ)/ 5-year-old (95 % CI)
Во всей популяции/In the whole population	84,1 (82,7–85,3) %	72,6 (71,0–74,2) %
Место проживания/Place of residence		
Город/Urban	85,1 (83,6–86,4) %	73,9 (72,0–75,7) %
Село/Rural	81,2 (78,5–83,7) %	68,9 (65,4–72,1) %
Возраст, лет/Age, years		
0–39	88,0 (78,8–93,3) %	83,9 (73,8–90,3) %
40–59	87,6 (85,7–89,2) %	84,3 (82,1–86,2) %
60–79	84,9 (82,9–86,6) %	69,5 (66,8–72,0) %
80 и старше/80 and older	57,3 (52,4–62,0) %	39,8 (34,5–45,0) %
Морфология/morphology		
Эндометриоидная аденокарцинома/ Endometrioid adenocarcinoma	88,6 (87,3–89,7) %	77,9 (76,2–79,5) %
Агрессивные подтипы*/Aggressive subtypes*	62,4 (52,5–70,9) %	40,6 (30,9–50,1) %
Саркома/Sarcoma	48,0 (34,0–60,8) %	43,7 (29,9–56,7) %
Плоскоклеточная карцинома/Squamous cell carcinoma	72,1 (64,7–78,2) %	48,8 (40,4–56,7) %
Нет сведений/No information	27,1 (19,3–35,5) %	18,8 (11,9–27,1) %
Стадия/stage		
I	98,2 (97,5–98,7) %	90,8 (89,3–92,0) %
II	89,4 (86,0–92,0) %	71,1 (66,3–75,4) %
III	70,3 (65,6–74,4) %	46,7 (41,4–51,8) %
IV	19,0 (14,8–23,8) %	3,9 (1,5–7,5) %
Не известна/Unknown	36,6 (28,2–45,0) %	26,9 (19,3–35,1) %
Временной период/Time period		
2000–2004	80,5 (76,9–83,6) %	70,6 (66,5–74,4) %
2005–2009	82,6 (79,4–85,4) %	69,8 (65,9–73,3) %
2010–2014	84,0 (81,4–86,3) %	71,8 (68,6–74,7) %
2015–2019	86,2 (83,9–88,3) %	75,6 (72,5–78,4) %
2020–2021	86,8 (82,4–90,1) %	
Специальное лечение/Special treatment		
Проводилось/Was carried out	94,1 (93,1–94,9) %	83,0 (81,4–84,4) %
Не проводилось/Was not carried out	39,5 (35,6–43,4) %	25,7 (22,0–29,5) %

Примечание: АОКР – Архангельский областной канцер-регистр; * – карциносаркома, светлоклеточная аденокарцинома, аденосаркома, серозная цистаденокарцинома, эндометриоидная стромальная саркома, веретенчатая злокачественная опухоль, карцинома анапластическая.

Note: ARCR – Arkhangelsk regional cancer registry; * – carcinosarcoma, clear cell adenocarcinoma, adenosarcoma, serous cystadenocarcinoma, endometrial stromal sarcoma, spindle cell neoplasm, anaplastic carcinoma.

раст. Риск смерти больных в возрасте 60–79 лет выше в два раза, а пациенток 80 лет и старше – в 3 раза по сравнению с более молодыми больными в многофакторной модели.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен эпидемиологический анализ выживаемости больных злокачественными новообразованиями тела матки на основе анализа данных популяционного регистра рака Архангельской области. По нашим данным, углубленный анализ эпидемиологических факторов прогноза при ЗНО ТМ проведен впервые в России. Показатели ОСВ при ЗНО ТМ

в период с 2000 по 2021 г. статистически значимо выросли с 70,6 до 75,6 %, что может быть связано, прежде всего, с улучшением эффективности и улучшением доступа к специальному лечению. Подобным образом, с 70 % в 1996–2002 гг. до 78 % в 2010–16 гг., например, изменялся показатель 5-летней относительной выживаемости в Эстонии: выживаемость увеличилась для рака I стадии во всех возрастных группах и для всех стадий (более всего для стадии IV). Доля случаев хирургического лечения увеличилась с 85 до 89 %, причем наибольшее увеличение наблюдалось в старших возрастных группах и на более поздних стадиях [8]. Однако даже в 2015–19 гг. 5-летняя выживаемость

Таблица 3/Table 3

Однофакторный и многофакторный анализ опухолеспецифической выживаемости больных злокачественными новообразованиями тела матки (регрессия Cox). Данные АОКР
Univariate and multivariate analysis of cancer-specific survival of patients with corpus uteri neoplasms (Cox regression). ARCR data

Подгруппа/Subgroup	Однофакторный анализ/ Univariate analysis OR (95 %ДИ)/HR (95 % CI)	Многофакторный анализ/ Multivariate analysis OR (95 %ДИ)/HR (95 % CI)
Место проживания/Place of residence		
Город/Urban	1,0 (референтная)/1.0 (reference)	
Село/Rural	1,31 (1,14–1,54)	1,33 (1,15–1,56)
Возраст, лет/Age, years		
0–39		
40–59	1,09 (0,59–1,99)	1,16 (0,63–2,14)
60–79	2,32 (1,27–4,22)	2,04 (1,12–3,73)
80 и старше/80 and older	5,67 (3,08–10,42)	2,84 (1,53–5,26)
Морфология/Morphology		
Эндометриоидная аденокарцинома/ Endometrioid adenocarcinoma	1,0 (референтная)/1.0 (reference)	
Агрессивные подтипы*/Aggressive subtypes*	2,79 (2,19–3,58)	1,99 (1,55–2,58)
Саркома/Sarcoma	3,79 (2,91–4,95)	2,70 (2,05–3,54)
Плоскоклеточная карцинома/ Squamous cell carcinoma	3,39 (2,21–5,19)	1,41 (0,91–2,19)
Нет сведений/No information	9,74 (7,65–12,39)	1,39 (1,07–1,81)
Стадии/Stage		
I	1,0 (референтная)/1.0 (reference)	
II	3,32 (2,64–4,17)	2,69 (2,14–3,39)
III	7,79 (6,38–9,49)	5,73 (4,66–7,03)
IV	39,19 (31,91–48,14)	20,26 (16,13–25,44)
Не известна/Unknown	10,87 (7,99–14,78)	3,92 (2,82–5,44)
Временной период/Time period		
2000–2004	1,0 (референтная)/1.0 (reference)	
2005–2009	1,02 (0,82–1,26)	1,09 (0,88–1,36)
2010–2014	0,91 (0,74–1,12)	0,84 (0,68–1,04)
2015–2019	0,75 (0,60–0,93)	0,69 (0,56–0,86)
2020–2021	0,64 (0,44–0,92)	0,57 (0,39–0,83)
Специальное лечение/Special treatment		
Проводилось/Was carried out	1,0 (референтная)/1.0 (reference)	
Не проводилось/Was not carried out	7,69 (6,67–9,09)	3,33 (2,70–4,00)

Примечание: ОР – отношение рисков смерти от ЗНО ТМ.

Note: HR – hazard ratio of death from CCU.

мость была существенно ниже соответствующего показателя относительной 5-летней выживаемости в среднем по Европе (90 %), представленного в исследовании EUROCARE-5 [3]. Вероятно, это связано с менее благоприятным первичным распределением по стадиям больных ЗНО ТМ в АО.

В нашем исследовании 20,5 % больных ЗНО ТМ имели распространенные (III и IV) стадии, что было фактором неблагоприятного прогноза: 5-летняя ОСВ 46,7 и 3,9 % соответственно. Наилучшие показатели выживаемости зафиксированы у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой, что связано с менее агрессивным течением заболевания при данном типе ЗНО. В других исследованиях получены аналогичные результаты. По данным

американского общества рака (The American Cancer Society), при лейомиосаркоме на локализованной стадии выживаемость составляла 66 %, при регионарнораспространенном раке – 34 %, при диссеминированном процессе – 13 %, суммарно при всех стадиях – 41 % [7].

При сроке наблюдения менее трех лет показатели ОСВ в период пандемии COVID-19 существенно не отличались от таковых в предковидный период. Такие результаты получены в условиях ограничений и задержек доступа к специальному лечению, связанных с карантином. Можно предположить, что это может быть обусловлено меньшей агрессивностью ЗНО ТМ, позволяющей проводить хирургическое лечение в отсроченный период

без потери в эффективности. Подобный подход, например, использован в Великобритании, где хирургическое лечение ранних (I–II) стадий рака эндометрия в период пандемии было отнесено к 3-й степени приоритизации, позволяющей отсрочить лечение на 10–12 нед без отрицательных последствий для больного [10]. Другим возможным объяснением высокого уровня опухолеспецифической выживаемости в период пандемии может быть более высокая смертность от других причин, в первую очередь пожилых больных.

Независимое влияние на прогноз выживаемости, наряду со стадией и морфологическим вариантом опухоли, оказали возраст больных и место их жительства. У пациенток старше 80 лет зарегистрированы наиболее низкие показатели выживаемости, связанные с наличием противопоказаний по сопутствующей патологии к некоторым методам лечения. Низкая выживаемость среди пациенток из сельской местности, возможно, связана с затруднением доступа к специализированному лечению. В исследовании американского онкологического сообщества в 2019 г. выявлено, что риск смерти от рака эндометрия был выше более чем в 2 раза в сельской популяции по сравнению с городскими жительницами – для ЗНО ТМ с поражением лимфатических узлов (ОР 7,63, 95 % ДИ 3,64–16,01 vs ОР 3,08, 95 % ДИ 2,31–4,10) [11].

К преимуществам нашего исследования относится то, что в нем использовались данные всей популяции пациенток с подтвержденным диагнозом ЗНО тела матки за 2000–21 гг., что составляет более 3 тыс. больных. Это позволяет проследить тенденции в выживаемости больных в зависимости от изучаемых факторов, что затруднительно в исследованиях с меньшим числом наблюдений.

Мы анализировали опухолеспецифическую выживаемость больных ЗНО ТМ, учитывающую в качестве события смерть от ЗНО или осложнений лечения. Однако в России, как и в других странах, регистрация причины смерти может носить субъективный характер, что может быть ограничением нашего исследования. Поэтому

более надежным измерением выживаемости онкологических больных является относительная, или нетто-выживаемость [5], которая рассчитывается путем «вычитания» фоновой смертности из наблюдаемой выживаемости. Один из первых подобных анализов проведен В.М. Мерабишвили [12]. В этой работе впервые в России были рассчитаны показатели относительной выживаемости при ряде ЗНО в Северо-Западном федеральном округе России. Наши данные в целом совпадают с данными этой публикации.

В рамках проведенного популяционного анализа невозможно оценить ряд важных клинических факторов, таких как количество удаленных во время оперативного лечения лимфатических узлов, схема проведенного лекарственного противоопухолевого лечения, дозы облучения. Также отсутствуют сведения о состоянии больных до и во время специализированного лечения, осложнениях противоопухолевой терапии, что важно, так как значительно влияет на возможность использования того или иного метода лечения. В дальнейшей работе мы планируем совместить базы данных популяционного и госпитального канцер-регистров и оценить в рамках эпидемиологического исследования высокого разрешения, как клинические и эпидемические факторы совместно будут влиять на выживаемость при ЗНО ТМ. Кроме того, мы планируем расчет нетто-выживаемости больных ЗНО ТМ по Pohar-Perme и его сравнение с показателями ОСВ.

Заключение

В популяционном исследовании установлено, что на выживаемость пациенток с ЗНО ТМ, помимо клинических факторов, значительно влияют возраст и место проживания, что может свидетельствовать об ограниченном доступе части больных к эффективному лечению и требует дальнейшего изучения. Первичный анализ показывает, что риск смерти от ЗНО ТМ в период пандемии COVID-19 не повышался. Требуется анализ общей выживаемости больных в этот период.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global cancer observatory*. Cancer today [Internet]. [cited 2023 Jan 20]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/>.
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. *Sant M., Chirlaque Lopez M.D., Agresti R., Sánchez Pérez M.J., Holleczer B., Bielska-Lasota M., Dimitrova N., Innos K., Katalinic A., Langseth H., Larrañaga N., Rossi S., Stesling S., Minicozzi P.; EURO CARE-5 Working Group*. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15): 2191–2205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022.
4. *Wortman B.G., Creutzberg C.L., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C.H.W., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W.M., Slot A., Kroese M.C.S., van Triest B., Nijman H.W., Stelloo E., Bosse T., de Boer S.M., van Putten W.L.J., Smit V.T.H.B.M., Nout R.A.; PORTEC Study Group*. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant

therapy. *Br J Cancer*. 2018; 119(9): 1067–74. doi: 10.1038/s41416-018-0310-8.

5. *Coleman M.P.* Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *Lancet*. 2014; 383(9916): 564–73. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62225-4.

6. *Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., Валькова Л.Е., Гржибовский А.М.* Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; (5): 54–62. [*Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P., Allemani K., Pankratieva A.Yu., Potekhina E.F., Valkova L.E., Grjibovski A.M.* The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Ecology of Man*. 2017; (5): 54–62. (in Russian)].

7. *Koskas M., Amant F., Mirza M.R., Creutzberg C.L.* Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155 (s1): 45–60. doi: 10.1002/ijgo.13866.

8. *Ojamaa K., Veerus P., Baburin A., Everaus H., Innos K.* Increasing incidence and survival of corpus uteri cancer in Estonia over the past two decades. *Cancer Epidemiol*. 2019; 62. doi: 10.1016/j.canep.2019.101566.

9. Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Щербakov А.М., Дяченко А.А., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю. Выживаемость больных ЗНО, включенных в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра. Вопросы онкологии. 2021; 67(4): 501–10. [Valkova L.E., Merabishvili V.M., Pankratieva A.Yu., Agaeva A.V., Ryzhov A.Yu., Potekhina E.F., Shcherbakov A.M., Dyachenko A.A., Voroshilov Yu.A., Valkov M.Yu. Survival of cancer patients screened at the first stage of dispanserization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis. Problems in Oncology. 2021; 67(4): 501–10. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510.

10. Manchanda R., Oxley S., Ghaem-Maghami S., Sundar S. COVID-19 and the impact on gynecologic cancer care. Int J Gynaecol Obstet. 2021; 155(1): 94–101. doi: 10.1002/ijgo.13868.

11. Blackburn B.E., Soisson S., Rowe K., Snyder J., Fraser A., Deshmukh V., Newman M., Smith K., Herget K., Kirchhoff A.C., Kepka D., Werner T.L., Gaffney D., Mooney K., Hashibe M. Prognostic factors for rural endometrial cancer patients in a population-based cohort. BMC Public Health. 2019; 19(1): 921. doi: 10.1186/s12889-019-7262-7.

12. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Выпуск пятый. СПб., 2020. 104 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Fifth issue. St. Petersburg, 2020. 104 p. (in Russian)].

Поступила/Received 02.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 02.05.2023

Принята к публикации/Accepted 22.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлакова Анастасия Владимировна, аспирант кафедры диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). E-mail: maleolus@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9524-4072.

Громов Дмитрий Дмитриевич, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Чемакина Ольга Вадимовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт радиотерапевтического дневного стационара, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Агаева Анна Викторовна, аспирант кафедры диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 6186-7539. ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Валькова Людмила Евгеньевна, ассистент кафедры диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 7044-1926. Researcher ID (WOS): AAN-8508-2020. Author ID (Scopus): 57196951564. ORCID: 0000-0003-0808-9508.

Дяченко Андрей Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 5887-5750. Researcher ID (WOS): GRJ-0976-2022. ORCID: 0000-0001-8421-5305.

Богданов Дмитрий Васильевич, ассистент, институт общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия).

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт терапевтического дневного стационара, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 8608-8239. Researcher ID (WOS): L-4441-2018. Author ID (Scopus): 6506508968. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

ВКЛАД АВТОРОВ

Светлакова Анастасия Владимировна: разработка дизайна исследования; получение данных для анализа, анализ полученных данных; написание текста статьи; обзор публикаций по теме статьи.

Громов Дмитрий Дмитриевич: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Чемакина Ольга Вадимовна: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Агаева Анна Викторовна: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Валькова Людмила Евгеньевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Дяченко Андрей Андреевич: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Богданов Дмитрий Васильевич: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Вальков Михаил Юрьевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ на выполнение научных исследований для Северного государственного медицинского университета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia V. Svetlakova, MD, Postgraduate, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Day-stay Hospital for Systemic Cancer Therapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9524-4072.

Dmitriy D. Gromov, MD, Postgraduate, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Olga V. Chemakina, MD, Postgraduate, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Radiation oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Anna V. Agaeva, MD, Postgraduate, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Head of the Pathology Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Ludmila E. Valkova, MD, Assistant at the Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-8508-2020. Author ID (Scopus): 57196951564. ORCID: 0000-0003-0808-9508.

Andrey A. Dyachenko, MD, PhD, Senior Lecturer at the Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): GRJ-0976-2022. ORCID: 0000-0001-8421-5305.

Dmitry V. Bogdanov, MD, Assistant, the Institution of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Head Physician, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia).

Mikhail Yu. Valkov, MD, Professor, Head of the Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-4441-2018. Author ID (Scopus): 6506508968. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasia V. Svetlakova: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Dmitriy D. Gromov: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Olga V. Chemakina: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Anna V. Agaeva: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Ludmila E. Valkova: development of the concept of scientific work, statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Andrey A. Dyachenko: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Dmitry V. Bogdanov: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript.

Mikhail Yu. Valkov: development of the concept of the research, statistical processing, drafting of the manuscript, final approval of the publication version of the manuscript.

Funding

The study is a part of the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for the implementation of scientific research for the Northern State Medical University.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-25-35
УДК: 616.62-006.6-08-037-073.756.8:615.28

Для цитирования: Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Усова А.В., Табакаев С.А. Возможности объемной сегментации опухоли по данным диффузионно-взвешенной МРТ в прогнозировании и оценке эффективности химиотерапии при раке мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 25–35. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-25-35

For citation: Grigoriev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Usova A.V., Tabakaev S.A. Volumetric tumor segmentation according to diffusion-weighted MRI data in predicting and evaluating the response to chemotherapy in bladder cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 25–35. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-25-35

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЕМНОЙ СЕГМЕНТАЦИИ ОПУХОЛИ ПО ДАННЫМ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МРТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин, А.В. Усова, С.А. Табакаев

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

Аннотация

Цель исследования – разработка и оценка методики объемной сегментации опухоли по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) для прогнозирования и оценки эффективности химиотерапии при раке мочевого пузыря (РМП). **Материал и методы.** Обследовано 26 пациентов с морфологически верифицированным переходо-клеточным раком мочевого пузыря. Группа характеризовалась наличием одной или нескольких опухолей, размером от 17 до 46 мм. Перед планированием химиотерапии по схеме M-VAC выполнялось исследование и постпроцессинговая обработка ДВ-МРТ с объемной сегментацией образований, оценкой объема и коэффициента диффузии (ИКД) во всей массе опухоли. По данным ИКД, по форме опухоли и ее отношению к стенке мочевого пузыря вычисляли коэффициент (K) прогноза эффективности химиотерапевтического лечения. **Результаты.** При значении коэффициента ниже 0,51 прогнозировался высокий риск неэффективности химиотерапии, при $K \geq 0,74$ – положительный эффект лечения. При $0,51 \leq K < 0,74$ – прогноз неопределенный, более вероятна стабилизация опухолевого процесса. Чувствительность и специфичность метода составили 92,3 и 92,4 %. **Выводы.** Метод объемной сегментации позволяет с высокой достоверностью прогнозировать и оценивать эффективность химиотерапии у больных РМП. Преимуществами метода являются возможность оценки опухоли независимо от степени наполнения мочевого пузыря и при больших площадях поражения, отсутствие необходимости внутривенного контрастирования.

Ключевые слова: МРТ, диффузионно-взвешенные изображения, рак мочевого пузыря, прогнозирование, оценка эффективности химиотерапии.

VOLUMETRIC TUMOR SEGMENTATION ACCORDING TO DIFFUSION-WEIGHTED MRI DATA IN PREDICTING AND EVALUATING THE RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN BLADDER CANCER

E.G. Grigoriev, I.G. Frolova, E.A. Usynin, A.V. Usova, S.A. Tabakaev

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

Abstract

The purpose of the study was to develop and evaluate the technique for volumetric tumor segmentation based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in predicting and assessing the response to chemotherapy in patients with bladder cancer (BC). **Material and Methods.** We examined 26 patients with morphologically verified transitional cell carcinoma of the bladder. The group was characterized by the presence of one or several tumors with a size of 17 to 46 mm. Before planning chemotherapy according to the M-VAC scheme, a study and post-processing of DW-MRI with volumetric segmentation of lesions, assessment of the volume and apparent diffusion coefficient (ADC) in the entire tumor mass were performed. According to the ADC data, shape of the tumor and its relation to the bladder wall, the coefficient (C) for predicting the response to chemotherapy was calculated. **Results.** In the cases with a coefficient value below 0.51, a high risk of treatment failure was predicted, at $C \geq 0.74$, a positive effect of treatment was predicted. With a value of $0.51 \leq C < 0.74$, the prognosis was uncertain, stabilization was more likely. The sensitivity and specificity of the method were 92.3 % and 92.4 %, respectively. **Conclusion.** The method of volumetric segmentation makes it possible to predict and evaluate bladder cancer response to chemotherapy with a sufficiently high accuracy. The advantages of the method are the possibility of assessing the tumor regardless of the degree of filling of the bladder, with non-contrast MRI, and with large lesions.

Key words: MRI, diffusion-weighted images, bladder tumor, prognosis, efficacy evaluation of chemotherapy.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) входит в число наиболее часто встречающихся локализаций, составляя от 3 до 5 % всех новообразований. Ежегодно в мире заболевает около 430 тыс. человек, в России за последние 10 лет прирост стандартизованного показателя заболеваемости РМП составил 16,1 % [1].

Современные стандарты лечения РМП предусматривают применение химиотерапии в самостоятельном варианте и в неoadъювантном режиме. При лечении немышечноинвазивного РМП (стадия T1) выполняют трансуретральную резекцию с внутривезикулярным введением цитостатиков. При органосохраняющем хирургическом лечении мышечноинвазивного РМП (стадии T2a-b) неoadъювантная химиотерапия с применением новых схем уменьшает вероятность рецидива на 20–30 %, улучшая показатели общей выживаемости. При РМП T3b-T4b стадии используются сочетания химио- и лучевой терапии в паллиативном варианте [2].

Известно, что факторами, безусловно определяющими положительный прогноз эффективности химиотерапии, являются стадия заболевания, гистотип опухоли, непосредственная эффективность используемых препаратов. Однако прогноз и оценка эффективности проводимого лечения

часто представляют трудную задачу для клинициста. В частности, при определении стадии РМП до начала лечения в 10–20 % случаев имеют место завышение или недооценка. Также может не оправдаться ожидаемый прогноз эффективности лечения [3–5]. Так или иначе, для возможности прогнозирования эффективности химиотерапии необходимо иметь минимум две контрольные точки для визуализации опухоли: до и после лечения. Первая – для оценки распространенности опухолевого процесса и возможного прогноза. Вторая – для проверки состоятельности прогноза и оценки эффекта лечения. Для локальной оценки РМП используются различные методы диагностики, и ведущую роль играет цистоскопия. Однако изменчивость формы опухолей во время этой манипуляции не позволяет достоверно оценивать их линейные размеры. Также при цистоскопии нередко визуализируются неопухолевые изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, трудно отличимые от рака, осмотр может быть затруднен гематурией, послеоперационными изменениями, при наличии стриктуры уретры цистоскопия становится технически невозможной.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить количество, размеры, локализацию опухолевых образований мочевого пузыря, их

МР-сигнальные характеристики, состояние перивезикальной клетчатки, окружающих анатомических структур и лимфатических узлов, разграничить инвазивную и неинвазивную формы РМП, уточнить распространенность опухоли и вовлеченность окружающих органов. Однако в настоящее время нет четких данных об эффективности МРТ в мониторинге химиотерапии: точность метода составляет от 65 до 80 % [6]. Последние достижения сделали возможным применение различных видов функциональных методик визуализации, которые косвенно отражают метаболизм и структуру опухоли, наиболее актуальным из них является применение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) МРТ, с получением серии сканов с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД, *apparent diffusion coefficient* – ADC). Методика позволяет применять количественный параметр – коэффициент диффузии, который может быть полезным для прогноза эффективности лечения. Патологические процессы, приводящие к изменению проницаемости клеточных мембран, вызывают и изменение диффузии молекул воды, что может быть выявлено на ДВИ и измерено при вычислении ИКД, который отражает величину среднего квадрата расстояния, которое проходят молекулы за единицу времени. На ДВИ каждый воксель (трехмерный пиксель) изображения имеет интенсивность, отражающую степень свободы диффузии воды. Ограничение диффузии, оптимально визуализирующееся на сканах с высоким b-фактором (800–1000) за счет контрастности и характеризующееся численными значениями на картах ИКД, может выступать основной характеристикой, позволяющей оценивать патологические процессы и патоморфоз, отражая эффективность проводимой химиотерапии при исследовании в динамике до и после лечения. Преимуществом ДВИ являются относительная быстрота выполнения и отсутствие необходимости внутривенного контрастирования, что позволяет включить эту методику в протокол МР-исследования у всех пациентов.

Цель исследования – разработка и оценка методики объемной сегментации опухоли по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в прогнозировании и оценке эффективности химиотерапии при раке мочевого пузыря.

Материал и методы

Исследование проведено в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Обследовано 26 пациентов с морфологически верифицированным переходноклеточным раком мочевого пузыря, из них 23 – мужчины, 3 – женщины, средний возраст составил $62,6 \pm 11$ лет. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Пациенты в группе характеризовались наличием одной или нескольких опухолей мочевого пузыря, с сопоставимым линейным размером в интервале

от 17 до 46 мм. В исследование не включались пациенты после инвазивных вмешательств, биопсии, внутривезикального введения химиопрепаратов или проведения лучевой терапии, с признаками отдаленного и регионарного метастазирования (по данным СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и почек). Интервал после диагностической цистоскопии до МР-томографии составлял не менее 4 дней.

Пациентам проводилось органосохраняющее лечение, которое включало 2 курса системной неoadъювантной химиотерапии по стандартной схеме M-VAC (метотрексат – 30 мг/м² в 1, 15 и 22-й день, винбластин – 4 мг/м² в 1, 15 и 22-й день, цисплатин – 70 мг/м² во 2-й день, доксорубицин 30 мг/м² во 2-й день), перерыв между курсами – 4–6 нед.

МР-исследование выполнялось на сканере MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Подготовка к МРТ соответствовала общепринятой: сканирование проводилось натощак, артефакты от перистальтики кишечника минимизировались препаратами глюкогон или бускопан и приемом накануне капсулы имодиума, эспумизана. Пациенты не мочились за 1,5 ч до выполнения МРТ. Исследование проводилось в положении пациентов на спине с использованием стандартной (мягкой) РЧ-катушки для исследования органов брюшной полости и малого таза. Сканирование проводилось в стандартных импульсных последовательностях (в режиме T2, T1, STIR, в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях). В протокол МРТ включались ДВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости, со следующими характеристиками: серия с величинами b-фактора 50 и 800 с/мм², толщина томографического среза – 3 мм, TR=2500–3000 ms, TE=90–100 ms, матрица 128×128, FOV 250×250 мм (рис. 1).

На изображениях оценивали толщину, четкость и ровность контуров стенки мочевого пузыря, наличие участков локального утолщения и экзофитных образований, однородность перивезикальной клетчатки. При наличии образований оценивали их форму, размеры, структуру, отношение к стенке и перивезикальной клетчатке. Далее по данным МР-исследования проводились постпроцессинговая обработка и анализ с использованием программы Horos (Horosproject.org и Nimble Co LLC Purview, США): на всех сканах с b-фактором 800 с/мм², содержащих в сечении патологическое образование, проводился полуавтоматический выбор зон интереса (ROI) по контуру опухоли, с отсечением значений меньше ее минимальной интенсивности (рис. 2). Далее проводили объемную сегментацию выявленного образования и по скопированным границам ROI на сканах ADC во всей массе опухоли оценивали значение ИКД данной сегментированной опухоли (C) и ее объем (рис. 3).

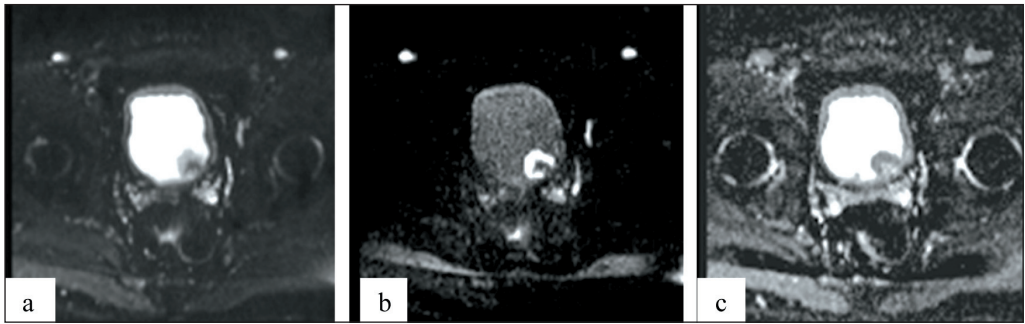


Рис. 1. ДВИ в аксиальной плоскости при раке мочевого пузыря, в режимах DWI с b-фактором 50 с/мм² (а), 800 с/мм² (b) и ИКД (с)
Fig. 1. Diffusion-weighted images in the axial plane, bladder cancer, b-factor of 50 s/mm² (a), 800 s/mm² (b) and ADC (c)

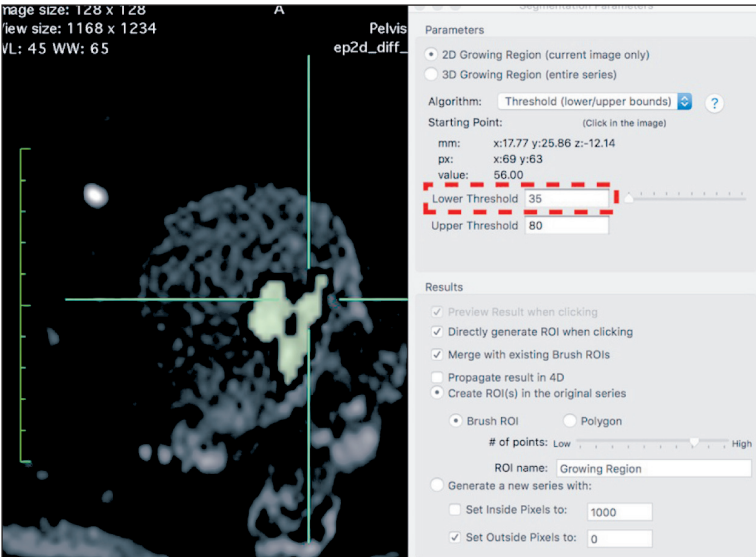


Рис. 2. ДВИ в аксиальной плоскости при раке мочевого пузыря, DWI с b-фактором 800 с/мм². Выбор зон интереса (ROI) по контуру опухоли, при отсечении значений МР-сигнала меньше ее минимальной интенсивности (отмечена пунктирной рамкой)
Fig. 2. Diffusion-weighted imaging of bladder cancer at the axial plane, in DWI b-factor of 800 s/mm². Selecting areas of interest (ROI) along the contour of the tumor, with cut-off values less than its minimum intensity (marked with a dotted frame)

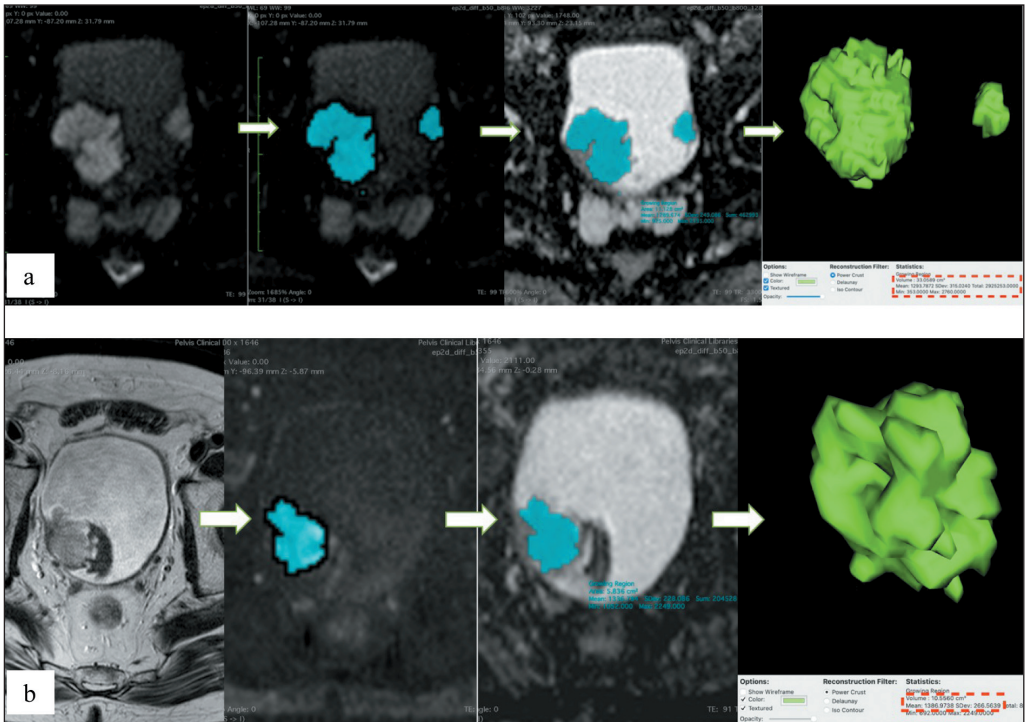


Рис. 3. Объемная сегментация, вычисление общего объема опухоли и ИКД в случае двух образований (а) – 33,06 мм³, C=1293 мм²/с и при наличии сгустков крови (b) – 10,56 мм³, C=1387 мм²/с
Fig. 3. Volumetric segmentation, calculation of the total volume of the tumor and ADC in the case of two lesions (a) – 33.06 mm³, C=1293 mm²/s, and in the presence of blood clots (b) – 10.56 mm³, C=1387 mm²/s

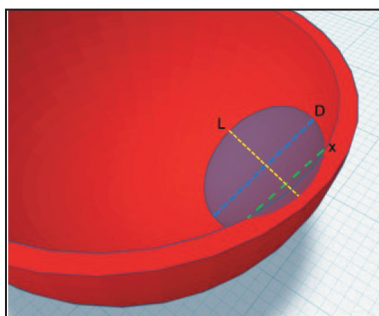


Рис. 4. Схема определения размеров опухоли
Fig. 4. Scheme for determining the size of the tumor

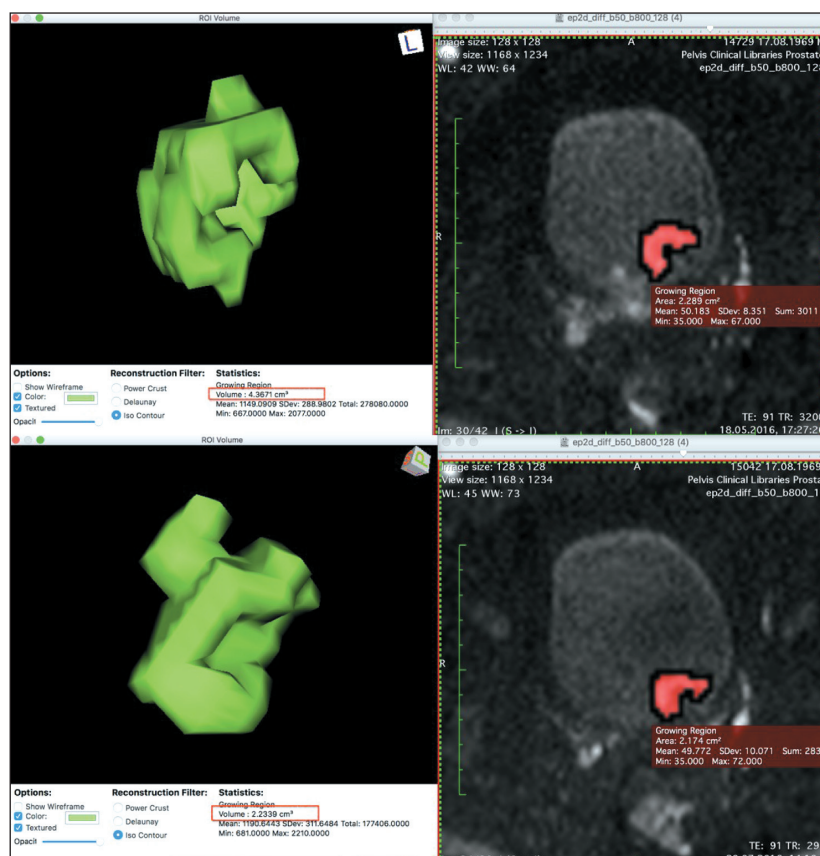


Рис. 5. Объемная сегментация образования мочевого пузыря с оценкой динамики изменения объема опухоли. Верхний ряд – до лечения, нижний – после лечения, объем составляет 4,37 и 2,23 мм³ соответственно

Fig. 5. Volumetric segmentation of bladder lesion with an assessment of the changes in the volume of the tumor. Upper row before treatment, lower row after treatment, the volume is 4.37 and 2.23 mm³, respectively

Учитывая, что форма опухоли и ее отношение к стенке являются проявлением характера роста, проводили измерения с получением значений: L (ось опухоли) – расстояние от просветного контура опухоли до границы стенки мочевого пузыря, x – максимальный поперечник опухоли на границе со стенкой мочевого пузыря (рис. 4). Значение C равнялось значению ИКД в объеме всей сегментированной опухоли. Получив все данные, вычисляли коэффициент прогноза эффективности (K), который является производным $L/x/C \times 1000$ для непосредственной оценки прогноза эффективности предстоящего химиотерапевтического лечения.

После 2-го курса химиотерапии МР-исследования повторяли с теми же импульсными последовательностями, постпроцессинговую обработку выполняли по указанной методике с дублированием

значений отсечения интенсивности МР-сигнала, выявляя изменение объема сегментированной опухоли (рис. 5). Оценка эффективности лечения проводится по критериям, сопоставимым с RECIST R1.1: полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 нед; частичный эффект – уменьшение очагов на 30 % и более; прогрессирование – увеличение очага на 20 % или появление новых очагов; стабилизация – нет уменьшения опухоли менее чем 30 % и увеличения более чем на 20 %.

Результаты

Исходные показатели ИКД до химиотерапии у больных РМП с разным эффектом лечения (рис. 6, 8) отличались между собой и характеризовались при прогрессировании опухоли (n=6) относительно вы-

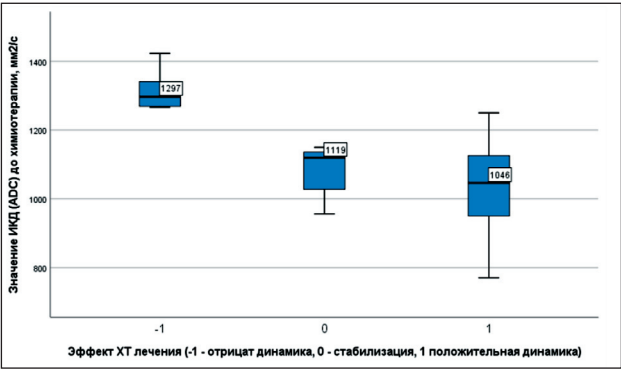


Рис. 6. Исходное значение измеряемого коэффициента диффузии до химиотерапии в группах с разным эффектом лечения, мм²/с.
Примечание: -1 – прогрессирование опухоли; 0 – стабилизация; 1 – регрессия
Fig. 6. The initial value of the measured diffusion coefficient before chemotherapy in groups with different treatment effects, mm²/s.
Note: -1 – disease progression tumor, 0 – stable disease, 1 – regression tumor

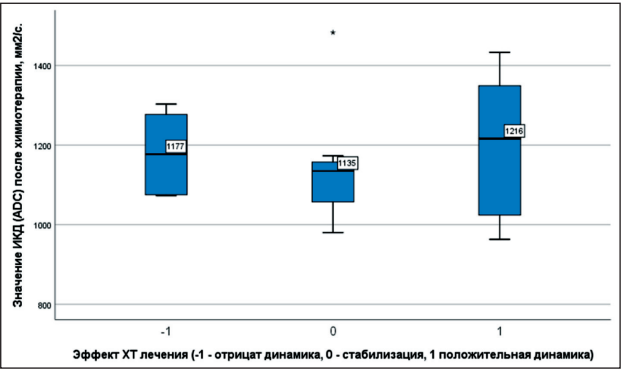


Рис. 7. Значение ИКД после химиотерапии, мм²/с.
Примечание: -1 – прогрессирование опухоли; 0 – стабилизация; 1 – регрессия
Fig. 7. The value of the measured diffusion coefficient after chemotherapy, mm²/s.
Note: -1 – disease progression tumor, 0 – stable disease, 1 – regression tumor

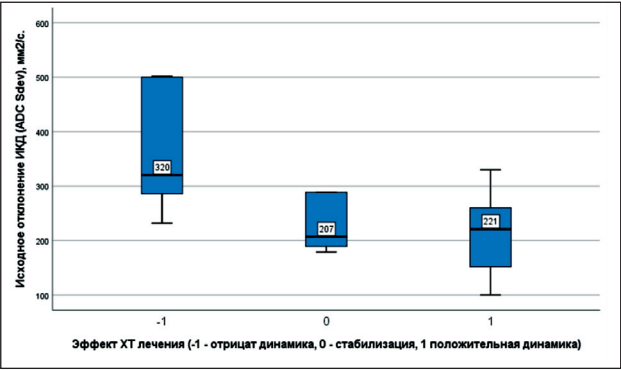


Рис. 8. Степень неоднородности структуры опухоли по данным стандартного отклонения ИКД до химиотерапии в зависимости от эффекта лечения, мм²/с.
Примечание: -1 – прогрессирование опухоли; 0 – стабилизация; 1 – регрессия
Fig. 8. The degree of heterogeneity of the tumor structure according to the standard deviation of the ADC before chemotherapy depending of treatment effects, mm²/s.
Note: -1 – disease progression tumor, 0 – stable disease, 1 – regression tumor

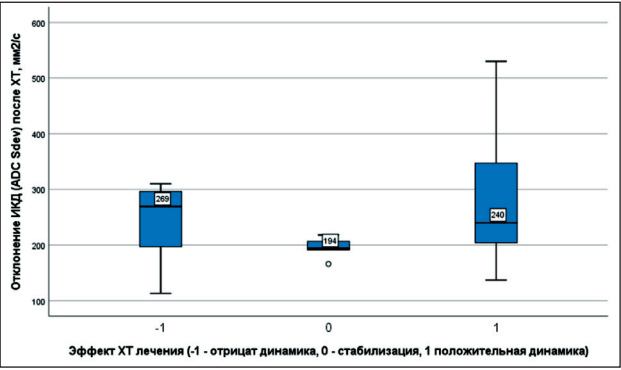


Рис. 9. Степень неоднородности структуры опухоли по данным стандартного отклонения ИКД после химиотерапии, мм²/с.
Примечание: -1 – прогрессирование опухоли; 0 – стабилизация; 1 – регрессия
Fig. 9. The degree of heterogeneity of the tumor structure according to the standard deviation of the ADC after chemotherapy, mm²/s.
Note: -1 – disease progression tumor, 0 – stable disease, 1 – regression tumor

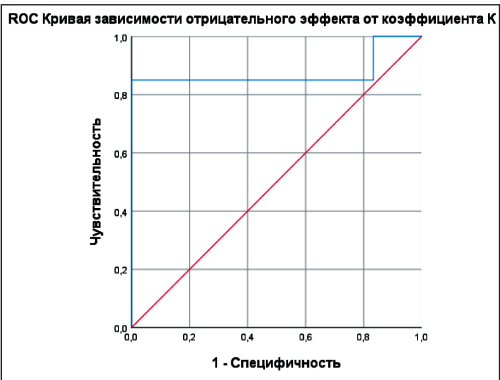


Рис. 10. ROC-кривая зависимости отрицательного эффекта лечения от коэффициента К
Fig. 10. ROC-curve of dependence of the negative effect of treatment on the coefficient C

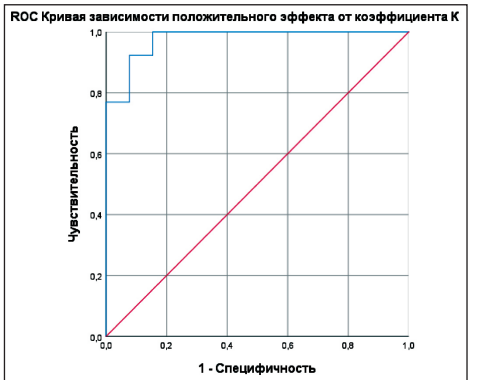


Рис. 11. ROC-кривая зависимости положительного эффекта лечения от коэффициента К
Fig. 11. ROC-curve of dependence of the positive effect of treatment on the coefficient C

сокими значениями (медиана – 1297 мм²/с, невысокая целлюлярность) и более выраженной неоднородностью структуры (стандартное отклонение – 320 мм²/с); при стабилизации (n=7) и регрессии опухоли (n=13) – относительно низкими значениями (медиана – 1119 и 1046 мм²/с, невысокая целлюлярность) и менее выраженной неоднородностью структуры (стандартное отклонение – 207 и 221 мм²/с). При оценке после химиотерапии отмечались снижение ИКД у больных с прогрессированием и повышение ИКД у пациентов со стабилизацией и регрессией опухоли (рис. 7). При этом по значениям стандартного отклонения ИКД во всем объеме опухолевого узла отмечались снижение неоднородности структуры при прогрессировании РМП и более высокий разброс значений неоднородности при регрессии опухоли (рис. 8, 9). Данные показатели, вероятно, характеризуют разный эффект терапии на уровне структурных изменений опухолевой ткани.

Несмотря на вариативность форм опухолевых узлов (преимущественно, варианты овоидных/уплощенных), во всех случаях есть возможность оценить три определяющих размера – максимальную высоту внутрипузырного компонента, максимальные поперечные размеры и размер основания узла по внутреннему контуру, соединяющего края интактных частей стенки мочевого пузыря. Уже сами по себе данные измерения могут быть информативными в отношении характера роста опухоли и степени инфильтрации мышечной стенки, особенно если имеют подтверждение на диффузионно-взвешенных изображениях [7]. Предлагаемый интегральный коэффициент прогноза эффективности (К) может, по сути, характеризовать степень инфильтрации стенки при большинстве вариантов форм узлов и в сочетании с ИКД косвенно позволяет судить о степени гистологической дифференцировки опухоли [8, 9].

Для анализа прогноза эффективности химиотерапии проведена оценка диагностической значимости коэффициента К методом ROC-кривых, с определением оптимального разделяющего значения, позволяющего классифицировать пациентов по степени риска неэффективности химиотерапии (рис. 10), а также предполагать благоприятный эффект лечения (рис. 11). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза отрицательного эффекта химиотерапии и коэффициента К, составила $0,875 \pm 0,071$ с 95 % ДИ: 0,735–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,006$). Пороговое значение выбрано по максимальной сумме чувствительности и специфичности, в точке cut-off (точке отсечения) коэффициент К составил 0,51 ($K=0,51$). При $K<0,51$ прогнозировался высокий риск неэффективности химиотерапии. Чувствительность и специфичность метода составили 85,0 и 83,3 %.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза положительного эффекта химиотерапии и коэффициента К, составила

$0,976 \pm 0,024$ с 95 % ДИ: 0,929–1,000 (специфичный вид ROC-кривой может быть связан с небольшой выборкой). Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$). Пороговое значение выбрано по максимальной сумме чувствительности и специфичности в точке cut-off (точке отсечения) – 0,74. При К, равном или превышающем данное значение, прогнозировался положительный эффект лечения. Чувствительность и специфичность метода составили 92,3 и 92,4 % соответственно.

Если значение К менее 0,74, но больше либо равно 0,51, прогноз эффективности терапии неопределенный и более вероятна стабилизация опухоли в ответ на проводимую химиотерапию.

Клинический пример № 1

Больной Б., 65 лет, поступил с жалобами на боли в животе и кровь в моче. По данным цистоскопии (21.04.17): слева под устьем мочеточника определяется средневорсинчатая, контактно кровоточащая опухоль, диаметром до 25 мм, с очагами некроза. По данным МРТ (19.05.17): мочевого пузырь деформирован за счет мягкотканого новообразования, размерами 24×27 мм, исходящего из левой боковой стенки, в основании опухоль – до 25 мм (рис. 12). Опухоль инфильтрирует стенку мочевого пузыря, паравезикальную клетчатку и устье левого мочеточника. В паравезикальной клетчатке – единичные лимфоузлы, размером до 6 мм. При контрастном усилении опухоль интенсивно неравномерно накапливает контрастное вещество, в режиме DWI отмечается ограничение диффузии до 1074 мм²/с. По ходу наружных подвздошных сосудов слева – увеличенные лимфоузлы, размерами до 16 мм. Заключение: опухоль мочевого пузыря, с признаками инфильтрации паравезикальной клетчатки и устья левого мочеточника,

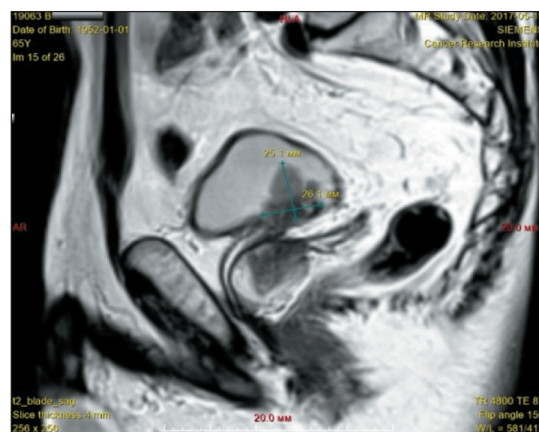


Рис. 12. Измерение опухоли с получением значений L=25 мм и x=26 мм

Fig. 12. Measurement of the tumor to obtain values L=25 mm and x=26 mm

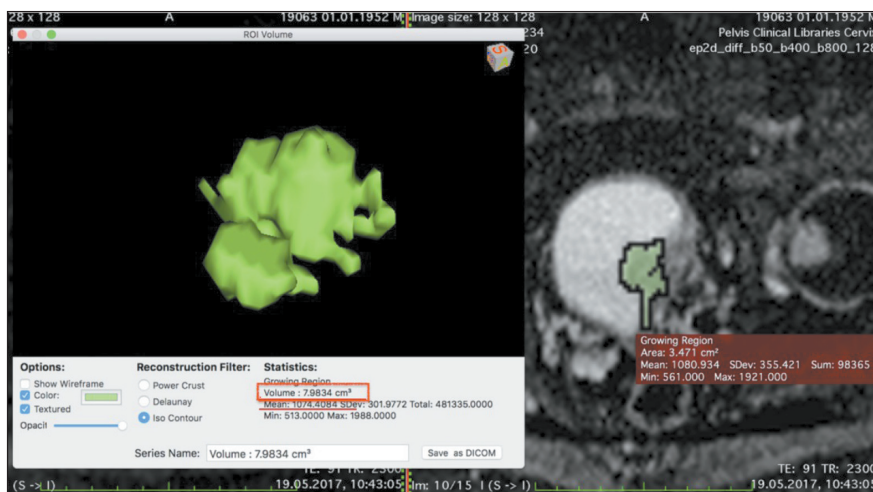


Рис. 13. Объемная сегментация, вычисление объема опухоли (7,98 мм³) и значения ИКД 1074 мм²/с до лечения

Fig. 13. Volumetric segmentation, calculation of tumor volume (7.98 mm³), and mean ADC of 1074 mm²/s before treatment

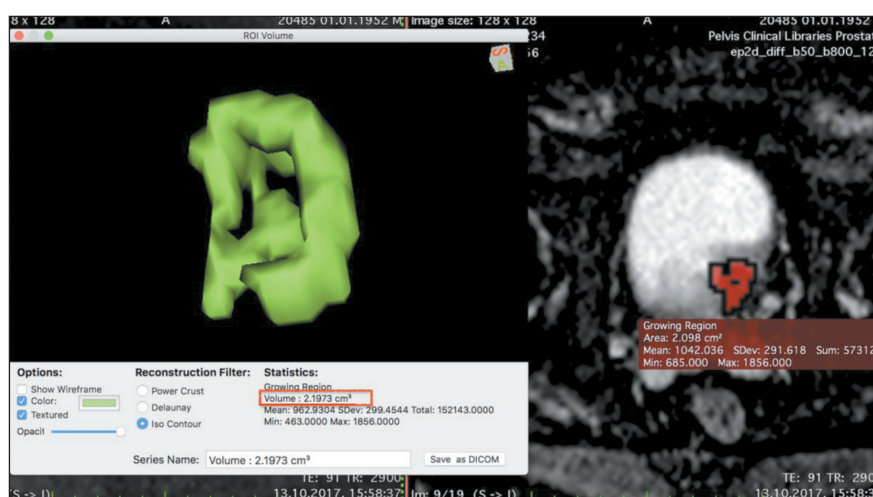


Рис. 14. Объемная сегментация, вычисление объема опухоли (2,19 мм³) после химиотерапии

Fig. 14. Volumetric segmentation, calculation of tumor volume (2.19 mm³) after chemotherapy

паравезикальная и подвздошная лимфаденопатия. Проведены объемная сегментация и вычисление объема опухоли до лечения (рис. 13). Коэффициент K ($25/26/1074 \times 1000$) составил 0,89.

По данным МРТ после двух курсов химиотерапии по схеме M-VAC: (13.10.17): мочевого пузыря деформирован за счет мягкотканого образования, исходящего из левой боковой стенки, размеры которого уменьшились до 13×19 мм, в большей степени за счет внутрипузырного компонента. Заключение: состояние после химиотерапии, опухоль мочевого пузыря с инвазией мышечного слоя, уменьшение размеров новообразования по сравнению с МРТ от 19.05.17. Проведены объемная сегментация образования и вычисление объема опухоли после лечения (рис. 14). Выполнено сравнение данных объема опухоли по МР-диффузии от 19.05.17 и 13.10.17. По объемной сегментации объем опухоли до и после лечения составил 7,98 и 2,19 мм³ соответственно. Объем опухоли после лечения уменьшился на 72,56 %, что, по критериям RECIST R1.1, соответствует частичной регрессии.

Клинический пример № 2

Больной Ш., 51 года, поступил с жалобами на боли в животе и кровь в моче. По данным цистоскопии (12.08.17): слева по боковой стен-

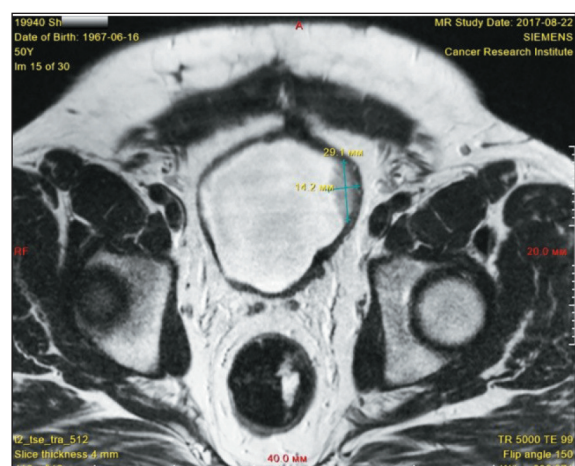


Рис. 15. Измерение опухоли с получением значений L=14 мм и x=29 мм

Fig. 15. Measurement of the tumor with the values L=14 mm, and x=29 mm

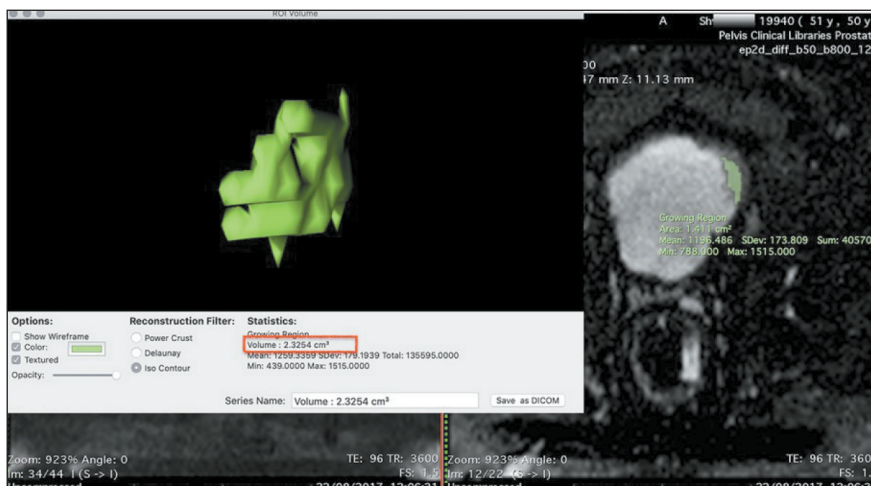


Рис. 16. Объемная сегментация, вычисление объема опухоли (2,32 мм³) и значения ИКД 1259 мм²/с до лечения
Fig. 16. Volumetric segmentation, calculation of tumor volume (2.32 mm³), and mean ADC of 1259 mm²/s before treatment

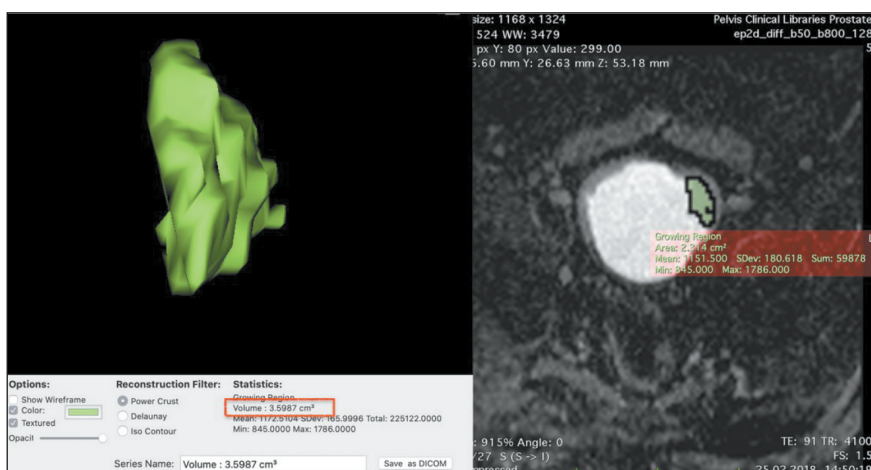


Рис. 17. Объемная сегментация, вычисление объема опухоли (3,59 мм³) после лечения
Fig. 17. Volumetric segmentation, calculation of tumor volume (3.59 mm³) after treatment

ке определяется средневорсинчатая опухоль до 30 мм, с очагами некроза. По данным МРТ (22.08.17): мочевого пузыря деформирован за счет мягкотканого новообразования, исходящего из левой боковой стенки, размерами 14×32 мм, в основании опухоль – до 29 мм (рис. 15). Опухоль инфильтрирует стенку пузыря. При контрастном усилении опухоль интенсивно неравномерно накапливает контрастное вещество, в режиме DWI отмечается ограничение диффузии до 1259 мм²/с. По ходу наружных подвздошных сосудов слева увеличенные лимфоузлы, размерами до 13 мм в поперечнике. Заключение: опухоль мочевого пузыря, подвздошная лимфоаденопатия. Проведены объемная сегментация образования и вычисление объема опухоли до лечения (рис. 16). Коэффициент К ($14/29/1259 \times 1000$) составил 0,38.

По данным МРТ после двух курсов химиотерапии по схеме M-VAC (25.02.18): мочевого пузыря деформирован за счет новообразования, с признаками инфильтрации мышечной стенки, размеры которого увеличились до 16×37 мм. Заключение: состояние после химиотерапии, опухоль мочевого пузыря, с инвазией мышечного слоя, с увеличением размеров по сравнению с МРТ от 22.08.17. Для оценки эффекта химиотерапии выполнено срав-

нение данных МР-диффузии, полученных при МРТ от 22.08.17 и 25.02.18. По данным объемной сегментации образований их объем до и после лечения составил 2,32 и 3,59 мм (рис. 17) соответственно. Объем опухоли после лечения увеличился на 54,74 %, что по критериям RECIST R1.1 соответствует прогрессированию.

Обсуждение

На данный момент в литературе представлено достаточно большое количество рекомендаций по использованию диагностических методов в прогнозировании и оценке результатов химиотерапии у больных РМП. Известен способ оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии по данным МРТ с измерением ИКД выявленных образований до и после лечения [10]. Описывается подобный способ прогнозирования пролиферативного и инвазивного потенциала опухоли по данным измеряемого коэффициента диффузии в опухоли [11]. Недостатками указанных методов являются низкая точность и информативность вследствие выбора зон интереса (ROI) в ткани опухоли лишь на одном из срезов, что может приводить к погрешности измерения.

Кроме того, при опухолевом поражении Ta-T1-T2a стадий как при цистоскопии, так и по данным

лучевых методов визуализируемое образование часто представлено не только опухолевой тканью. Наиболее часто имеет место так называемый «стебель» папиллярной опухоли, представленный сосудистым матриксом и состоящий из подслизистой оболочки, иногда с явлениями отека и фиброза, но без опухолевых клеток. Прилежащие сгустки крови также ограничивают возможности визуализации. Размеры и визуальные характеристики опухоли не имеют четкой корреляции со степенью патоморфоза и изменением ее структуры и, соответственно, не могут быть достоверным критерием эффективности химиотерапии. На данный момент эффект лечения оценивается по международной классификации RECIST R1.1, основанной, прежде всего, на изменении линейных размеров опухоли и их сравнении до и после терапии [12]. Однако только размерные характеристики опухоли не дают полной информации о патофизиологических процессах (изменение интенсивности метаболизма, фиброз, некроз, целлюлярность), в связи с чем проявления патоморфоза могут остаться вне границ полученной информации. С этой точки зрения совокупный анализ ДВИ в динамике обладает явным преимуществом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Babjuk M., Burger M., Compérat E., Gontero P., Mostafid A., Palou J. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020.
3. Down C.J., Nair R., Thuraija R. Bladder cancer. Surgery (Oxford). 2016; 34(10): 532–9. doi: 10.1016/j.mpsur.2016.08.001.
4. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В., Гольдберг А.В. Рак мочевого пузыря: возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2014; (3): 65–71. [Grigoryev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Velichko S.A., Okunev V.V., Goldberg A.V. Role of high-field magnetic resonance imaging in diagnosis of bladder cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2014; (3): 65–71. (in Russian)].
5. Bostrom P.J., van Rhijn B.W., Fleshner N., Finelli A., Jewett M., Thoms J., Hanna S., Kuk C., Zlotta A.R. Staging and staging errors in bladder cancer. Eur Urol Suppl. 2010; 9(1): 2–9. doi: 10.1016/j.eursup.2010.01.005.
6. Фролова И.Г., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Усова А.В., Трухачева Н.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике и стадировании рака мочевого пузыря. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019; 100(6): 379–86. [Frolova I.G., Grigor'ev E.G., Velichko S.A., Usova A.V., Trukhacheva N.G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Staging of

Заклучение

Анализ диагностической значимости метода объемной сегментации опухоли по данным ДВ-МРТ в прогнозировании и оценке эффективности химиотерапии при РМП показал действенность предлагаемого способа. Чувствительность и специфичность в прогнозировании высокого риска неэффективности лечения составили 85,0 и 83,3 %. Чувствительность и специфичность метода в прогнозировании положительного эффекта лечения составили 92,3 и 92,4 %. Преимуществами метода являются возможность его применения при бесконтрастной МРТ; воспроизводимость методики с возможностью сегментации всегда, когда есть ограничение диффузии в опухоли; возможность оценки собственно опухолевой ткани с ограничением диффузии, без включения в исследуемый объем участков фиброза/некроза/отека/«стебля» или сгустков крови; независимость от степени наполнения мочевого пузыря; возможность использования метода при больших площадях поражения и при множественных образованиях, в т.ч. для совокупной оценки процесса при разнонаправленной динамике по отдельным опухолевым узлам.

Bladder Cancer. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019; 100(6): 379–86. (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-6-379-386.

7. Panebianco V., Pecoraro M., Del Giudice F., Takeuchi M., Muglia V.F., Messina E., Cipollari S., Giannarini G., Catalano C., Narumi Y. VI-RADS for Bladder Cancer: Current Applications and Future Developments. J Magn Reson Imaging. 2022; 55(1): 23–36. doi: 10.1002/jmri.27361.

8. Harri P.A., Alexander L., Camacho J.C., Moreno C.C., Mittal P. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Urothelial Cell Carcinoma: Histopathological Correlation, Staging, and Treatment Planning. Curr Prob Diagn Radiol. 2018; 47(1): 28–41. doi: 10.1067/j.cpradiol.2017.04.009.

9. Barsoum N., Talaat M., Saraya S. Can diffusion-weighted MRI predict the histological grade of urinary bladder carcinoma? Kasr Al Ainy Medical Journal. 2017; 23(2): 86–95. doi: 10.4103/kamj.kamj_53_16.

10. Yoshida S., Koga F., Kobayashi S., Ishii C., Tanaka H., Tanaka H., Komai Yo., Saito K., Masuda H., Ya Fujii, Kawakami S., Kihara K. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(1): 21–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.065.

11. Kobayashi S., Koga F., Kajino K., Yoshita S., Ishii C., Tanaka H., Saito K., Masuda H., Fujii Y., Yamada T., Kihara K. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. J Magn Reson Imaging. 2014; 39(1): 172–8. doi: 10.1002/jmri.24148.

12. van Persijn, van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. Eur Radiol. 2010; 20(6): 1456–67. doi: 10.1007/s00330-009-1685-y.

Поступила/Received 06.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 05.12.2022

Принята к публикации/Accepted 26.12.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: mrtomo@mail.ru. SPIN-код: 2079-2370. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Author ID (Scopus): 56612273600. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

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

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Author ID (Scopus): 57189002111. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Табакаев Станислав Алексеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4508-5411. Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.

ВКЛАД АВТОРОВ

Григорьев Евгений Геннадьевич: разработка концепции научной работы, набор и анализ материала, научный обзор, общее оформление и пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фролова Ирина Георгиевна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Усынин Евгений Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Усова Анна Владимировна: набор и анализ материала, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Табакаев Станислав Алексеевич: 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

Eugeny G. Grigoryev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Author ID (Scopus): 56612273600. ORCID: 0000-0003-3187-3659.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

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

Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Author ID (Scopus): 57189002111. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Stanislav A. Tabakaev, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Eugeny G. Grigoryev: study conception and design, data collection and analysis, scientific review, revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina G. Frolova: general project management, analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeniy A. Usynin: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna V. Usova: data collection and analysis, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Stanislav A. Tabakaev: study 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.

Для цитирования: Закирова А.А., Решетов И.В., Истратов А.Л., Сукорцева Н.С. Функциональные результаты и качество жизни после реконструкции органов полости рта аутоотрансплантатами. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 36–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-36-48

For citation: Zakirova A.A., Reshetov I.V., Istranov A.L., Sukortseva N.S. Functional results and quality of life after oral cavity reconstruction using autografts. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 36–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-36-48

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ

А.А. Закирова^{1,2}, И.В. Решетов^{1,2}, А.Л. Истратов¹, Н.С. Сукорцева¹

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2.

E-mail: dr.zakirovasurg@gmail.com¹

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

г. Москва, Россия²

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91²

Аннотация

Цель исследования – провести сравнительный анализ, оценку функциональных результатов и качества жизни пациентов с опухолями органов головы и шеи после радикального хирургического лечения в зависимости от методов реконструкции и использования аутоотрансплантатов с восстановлением иннервации тканей. **Материал и методы.** С 2014 по 2022 г. на базе университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета прооперировано 133 пациента со злокачественными образованиями полости рта, которым выполнялись одномоментные либо отсроченные реконструктивные операции. Пациенты были разделены на 4 группы: 1 (n=37) – основная группа – реконструкция свободными лоскутами «с реиннервацией», 2 (n=24) – реконструкция свободными лоскутами «без реиннервации», 3 (n=23) – реконструкция перемещенными лоскутами «с иннервацией», 4 (n=49) – реконструкция перемещенными лоскутами «без иннервации». При оценке результатов использовался опросник QLQ-H&N43, функции речи и глотания оценивались по шкалам, восстановление чувствительности оценивалось тестами Семмеса–Вайнштейна, Вебера, восприятием боли и температурного воздействия. **Результаты.** Значимые лучшие результаты в 1 (основной) группе получены по следующим шкалам опросника QLQ-H&N43: сумма баллов – Me=21 (Q1–9; Q3–29), p=0,038; речь – Me=27 (Q1–7; Q3–37), p=0,05; удовлетворенность собственной внешностью – Me=22 (Q1–0; Q3–47), p=0,049, а также при оценке всех сенсорных тестов, кроме восприятия холодного и горячего. Кроме того, в группе 1 отмечен меньший дискомфорт со стороны донорской зоны и большая удовлетворенность косметическим результатом. **Заключение.** Применение иннервированных лоскутов позволяет улучшить качество жизни и удовлетворенность пациентов результатами лечения.

Ключевые слова: рак головы и шеи, качество жизни, функциональный результат, реконструктивная хирургия, иннервированные лоскуты.

FUNCTIONAL RESULTS AND QUALITY OF LIFE AFTER ORAL CAVITY RECONSTRUCTION USING AUTOGRAFTS

A.A. Zakirova^{1,2}, I.V. Reshetov^{1,2}, A.L. Istranov¹, N.S. Sukortseva¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹

8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia. E-mail: dr.zakirovasurg@gmail.com¹

Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia²

91, Volokolamskoe Hwy, 125371, Moscow, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to conduct a comparative analysis and evaluate the functional results and quality of life of patients with head and neck cancer after radical surgery, depending on the reconstruction techniques used and the feasibility of using autografts for the repair of tissue innervation. **Material and Methods.** From 2014 to 2021 a total of 133 patients with oral cavity cancer underwent simultaneous or delayed reconstruction after radical surgery at Clinical Hospital 1 of Sechenov University. All patients were divided into 4 groups: group 1 (n=37, the main group): reconstruction with free flaps "with reinnervation", group 2 (n=24): reconstruction with free flaps "without reinnervation", group 3 (n=23): reconstruction with pedicled axial flaps "with innervation", and group 4 (n=49): reconstruction with pedicled axial flaps "without innervation". The QLQ-H&N43 questionnaire was taken as the main tool, speech and swallowing functions were assessed by using scales, and sensibility was assessed by the Semmes–Weinstein and Weber tests, as well as by pain and temperature sensation. **Results.** In the main group, statistically significant best results were achieved in the following main scales of the QLQ-H&N43 questionnaire: total score – Me=21 (Q1–9; Q3–29) (p=0.038); speech – Me=27 (Q1–7; Q3–37) (p=0.05) and body image – Me=22 (Q1–0; Q3–47) (p=0.049). In group 1, significantly better results were obtained in assessing all sensory tests, except for the temperature sensation. In relation to less discomfort on the donor area and greater satisfaction with the cosmetic result, group 1 also gained better scores than other groups. **Conclusion.** The use of innervated flaps improves the quality of life and patient satisfaction with the treatment results in long-term follow-up.

Key words: head and neck cancer, quality of life, functional outcome, reconstructive surgery, innervated flaps.

Актуальность

Пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи подвержены наибольшему риску нарушения или утраты таких жизненно важных функций, как дыхание, глотание, питание и речь, которые могут быть обусловлены как агрессивным воздействием лучевой терапии и хирургического вмешательства, так и опухолевым процессом [1]. Не менее важным является психосоциальный аспект, связанный с необходимостью адаптироваться к новым условиям и ограничениям, вызванным заболеванием и, часто, инвалидизирующим лечением. Развитие радио-, химио-, иммуно-, таргетной и фотодинамической терапии, высокая эффективность их сочетанного применения позволили значительно увеличить продолжительность жизни таких больных, однако радикальная операция остается основным этапом лечения [2]. В связи с ростом показателей выживаемости встал вопрос об адекватной реконструкции резецируемых органов для улучшения функциональных и косметических результатов и социальной реабилитации.

В арсенале современной реконструктивной хирургии имеется множество различных способов – от перемещенных лоскутов на сосудистой ножке до свободных микрохирургических реиннервированных трансплантатов [3]. Если ранее выбор трансплантата основывался на его «надежности» и «приживаемости», то с освоением и совершенствованием реконструктивных методик решающим фактором становится возможность восстановления функций и, как следствие, качества жизни (КЖ) пациента [4]. Перспективным направлением является применение трансплантатов с включением нервов и последующей нейрорафией для восстановления чувствительности, тонуса и подвижности реконструируемых тканей.

Для выбора оптимального метода реконструкции и сопоставимости с результатами будущих исследований актуальной становится разработка стандартизированного и расширенного подхода к оценке отдаленных результатов лечения после реконструкции органов полости рта.

Качество жизни – широкое понятие, связанное с индивидуальным восприятием, физическим и психосоциальным состоянием, личными убеждениями и взаимодействием с окружающей средой и отражающее нарушения, происходящие с больными в процессе комбинированного лечения и после его окончания [5, 6]. Для оценки КЖ используются стандартизированные международные опросники. Наиболее популярна шкала, разработанная Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) в модификации QLQ-H&N43, адаптированная для пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи.

Целью исследования является сравнительный анализ, оценка функциональных результатов и качества жизни пациентов с опухолями органов головы и шеи после радикального хирургического лечения в зависимости от методов реконструкции и использования аутоотрансплантатов с восстановлением иннервации тканей.

Материал и методы

С 2014 по 2022 г. на базе кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии университетской клинической больницы № 1, онкологического отделения хирургических методов лечения Сеченовского университета было прооперировано 133 пациента со злокачественными образованиями полости рта, которым выполнялась одномоментная либо отсроченная реконструкция органов полости рта различными

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп больных
Characteristics of the patient groups

Параметр/Parameter	Всего/ Total (n=133)	Группа 1/ Group 1 (n=37)	Группа 2/ Group 2 (n=24)	Группа 3/ Group 3 (n=23)	Группа 4/ Group 4 (n=49)	р (χ^2 Пирсона)
Пол/Sex						
Муж/Male	81 (60,9 %)	17 (45,9 %)	13 (54,2 %)	15 (65,2 %)	36 (73,5 %)	0,061
Жен/Female	52 (39,1 %)	20 (54,1 %)	11 (45,8 %)	8 (34,8 %)	13 (26,5 %)	
Возраст, лет /Age, yours						
>30	5 (3,8 %)	2 (5,4 %)	1 (4,2 %)	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)	0,493
30–39	9 (6,8 %)	3 (8,1 %)	2 (8,3 %)	1 (4,3 %)	3 (6,1 %)	
40–49	24 (18 %)	8 (21,6 %)	4 (16,7 %)	3 (13,0 %)	9 (18,4 %)	
50–59	39 (29,3 %)	15 (40,5 %)	6 (25,0 %)	5 (21,7 %)	13 (26,5 %)	
60–69	44 (33,1 %)	9 (24,3 %)	10 (41,7 %)	7 (30,4 %)	18 (36,7 %)	
<70	12 (10 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	5 (21,7 %)	6 (12,2 %)	
Социальный статус/Social status						
Неработающий/Not working	52 (39,1 %)	23 (62,2 %)	14 (58,3 %)	12 (52,2 %)	32 (65,3 %)	0,747
Работающий/Working	81 (60,9 %)	14 (37,8 %)	10 (41,7 %)	11 (47,8 %)	17 (34,7 %)	
Гистотип/Histology						
Плоскоклеточный рак/Squamous cancer	120 (90,2 %)	33 (89,2 %)	18 (75,0 %)	23 (100,0 %)	46 (93,9 %)	0,149
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	10 (7,5 %)	4 (10,8 %)	4 (16,7 %)	0 (0,0 %)	2 (4,1 %)	
Мукоэпидермоидный рак/ Mucosquamous cancer	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	
Шваннома/Schwannoma	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Локализация/Location						
Язык/Tongue	51 (38,3 %)	21 (56,8 %)	6 (25,0 %)	13 (56,5 %)	11 (22,4 %)	p<0,05
Дно полости рта/Floor of mouth	30 (22,6 %)	1 (2,7 %)	7 (29,2 %)	6 (26,1 %)	16 (32,7 %)	
Небо/Palate	19 (14,3 %)	7 (18,9 %)	9 (37,5 %)	1 (4,3 %)	2 (4,1 %)	
Щека/Buccal mucosa	11 (8,3 %)	5 (13,5 %)	0 (0,0 %)	3 (13,0 %)	3 (6,1 %)	
Ретромолярная область/ Retromolar region	5 (3,8 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	4 (8,2 %)	
Распространенный процесс/ Widespread lesion	17 (12,8 %)	3 (8,1 %)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	13 (26,5 %)	
cT						
T1	26 (19,5 %)	5 (13,5 %)	11 (45,8 %)	3 (13,0 %)	7 (14,3 %)	p<0,05
T2	51 (38,3 %)	16 (43,2 %)	10 (41,7 %)	12 (52,2 %)	13 (26,5 %)	
T3	35 (26,3 %)	12 (32,4 %)	1 (4,2 %)	6 (26,1 %)	16 (32,7 %)	
T4a	20 (15 %)	4 (10,8 %)	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)	12 (24,5 %)	
T4b	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	
cN						
N0	88 (66,2 %)	28 (75,7 %)	20 (83,3 %)	15 (65,2 %)	25 (51,0 %)	0,115
N1	27 (20,3 %)	6 (16,2 %)	3 (12,5 %)	4 (17,4 %)	14 (28,6 %)	
N2	17 (12,8 %)	2 (5,4 %)	1 (4,2 %)	4 (17,4 %)	10 (20,4 %)	
N3	1 (0,8 %)	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Стадия/Stage						
I	20 (15 %)	3 (8,1 %)	11 (45,8 %)	2 (8,7 %)	4 (8,2 %)	0,022
II	40 (30,1 %)	14 (37,8 %)	7 (29,2 %)	9 (39,1 %)	10 (20,4 %)	
III	40 (30,1 %)	13 (35,1 %)	4 (16,7 %)	7 (30,4 %)	16 (32,7 %)	
IV	33 (24,8 %)	7 (18,9 %)	2 (8,3 %)	5 (21,7 %)	19 (38,8 %)	

типами кожно-фасциальных и кожно-мышечных трансплантатов.

В исследование включены 81 (60,9 %) мужчина и 52 (39,1 %) женщины, в возрасте от 26 до 82 лет (табл. 1), большинство из них в возрастной группе от 50 до 69 лет (Me – 59 лет). Среди исследуемых лиц постоянное место работы имели 39,1 %. В 90,2 %

случаев диагностирован плоскоклеточный рак. Основной локализацией опухолевого процесса являлись язык – 51 (38,3 %) и дно полости рта – 30 (22,6 %), реже выявлялось поражение неба – 19 (14,3 %), щеки – 11 (8,3 %), ретромолярной области – 5 (3,8 %), распространенное поражение диагностировано в 17 (12,8 %) случаях. Распределение

больных по международной классификации TNM: II стадия – 40 (30,1 %), III стадия – 40 (30,1 %), IV стадия – 33 (24,8 %) пациента.

Все пациенты были разделены на 4 группы:

Группа 1 (основная) – реконструкция свободными ревааскуляризированными лоскутами «с реиннервацией» – 37 (27,8 %) больных. В качестве реконструктивного материала в 23 (17,3 %) случаях использовали лучевой лоскут с включением латерального подкожного нерва предплечья, в 7 (5,3 %) – торакодорзальный лоскут с включением торакодорзального нерва, в 5 (3,8 %) – лоскут передне-боковой поверхности бедра с включением двух нервов: чувствительного подкожного нерва бедра и двигательной ветви моторного нерва бедра, в 2 (1,5 %) – лоскут прямой мышцы живота с включением X–XII межреберных нервов.

Группа 2 – реконструкция свободными ревааскуляризированными лоскутами «без реиннервации» – 24 (18,1 %) больных. В качестве реконструктивного материала использованы те же лоскуты, но без выделения нервов в составе тканей: лучевой лоскут – в 13 (9,8 %), торакодорзальный лоскут – в 8 (6 %), лоскут передне-боковой поверхности бедра – в 1 (0,8 %), лоскут прямой мышцы живота – в 2 (1,5 %) наблюдениях.

Группа 3 – реконструкция перемещенными лоскутами «с иннервацией» – 23 (17,3 %) больных. В качестве реконструктивного материала использовали лоскут на передних мышцах шеи с включением и выделением в составе тканей нисходящей ветви подъязычного нерва – в 13 (9,8 %), лоскут грудинно-ключично-сосцевидной мышцы с включением мышечной ветви добавочного нерва – в 7 (5,3 %), лоскут большой грудной мышцы с включением медиального грудного нерва – в 3 (2,3 %) случаях.

Группа 4 – реконструкция перемещенными лоскутами «без иннервации» – 49 (36,8 %) больных. В качестве реконструктивного материала использовали лоскут большой грудной мышцы без выделения нервов в составе тканей – в 42 (31,6 %) и перемещенный торакодорзальный лоскут – в 7 (5,3 %) случаях.

Исследование является про- и ретроспективным, дизайн исследования одобрен на заседании локального этического комитета Сеченовского университета (протокол № 01–21 от 22.01.21). Во всех случаях получено письменное информированное согласие пациентов на участие в клиническом исследовании. Были проведены отбор пациентов для исследования и сбор первичных данных на основании историй болезни. В электронную базу данных вносились такие параметры, как контактная информация, возраст, пол, социальный статус пациента, локализация и стадия опухолевого процесса, дата и объем операции, выполнение трахеостомии, длительность пребывания в стационаре, наличие послеоперационных осложнений. Распределение

по основным клинико-морфологическим характеристикам внутри каждой группы представлено в табл. 1.

Далее пациенты приглашались на осмотр либо были опрошены дистанционно с использованием электронной формы опросника. В качестве основного инструмента для оценки отдаленных результатов лечения взят международный опросник качества жизни EORTC QLQ-30 в модификации QLQ-H&N43 для опухолей головы и шеи. Дополнительно по шкалам оценивались восстановление речи, питания, чувствительности, ощущения перемещенных тканей во рту «как инородного тела», зависимость от трахеостомы, косметический результат лечения и наличие дискомфорта со стороны донорской зоны. Опрос и осмотр пациентов проводились не ранее чем через 6 мес после завершения всех этапов лечения.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы StatTech v.3.0.7 (ООО «Статтех», Россия). Абсолютные значения и процентные доли использовали для описания категориальных данных. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению на основании критерия Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные данные сравнивались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты

Ранние послеоперационные осложнения возникли в 20 (15 %) случаях, из них у 9 пациентов в группе 1 (свободные «с реиннервацией»), у 4 – в группе 2 (свободные «без реиннервации»), у 4 – в группе 3 (перемещенные «с иннервацией»), у 3 больных – в группе 4 (перемещенные «без иннервации»). Наблюдались тромбоз сосудистой ножки лоскута; краевой некроз лоскута; гематомы области шеи либо донорской раны; нагноение, расхождение швов области донорской раны; пневмония и др. (табл. 2). При сравнении групп по количеству осложнений значимых различий не выявлено ($p=0,127$, χ^2 Пирсона), что свидетельствует о том, что применяемые методы как свободной реконструкции, так и реконструкции перемещенными лоскутами сопровождаются одинаковым риском развития осложнений.

При сравнении длительности пребывания в стационаре наименьшая медиана – 22 дня (диапазон 20–26) в группе 3, наибольшая в группе 4 – 27 дней (диапазон 20–33), в основной группе 1 – 25 дней (диапазон 20–29), что сопоставимо с группой 2 – 24 дня (диапазон 19–30), при этом статистически значимых различий между группами не на-

Таблица 2/Table 2

Послеоперационные осложнения, длительность пребывания в стационаре, сроки наблюдения, выживаемость

Postoperative complications, duration of hospital stay, follow-up period, survival rate

Параметр/ Parameter	Всего/ Total (n=133)	Группа 1/ Group 1 (n=37)	Группа 2/ Group 2 (n=24 %)	Группа 3/ Group 3 (n=23 %)	Группа 4/ Group 4 (n=49 %)	p
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications						
Да/Yes	20 (15 %)	9 (24,3 %)	4 (16,7 %)	4 (17,4 %)	3 (6,1 %)	0,127 (χ^2 Пирсона)
Нет/No	113 (85 %)	28 (75,7 %)	20 (83,3 %)	19 (82,6 %)	46 (93,9 %)	
Длительность пребывания в стационаре, дни/Length of stay in hospital, days						
Me (Q1-Q3)	25 (20–30 %)	25 (20–29 %)	24 (19–30 %)	22 (20–26 %)	27 (20–33 %)	0,333 (Критерий Краскела–Уоллиса)
Срок наблюдения после операции/Follow-up time after surgery						
>1 года/years	10 (7,5 %)	2 (5,4 %)	1 (4,2 %)	1 (4,3 %)	6 (12,2 %)	0,053 (χ^2 Пирсона)
1–3 года/years	58 (43,6 %)	19 (51,4 %)	6 (25,0 %)	13 (56,5 %)	20 (40,8 %)	
3–5 лет/years	25 (18,8 %)	4 (10,8 %)	10 (41,7 %)	1 (4,3 %)	10 (20,4 %)	
<5 лет/years	40 (30,1 %)	12 (32,4 %)	7 (29,2 %)	8 (34,8 %)	13 (26,5 %)	
Выживаемость/Survival						
Ремиссия/ Remission	74 (55,6 %)	26 (70,3 %)	12 (50,0 %)	18 (78,3 %)	18 (36,7 %)	0,038 (χ^2 Пирсона)
Рецидив/Relapse	6 (4,5 %)	0 (0,0 %)	3 (12,5 %)	2 (8,7 %)	1 (2,0 %)	
Летальный исход/ Death	53 (39,9 %)	11 (29,7 %)	9 (37,5 %)	3 (13,0 %)	30 (61,2 %)	

Таблица 3/Table 3

Тип дыхания в отдаленном периоде в зависимости от выполнения трахеостомии во время операции

Evaluation of the type of breathing in the long-term period depending on tracheostomy performance

Параметр/ Parameter	Всего/ Total (n=133)	Группа 1/ Group 1 (n=37)	Группа 2/ Group 2 (n=24)	Группа 3/ Group 3 (n=23)	Группа 4/ Group 4 (n=49)	р (χ^2 Пирсона)
Трахеостомия во время операции/Tracheostomy during surgery						
Да/Yes	96 (72,2 %)	27 (73,0 %)	13 (54,2 %)	11 (47,8 %)	45 (91,8 %)	p<0,01
Нет/No	37 (27,8 %)	10 (27,0 %)	11 (45,8 %)	12 (52,2 %)	4 (8,2 %)	
Тип дыхания при оценке отдаленных результатов/Type of breathing in long-term period						
Через трахеостому/ Through a tracheostomy	5 (6,1 %)	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	1 (5,3 %)	3 (15,0 %)	0,202
Свободное дыхание/ Free breathing	77 (93,9 %)	28 (100,0 %)	14 (93,3 %)	18 (94,7 %)	17 (85,0 %)	

блюдалось (p=0,333, критерий Краскела–Уоллиса) (табл. 2).

По результатам телефонного контакта с пациентами и их родственниками больные по срокам наблюдения после операции были разделены на 4 группы: наблюдение менее 1 года; от 1 до 3 лет; от 3 до 5 лет; более 5 лет (табл. 2). Короткие сроки наблюдения обусловлены относительно недавним выполнением операции либо летальным исходом после завершения лечения. Интересной для анализа является группа пациентов, которым операция была выполнена более 5 лет назад, – 40 (30,1 %)

больных. Так, в основной группе 1 более 5 лет наблюдаются 12 пациентов, в группе 2 – 7, в группе 3 – 8, в группе 4 – 13 больных (табл. 2).

Оценка отдаленных результатов лечения онкологических больных предполагает анализ показателей выживаемости и летальности. В отдаленные сроки после завершения лечения из 133 больных, включенных в исследование, умерло 53 (39,9 %), выжило 80 (60,1 %) пациентов, из них 6 (4,5 %) человек на момент исследования получали лечение по поводу рецидива/прогрессирования заболевания (табл. 2). В итоге отдаленные результаты лечения

Таблица 4/Table 4

Оценка отдаленных результатов по шкале глотания в баллах от 1 до 8
Evaluation of long-term results on the scale of swallowing on scores from 1 to 8

Параметр/Parameter	Группа 1/ Group 1 (n=28)	Группа 2/ Group 2 (n=15)	Группа 3/ Group 3 (n=19)	Группа 4/ Group 4 (n=20)	p (χ^2 Пирсона)
Дисфагия, подача пищи через рот невозможна/ Dysphagia, oral feeding is impossible	1 (3,6)	1 (6,7)	1 (5,3)	4 (20,0)	0,665
Частичное пероральное, частичное зондовое питание/Partially perioral feeding	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Только жидкая пища/Liquid food only	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,0)	
Только жидкая и мягкая пища, необходимо вымывать мягкую пищу жидкостью/ Only liquid and soft food: liquid is necessary for swallowing soft food	1 (3,6)	2 (13,3)	3 (15,8)	1 (5,0)	
Только жидкая и мягкая пища, не нужно вымывать продукты обратно/ Only liquid and soft food, liquids not necessary for swallowing	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,0)	
Жидкая, мягкая пища и механические мягкие пищевые продукты/ Liquid, soft food and foods not requiring chewing	5 (17,9)	3 (20,0)	3 (15,8)	4 (20,0)	
Все виды пищи, кроме жестких, волокнистых мясных продуктов/ All types of food, except for hard, fibrous meats	4 (14,3)	1 (6,7)	5 (26,3)	3 (15,0)	0,320
Нормальное глотание, нормальное жевание, обычное питание/ Normal swallowing, normal chewing, normal feeding	15 (53,6)	6 (40,0)	7 (36,8)	5 (25,0)	

Таблица 5/Table 5

Оценка восстановления речи в отдаленном периоде по пятибалльной шкале
Speech evaluation recovery in the long-term period on a five-point scale

Шкалы/Scales	Группа 1/ Group 1 (n=37)	Группа 2/ Group 2 (n=24)	Группа 3/ Group 3 (n=23)	Группа 4/ Group 4 (n=49)	p (χ^2 Пирсона)
Плохая (1–2 балла)/ Bad (1–2 points)	1 (3,6 %)	2 (13,3 %)	3 (15,8 %)	5 (25,0 %)	0,320
Приемлемая (3 балла)/ Acceptable (3 points)	4 (14,3 %)	2 (13,3 %)	1 (5,3 %)	4 (20,0 %)	
Хорошая (4–5 баллов)/ Good (4–5 points)	23 (82,1 %)	11 (73,3 %)	15 (78,9 %)	11 (55,0 %)	

оценивались у 82 пациентов (2 пациента погибли в течение 1 года после проведенного обследования и заполнения опросников): группа 1 – 28, группа 2 – 15, группа 3 – 19, группа 4 – 20 человек.

Наиболее важным критерием оценки является восстановление основных жизненно важных функций, таких как дыхание, глотание и речь. Несмотря на то, что превентивная трахеостомия во время операции выполнялась в 96 (72,2 %) случаях, при оценке отдаленных результатов у выживших пациентов свободное дыхание без трахеостомы отмечено в 77 (93,9 %) случаях, 5 (6,1 %) пациентов вынуждены дышать через трахеостому, из них 3 относятся к группе 4, 1 – к группе 2, 1 – к группе 3 (табл. 3). Значимых различий между группами не выявлено ($p=0,202$, χ^2 Пирсона).

Глотание оценивалось по 8-балльной шкале (табл. 4):

- 1 – дисфагия, подача пищи через рот невозможна;
- 2 – частичное пероральное, частичное зондовое питание;
- 3 – только жидкая пища;
- 4 – только жидкая и мягкая пища, необходимо вымывать мягкую пищу жидкостью;
- 5 – только жидкая и мягкая пища, не нужно вымывать продукты обратно;
- 6 – жидкая, мягкая пища и механические мягкие пищевые продукты;
- 7 – все виды пищи, кроме жестких, волокнистых мясных продуктов;
- 8 – нормальное глотание, нормальное жевание, обычное питание.

Таблица 6/Table 6

Оценка качества жизни в отдаленном периоде в зависимости от типа лоскута по шкале EORTC QLQ-H&N43

Quality of life evaluation in the long-term period depending on the type of flap according to the EORTC QLQ-H&N43 scale

Параметр/Parameter	Группа 1/ Group 1 (n=37)	Группа 2/ Group 2 (n=24)	Группа 3/ Group 3 (n=23)	Группа 4/ Group 4 (n=49)	p (критерий Краскела–Уоллиса)
Сумма баллов H&N43*/ Sum of points H&N43*	21 (9–29)	23 (14–28)	25 (14–36)	33 (28–38)	0,03*
Боли во рту/Pain in the mouth	8 (0–25)	17 (0–29)	17 (12–29)	29 (8–44)	0,139
Глотание/Swallowing	17 (0–42)	25 (17–46)	17 (0–42)	38 (17–75)	0,286
Состояние зубов/Problems with teeth	22 (0–33)	22 (6–33)	22 (22–39)	33 (19–44)	0,317
Открытие рта/ Problems opening mouth	0 (0–67)	33 (33–67)	33 (0–50)	33 (25–67)	0,418
Ксеростомия и вязкость слюны/ Dry mouth and sticky saliva	33 (0–67)	17 (0–33)	33 (33–58)	33 (17–54)	0,051
Нарушение вкуса и обоняния/ Problems with senses	8 (0–17)	0 (0–17)	17 (0–33)	0 (0–21)	0,626
Кашель/Coughing	0 (0–8)	0 (0–33)	0 (0–33)	0 (0–33)	0,489
Речь*/Speech*	27 (7–37)	33 (17–47)	40 (20–57)	40 (27–80)	0,057
Удовлетворенность внешностью*/ Body image*	22 (0–47)	33 (33–67)	33 (22–56)	61 (31–78)	0,028*
Питание в общественных местах*/ Social eating*	25 (0–35)	17 (8–38)	25 (8–67)	58 (29–67)	0,035*
Проблемы контакта в обществе*/ Social contact*	0 (0–33)	33 (0–50)	33 (0–50)	67 (25–100)	0,062
Проблемы половой сферы/Sexuality	0 (0–0)	0 (0–33)	0 (0–25)	0 (0–42)	0,387
Нарушение функций плеча/ Problems with shoulder	8 (0–67)	0 (0–33)	33 (0–42)	42 (29–67)	0,083
Припухлость на шее/ Swelling in the neck	0 (0–33)	0 (0–0)	0 (0–33)	0 (0–33)	0,857
Проблемы с состоянием кожи/ Skin problems	0 (0–11)	0 (0–17)	0 (0–22)	11 (0–14)	0,701
Потеря веса*/Weight loss*	0 (0–33)	0 (0–0)	33 (0–50)	33 (0–33)	0,034*
Страх прогрессирования заболевания/ Fear of progression	52 (40–64)	47 (31–62)	46 (31–62)	56 (41–71)	0,753
Проблемы с заживлением ран/ Problems with wound healing	0 (0–33)	0 (0–50)	0 (0–33)	0 (0–33)	0,86
Неврологические проблемы/ Neurological problems	0 (0–33)	0 (0–17)	0 (0–33)	0 (0–33)	0,917

Примечание: представлены медианы значений (Me) и нижний и верхний квартили (Q1 – Q3); * – строки, имеющие значимые различия.

Note: the median values (Me) and the lower and upper quartiles (Q1 – Q3) are presented; * – rows with statistically significant differences.

Максимальный балл у наибольшего количества пациентов – 15 (53,6 %) человек – отмечен в основной группе 1, тогда как в остальных группах глотание оценено на 8 баллов у 6 человек в группе 2, у 7 – в группе 3, у 5 человек – в группе 4. Однако различия между группами не были значимыми ($p=0,665$, χ^2 Пирсона). Семь (8,5 %) пациентов имели самый низкий балл по представленной шкале и питались через гастростому, из них 4 пациента в группе 4 и по 1 пациенту в группах 1, 2, 3.

Восстановление речи оценивалось по пяти-балльной шкале в соответствии с понятностью речи в разговоре (табл. 5):

1 – грубые ошибки, непонятная речь или речь, которая вообще не может быть истолкована;

2 – множественные ошибки, понятная речь, если тема разговора известна врачу;

3 – множественные ошибки, понятная речь, если тема разговора неизвестна врачу;

4 – незначительные ошибки, приемлемая речь;

5 – без ошибок, нормальная понятная речь.

Для удобства оценки результатов при сравнении исследуемых групп разборчивость речи была классифицирована как хорошая (4–5 баллов), приемлемая (3 балла) и плохая (1–2 балла). Речь была оценена как «хорошая» у наибольшего количества пациентов в основной группе 1 – 23 (82,2 %) человека, тогда как в группе 4 – у 11 (55,0 %), в группе 2 – у 11 (73,3 %), в группе 3 – у 15 (78,9 %).

больных. Однако различия между группами статистически не значимы ($p=0,320$, χ^2 Пирсона). Худшие показатели (1–2 балла) у наибольшего количества человек выявлены в группе 4 – у 5 (25 %) пациентов, тогда как в других группах данные показатели выявлены реже.

Следующей по значимости, после оценки восстановления жизненно важных функций, является оценка КЖ. Модуль для оценки качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи EORTC QLQ-H&N43 представляет собой переработанную и обновленную версию опросника QLQ-H&N35. Опросник QLQ-H&N43 включает 12 многокомпонентных шкал, оценивающих такие показатели, как боль во рту, глотание, состояние зубов, сухость во рту, нарушение вкуса и обоняния, речь, удовлетворенность своей внешностью, питание в общественных местах, проблемы половой сферы, нарушение функции плеча, состояние кожи, наличие страха прогрессирования заболевания. Кроме того, используются 7 дополнительных вопросов, оценивающих нарушение открывания рта, наличие кашля, проблемы с контактами в обществе, наличие припухлости на шее, потерю веса, проблемы с заживлением ран и нарушением чувствительности. Каждый из показателей рассчитывается отдельно и оценивается по шкале от 0 до 100 баллов, при этом, чем выше балл, тем хуже функциональный результат, таким образом, наилучшие результаты достигнуты при медиане значений, равной 0 (табл. 6).

При сравнении исследуемых групп по шкалам модуля QLQ-H&N43 получены значимые различия по основным показателям (в табл. 6 строки, имеющие значимые различия, отмечены символом «*»). В основной группе 1, в которой выполнялась реконструкция свободными лоскутами с восстановлением иннервации, получены наименьшие значения по сумме баллов – 21 (9–29) и по оценке удовлетворенности собственной внешностью – 22 (0–47). При сравнении групп 1 и 4 по сумме баллов выявлены значимые различия ($p=0,025$). Значения, равные в таблице 0, свидетельствуют об отсутствии функциональных нарушений. В группе 1 нулевые значения отмечены по следующим шкалам: боль во рту, открывание рта, кашель, проблемы контакта в обществе, проблемы половой сферы, припухлость на шее, состояние кожи, потеря веса, проблемы с заживлением ран, неврологические проблемы (табл. 6). В целом, пациенты из основной группы сообщили о лучшем качестве жизни по сравнению с респондентами из других групп.

Худшие результаты по основным шкалам получены в группе 4 с реконструкций аксиальными аутоотрансплантатами без иннервации (табл. 6). Наибольшие показатели получены по сумме баллов – 33 (28–38), при оценке удовлетворенности собственной внешностью – 61 (31–78), при оценке питания в общественных местах – 58 (29–67). При

сравнении групп 1 и 4 выявлены значимые различия по удовлетворенности собственной внешностью ($p=0,021$) и при оценке питания в общественных местах ($p=0,039$). Более высокие баллы в группе 4, но без значимых различий между группами, получены при оценке глотания – 38 (17–25), проблем с контактами в обществе – 67 (25–100) и нарушениях функций плеча – 42 (29–67).

Так как при планировании работы мы выдвигали гипотезу о том, что лоскуты с восстановлением иннервации, как свободные, так и перемещенные, имеют лучшие функциональные результаты по сравнению с группами, где иннервация не восстанавливалась, пациентам были заданы дополнительные вопросы и применялись методы, оценивающие восстановление чувствительности в реконструируемых органах.

Наиболее интересным нам показался вопрос: «Ощущаете ли вы лоскут во рту как «инородное тело»?». В группах «с иннервацией» 1 и 3 ответили «нет» 71,4 и 73,7 % респондентов, тогда как в контрольных группах «без иннервации» 2 и 4 лоскут «как инородное тело» ощущали 46,7 и 60 % опрошенных (табл. 7). Однако различия между группами не были значимыми ($p=0,084$, χ^2 Пирсона).

Восстановление чувствительности оценивалось следующими методами:

1. Исследование чувствительности с помощью монофиламента Семмес–Вайнштейна 10 г.
2. Оценка дискриминационной чувствительности (тест Вебера). Проводится при помощи штангенциркуля. Результаты были зарегистрированы с использованием трех следующих уровней: 5 мм или менее, от 5 до 10 мм и более 10 мм.
3. Восприятие и острой и тупой боли, стимулируемой иглой и тупым инструментом.
4. Восприятие температурной чувствительности при помощи специального прибора, имеющего холодный и теплый концы.

Все сенсорные тесты проводились в теплом помещении, при этом на протяжении тестирования глаза пациента были закрыты. Исследование выполнялось на поверхности ранее перемещенного аутоотрансплантата.

При оценке тестов восстановления чувствительности получены значимые различия между группами (табл. 7). В группе 1 19 (67,9 %) испытуемых ощутило давление монофиламента Семмес–Вайнштейна, в группе 3 – 12 (63,2 %), тогда как в контрольных группах 2 и 4 «без иннервации» показатели были ниже и ощущения присутствовали у 40 и 25 % пациентов соответственно. При сравнении групп 1 и 4 выявлены значимые различия ($p=0,02$, χ^2 Пирсона).

При оценке дискриминационной чувствительности лучший результат «менее 5 мм» получен в группе 1 – у 5 (17,9 %) пациентов, тогда как в других группах этот показатель отмечен лишь у

Таблица 7/Table 7

Оценка восстановления чувствительности в зависимости от типа лоскута в отдаленном периоде
Sensitivity recovery evaluation depending on the type of flap in the long-term period

Параметр/parameter	Группа 1/ Group 1 (n=28)	Группа 2/ Group 2 (n=15)	Группа 3/ Group 3 (n=19)	Группа 4/ Group 4 (n=20)	Р (χ^2 Пирсона)
Ощущаете ли вы лоскут во рту как «инородное тело»?/Do you feel the flap in your mouth like a «foreign body»?					
Нет/No	20 (71,4 %)	8 (53,3 %)	14 (73,7 %)	8 (40,0 %)	0,084
Да/Yes	8 (28,6 %)	7 (46,7 %)	5 (26,3 %)	12 (60,0 %)	
Тест Семмес–Вайнштейна, 10 г/Semmes–Weinstein test, 10g					
Да/Yes	19 (67,9 %)	6 (40,0 %)	12 (63,2 %)	5 (25,0 %)	0,015*
Нет/No	9 (32,1 %)	9 (60,0 %)	7 (36,8 %)	15 (75,0 %)	
Тест Вебера, мм/Weber test, mm					
<5	5 (17,9 %)	1 (6,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,003*
5–10	10 (35,7 %)	1 (6,7 %)	7 (36,8 %)	1 (5,0 %)	
>10	13 (46,4 %)	13 (86,7 %)	12 (63,2 %)	19 (95,0 %)	
Восприятие острой и тупой боли/Acute and dull pain perception					
Да/Yes	21 (75,0 %)	7 (46,7 %)	15 (78,9 %)	7 (35,0 %)	0,008*
Нет/No	7 (25,0 %)	8 (53,3 %)	4 (21,1 %)	13 (65,0 %)	
Восприятие горячего и холодного/Cold and hot perception					
Да/Yes	25 (89,3 %)	12 (80,0 %)	16 (84,2 %)	12 (60,0 %)	0,089
Нет/No	3 (10,7 %)	3 (20,0 %)	3 (15,8 %)	8 (40,0 %)	

Таблица 8/Table 8

Оценка нарушений со стороны донорской зоны и косметического результата в отдаленном периоде
Donor Site Morbidity and esthetic results evaluation in the long-term period

Параметр/Parameter	Группа 1/ Group 1 (n=28)	Группа 2/ Group 2 (n=15)	Группа 3/ Group 3 (n=19)	Группа 4/ Group 4 (n=20)	р (χ^2 Пирсона)
Донорская область/Donor Site					
Норма, без ограничений функций/ Normal, no function restrictions	25 (89,3 %)	13 (86,7 %)	9 (47,4 %)	12 (60,0 %)	0,005*
Дискомфорт, боли, ограничение функций/ Discomfort, pain, functional limitation	3 (10,7 %)	2 (13,3 %)	10 (52,6 %)	8 (40,0 %)	
Косметический результат/Esthetic results					
Неудовлетворительный, наличие выраженных деформаций, дефектов тканей/ Unsatisfactory, the presence of pronounced deformations and tissue defects	1 (3,6 %)	3 (20,0 %)	1 (5,3 %)	11 (55,0 %)	<0,001*
Удовлетворительный, незначительная деформация/ Acceptable, slight deformation	11 (39,3 %)	8 (53,3 %)	14 (73,7 %)	7 (35,0 %)	
Хороший, нет значимых деформаций/ Good, no significant deformations	16 (57,1 %)	4 (26,7 %)	4 (21,1 %)	2 (10,0 %)	

1 человека в группе 2 (табл. 7). В контрольной группе 4 у большинства пациентов (n=19, 95 %) тест Вебера определялся при расстоянии между иглами штангенциркуля «более 10 мм» либо не определялся вовсе. При сравнении групп 1 и 4 выявлены значимые различия ($p=0,012$, χ^2 Пирсона). При оценке восприятия острой и тупой боли в группах 1 и 3 – 21 (75 %) и 15 (78,9 %) пациентов могли различить острую и тупую боль при механическом воздействии на поверхность лоскута, тогда как в контрольных группах 2 и 4 у большей части больных ощущения боли отсутствовали (табл. 7). При сравнении групп 1 и 4 выявлены значимые различия ($p=0,034$, χ^2 Пирсона). Восприятие хо-

лодного и горячего не имело значимых различий между группами ($p=0,089$, χ^2 Пирсона).

В зарубежной литературе при сравнении методов реконструкции наибольшую популярность приобрела оценка нарушений со стороны донорской области и удовлетворенность косметическими результатами, поэтому эти показатели также были включены в опросник (табл. 8). Оценка донорской зоны проводилась по двум параметрам: «норма, без ограничений функций» либо «дискомфорт, боли, ограничение функций». Установлено, что при свободной микрохирургической трансплантации функциональные ограничения со стороны донорской зоны определяются в меньшей степени.

В группах 1 и 2 не испытывали каких-либо ограничений 25 (89,3 %) и 13 (86,7 %) респондентов, тогда как в группах 3 и 4 с перемещенными лоскутами на мышечно-сосудистой ножке дискомфорт со стороны донорской зоны испытывали 10 (52,6 %) и 8 (40 %) опрошенных. При сравнении групп 1 и 4 выявлены значимые различия ($p=0,01$, χ^2 Пирсона).

Данные показатели коррелируют с оценкой косметических результатов лечения. Косметический результат оценивался как «хороший, нет значимых деформаций», «удовлетворительный, незначительная деформация» либо «неудовлетворительный, наличие выраженных деформаций, дефектов тканей». Наибольшее количество неудовлетворительных результатов получено в контрольной группе 4 – 11 (55 %), тогда как наилучший результат, оцениваемый как «хороший, нет значимых деформаций», был достигнут в основной группе 1 – 16 (57,1 %). Различия между группами 1 и 4 статистически значимы ($p=0,01$, χ^2 Пирсона).

Обсуждение

За последнее десятилетие благодаря ранней диагностике и передовым методам лечения удалось достигнуть роста показателя выживаемости пациентов со злокачественными образованиями полости рта и ротоглотки [7]. Данная тенденция прослеживается в нашем исследовании – 40 (30,1 %) пациентов из 133 имеют безрецидивную выживаемость более 5 лет.

Однако лечение рака полости рта может вызвать серьезные функциональные и косметические нарушения, которые могут быть связаны с воздействием самой опухоли или являться результатами лечения. К ним относятся изменение либо утрата функций речи и глотания, обезображивание лица, нарушение чувствительности, хроническая боль, зависимость от трахеостомии, мукозит, ксеростомия, нарушение целостности структур полости рта и фиброз вследствие лучевой терапии [8]. Некоторые из этих нарушений могут проявляться до начала терапии, усиливаться во время лечения, а некоторые могут сохраняться и прогрессировать в течение многих лет [5]. Все эти факторы приводят к ухудшению психического здоровья и социальной адаптации пациента. В течение последних 20 лет предприняты значительные усилия по включению показателей качества жизни в ведение этих пациентов, поскольку эти показатели многомерны, чувствительны к изменениям в ходе лечения и отражают точку зрения пациента [9]. В настоящее время КЖ является одной из важнейших конечных точек при оценке результатов лечения онкологических больных, применение стандартизированных международных опросников позволяет сравнивать эффективность различных методов на мировом уровне [10, 11].

За последние 30 лет разработано множество методов реконструкции полости рта – от пласти-

ческого закрытия дефектов местными тканями до свободной микрохирургической реконструкции с использованием реиннервации [3]. Д.Е. Кулбакин и соавт., проанализировав результаты 120 реконструктивных операций у больных с местнораспространенным раком головы и шеи, отмечают, что одномоментные реконструкции после радикальной операции улучшают выживаемость и КЖ, способствуют быстрой реабилитации пациентов и повышению их социального статуса [12].

Выбор метода реконструкции зависит от характера и прогноза опухоли, обширности дефекта, сопутствующих заболеваний и опыта хирурга. Ранее предпочтение отдавалось перемещенным лоскутам, например таким, как лоскут большой грудной мышцы. В настоящее время «золотым стандартом» при реконструкции после радикальных операций при раке головы и шеи является применение свободных микрохирургических аутоотрансплантатов [13]. Наибольшей популярностью пользуются лучевой лоскут, для замещения небольших дефектов, и лоскут передне-боковой поверхности бедра, при более массивных дефектах, оба лоскута имеют длинную сосудистую ножку, средний диаметр сосудов и возможность включения нервов в состав перемещаемых тканей [14]. М.М. Hanasono et al. при анализе результатов лечения 484 пациентов, перенесших резекцию по поводу рака полости рта Т3 и Т4-стадии, продемонстрировали значительное улучшение разборчивости речи у пациентов, которым выполнялась реконструкция свободными аутоотрансплантатами, в сравнении с группой больных, которым либо выполнялась реконструкция перемещенными лоскутами, либо не выполнялась вовсе [15]. Однако микрохирургические реконструкции не лишены потенциальных осложнений, требуют специальных хирургических навыков и часто являются длительными процедурами [16].

Несмотря на то, что микрохирургические операции являются технически более сложными и сопряжены с рисками тромбоза или перегиба сосудистой ножки с последующим отторжением трансплантата, в литературе описаны примеры развития большего количества осложнений при использовании перемещенных лоскутов. Частота осложнений выше при реконструкции лоскутом большой грудной мышцы, нежели в группе, где применялись свободные лоскуты (57 vs 21 %, $p<0,001$), кроме того, длительность госпитализации была также больше у больных с перемещенными лоскутами [17]. При оценке результатов настоящего исследования при сравнении групп не выявлено достоверных различий по количеству осложнений и длительности пребывания больных в стационаре.

В нашем исследовании представлены 4 группы пациентов, которым выполнялись реконструкции как свободными, так и перемещенными лоскутами, однако акцент сделан именно на преимуществе использования лоскутов с восстановлением ин-

нервации путем как сохранения нерва в составе сосудистой ножки при перемещенном варианте, так и выполнения нейрорафии при использовании свободных лоскутов. В литературе вопрос влияния восстановления чувствительности в лоскуте на его функциональность остается спорным. Так, O.J. Manrique et al., проведя систематический обзор 1467 статей, из которых было проанализировано 22 публикации по результатам реконструкции субтотальных и тотальных дефектов языка, пришли к выводу, что использование реиннервации лоскутов позволяет ускорить восстановление чувствительности, сохранить первоначальный тонус и большую часть объема перемещенных мышечных тканей, но не оказывает значительного влияния на восстановление функций речи и глотания [18]. Аналогичные данные получены и в представленном исследовании: в процентном соотношении в группах 1 и 3 «с иннервацией» достигнуты лучшие результаты при оценке по шкалам речи и глотания по сравнению с группами 2 и 4 «без иннервации», но результаты не имели значимых различий. Однако восстановление иннервации повлияло на улучшение КЖ. Так, по сумме баллов опросника H&N43 группа 1 имела достоверно лучшие результаты. По нашим данным и мнению многих авторов, иннервация лоскутов должна априори влиять на удовлетворенность пациентов результатами лечения. Интересным является наблюдение Р. Ёи, в котором сравнивалось 2 группы пациентов с реконструкцией языка лоскутом передне-боковой поверхности бедра с реиннервацией и без. Все пациенты, которым пересажены реиннервированные лоскуты, через год после операции выразили удовольствие от восстановления чувствительности после длительного периода ощущения «онемевшего, одревеневшего куска мяса во рту» [19]. Вдохновившись этим наблюдением, и мы включили в свое исследование вопрос «Ощущаете ли вы лоскут во рту как «инородное тело?» и получили интересные результаты: восстановление чувствительности как при нейрорафии в группе 1, так и при перемещении нерва без пересечения в группе 3 действительно позволяет пациенту не ощущать ткани во рту как «чужеродные» и улучшает удовлетворенность лечением. Субъективные тесты оценки чувствительности также подтверждают, что восстановление чувствительности в группах «с иннервацией» достоверно лучше (табл. 1). Отсутствие значимых результатов при сравнении восприятия холодного и горячего может быть связано с тем, что относительно широкое основание инструмента для оценки температурного восприятия могло прилегать к окружающим тканям. Более точно убедиться в том, что иннервация в свободных лоскутах восстанавливается после нейрорафии, позволяют нейрофизиологические исследования. E. Galie et al. оценивали восстановление иннервации нескольких лоскутов широкой мышцы бедра

при реконструкции языка путем стимуляции зоны неврального анастомоза, регистрации латентности и проводимости сигнала, суммарного потенциала действия. При первом исследовании отмечался положительный потенциал действия, характерный для повреждения нерва, с течением времени при последующих тестах показатель потенциала действия увеличивался и период латентности сокращался [20]. Таким образом, невротизация лоскутов улучшает восстановление иннервации в перемещаемых тканях, что подтверждается субъективными и объективными методами, а улучшение удовлетворенности пациентов подтверждается результатами опроса.

При анализе КЖ нами выявлены преимущества в пользу использования иннервированных лоскутов по таким шкалам, как речь, удовлетворенность собственной внешностью, питание в общественных местах и проблемы контакта в обществе. По нашему мнению, данные показатели оказывают наиболее значимое влияние на социализацию пациентов после лечения. Пациенты, перенесшие операции по поводу злокачественных образований полости рта, могут бояться питаться в общественных местах из-за слюнотечения, неполного смыкания губ и отсутствия контроля над ротовой полостью. В результате они могут избегать ситуаций, предполагающих прием пищи в общественном месте [21]. Безусловно, такие значимые функциональные нарушения зависят не только от способа реконструкции, но и, в первую очередь, от объема резецируемых тканей. При оценке показателя «Питание в общественных местах» нами получены относительно лучшие баллы в группах 1, 2 и 3, что закономерно, так как в контрольной группе 4 с реконструкцией перемещенными лоскутами без иннервации чаще выполнялись обширные резекции в качестве операций «спасения». Однако баллы по данному критерию можно значительно улучшить при надлежащей реабилитации. Специалист может научить пациента лучше справляться с приемом пищи в общественных местах, обучив его различным позам (поворот головы или подбородка), маневрам (задержка дыхания перед глотанием), модификации диеты (прием густых жидкостей) или упражнениям для языка (втягивание языка) [5]. Для улучшения КЖ у данной категории пациентов существует необходимость не только в функциональной, но и в эстетической, психологической и социальной реабилитации, для того чтобы помочь пациенту избавиться от негативных последствий лечения [22]. J.A. Valdez et al. отмечают, что пациенты с раком полости рта часто испытывают прогрессирующие страхи, такие как боязнь неизвестности, тревога смерти, страх одиночества, прогрессирования заболевания и потери идентичности [5]. Нами также получены высокие баллы при оценке «Страха прогрессирования заболевания» во всех исследуемых группах.

Не вызывает сомнения, что пациенты, имеющие поддержку близких на протяжении лечения, обладающие высокой мотивацией на выздоровление, регулярно наблюдающиеся у специалистов, имеют более высокие показатели КЖ.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями полости рта

ставит задачу улучшения методик реконструктивных операций. По-прежнему существует неудовлетворенность пациентов результатами реконструкции органов полости рта. Основные причины – недостаточная функциональность вследствие уменьшения объема полости рта и отсутствие чувствительной иннервации. Применение функциональных лоскутов позволяет улучшить качество жизни и реабилитацию данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davudov M.M., Harirchi I., Arabkheradmand A., Garajei A., Mirzajani Z., Amiraliyev K., Rustamli N., Zebardast J., Montazeri A. Quality of life in patients with oral cancer treated by different reconstruction methods as measured by the EORTC QLQ-H&N43. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(9): 67–74. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.06.027.
2. Rathod S., Livergant J., Klein J., Witterick I., Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol.* 2015; 51(10): 888–900. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.002.
3. Решетов И.В., Закирова А.А. Сравнительный анализ методов реконструкции органов головы и шеи аксилярными и свободными иннервированными лоскутами. Голова и шея. 2022; 10(1): 69–75. [Reshetov I.V., Zakirova A.A. Comparative analysis of oral cavity organ reconstruction methods with axial and free innervated flaps. *Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10(1): 69–75. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2022.10.1.69-75.
4. Li W., Yang Y., Xu Z., Liu F., Cheng Y., Xu L., Sun C. Assessment of quality of life of patients with oral cavity cancer who have had defects reconstructed with free anterolateral thigh perforator flaps. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(6): 497–501. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.09.005.
5. Valdez J.A., Brennan M.T. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent Clin North Am.* 2018; 62(1): 143–54. doi: 10.1016/j.cden.2017.09.001.
6. Чижевская С.Ю., Чойнзонзов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1(2): 15–22. [Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer in short- and long-term follow-up. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1(2): 15–22. (in Russian)].
7. Pingili S., Ahmed J., Sujir N., Shenoy N., Ongole R. Evaluation of Malnutrition and Quality of Life in Patients Treated for Oral and Oropharyngeal Cancer. *ScientificWorldJournal.* 2021; 9936715. doi: 10.1155/2021/9936715.
8. Meier J.K., Schuderer J.G., Zeman F., Klingelhöfner C., Hullmann M., Spanier G., Reichert T.E., Ettl T. Health-related quality of life: a retrospective study on local vs. microvascular reconstruction in patients with oral cancer. *BMC Oral Health.* 2019; 19(1): 62. doi: 10.1186/s12903-019-0760-2.
9. Spiegel J.L., Pilavakis Y., Weiss B.G., Canis M., Welz C. Quality of life in patients after reconstruction with the supraclavicular artery island flap (SCAIF) versus the radial free forearm flap (RFFF). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(8): 2311–8. doi: 10.1007/s00405-019-05478-6.
10. Bozec A., Demez P., Gal J., Chamorey E., Louis M.Y., Blanchard D., De Raucourt D., Merol J.C., Brenet E., Dassonville O., Poissonnet G., Santini J., Peyrade F., Benzezy K., Lesnik M., Berta E., Ransy P., Babin E. Long-term quality of life and psycho-social outcomes after oropharyngeal cancer surgery and radial forearm free-flap reconstruction: A GETTEC prospective multicentric study. *Surg Oncol.* 2018; 27(1): 23–30. doi: 10.1016/j.suronc.2017.11.005.
11. Wilson M.K., Collyar D., Chingos D.T., Friedlander M., Ho T.W., Karakasis K., Kaye S., Parmar M.K., Sydes M.R., Tannock I.F., Oza A.M. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 43–52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.
12. Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Garbukov E.U., Shtin V.I., Haykin N.M., Vasilev R.V. Modern principles of reconstructive surgery for advanced head and neck tumors. *AIP Conference Proceedings.* 2017; 1882(1). doi: 10.1063/1.5001618.
13. Roux M., Dassonville O., Ettaiche M., Poissonnet G., Sudaka A., Bozec A. Transoral-transcervical oropharyngectomy without mandibulectomy, associated to fasciocutaneous radial forearm free-flap reconstruction, for oropharyngeal cancer: Postoperative course, oncologic and functional results, and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134(2): 71–6. doi: 10.1016/j.anorl.2016.11.004.
14. Wang S., Yin S., Zhang Z.L., Su X., Xu Z.F. Quality of Life After Oral Cancer Resection and Free Flap Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77(8): 1724–32. doi: 10.1016/j.joms.2019.02.029.
15. Hanasono M.M., Friel M.T., Klem C., Hsu P.W., Robb G.L., Weber R.S., Roberts D.B., Chang D.W. Impact of reconstructive microsurgery in patients with advanced oral cavity cancers. *Head Neck.* 2009; 31(10): 1289–96. doi: 10.1002/hed.21100.
16. Hsing C.Y., Wong Y.K., Wang C.P., Wang C.C., Jiang R.S., Chen F.J., Liu S.A. Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cavity cancer patients—a quality of life analysis. *Oral Oncol.* 2011; 47(6): 522–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.024.
17. Chepeha D. B., Annich G., Pynnonen M. A., Beck J., Wolf G. T., Teknos T. N., Bradford C. R., Carroll W. R., Esclamado, R. M. Pectoralis major myocutaneous flap vs revascularized free tissue transfer: complications, gastrostomy tube dependence, and hospitalization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(2): 181–6. doi: 10.1001/archotol.130.2.181.
18. Manrique O.J., Leland H.A., Langevin C.J., Wong A., Carey J.N., Ciudad P., Chen H.C., Patel K.M. Optimizing Outcomes following Total and Subtotal Tongue Reconstruction: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *J Reconstr Microsurg.* 2017; 33(2): 103–11. doi: 10.1055/s-0036-1593772.
19. Yu P. Reinnervated anterolateral thigh flap for tongue reconstruction. *Head Neck.* 2004; 26(12): 1038–44. doi: 10.1002/hed.20106.
20. Galliè E., Villani V., Ferrel F., Pace A., Pellini R. Vastus lateralis myofascial free flap for tongue reconstruction and hypoglossal-femoral anastomosis: neurophysiological study. *Neurol Sci.* 2019; 40(3): 553–9. doi: 10.1007/s10072-018-3687-5.
21. Warshavsky A., Fliss D.M., Frenkel G., Kupersmidt A., Moav N., Rosen R., Sechter M., Shapira U., Abu-Ghanem S., Yehuda M., Zaretski A., Yanko-Arzi R., Reiser V., Horowitz G. Quality of life after mandibulectomy: the impact of the resected subsite. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 48(10): 1273–8. doi: 10.1016/j.ijom.2019.02.013.
22. Ниязов И.К., Сангинов Д.Р., Хусейнзода Х., Базаров Н.И. Влияние реконструктивно-восстановительных операций на качество жизни больных с местнораспространенным раком органов головы и шеи. Вестник Авиценны. 2021; 23(1): 46–52. [Niyazov I.K., Sanginov D.R., Khuseynzoda Z.Kh., Bazarov N.I. Influence of plastic and reconstructive surgery on the quality of life of patients with locally advanced head and neck cancer. *Avicenna Bulletin.* 2021; 23(1): 46–52. (in Russian)]. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-46-52.

Поступила/Received 01.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 03.05.2023

Принята к публикации/Accepted 24.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Закирова Альбина Азатовна, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; старший преподаватель кафедры онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, Россия). E-mail: dr.zakirovasurg@gmail.com. SPIN-код: 1272-2779. Author ID (Scopus): 57190803222. ORCID: 0000-0002-1117-9427.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Истратов Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5248-0477. Author ID (Scopus): 6503880798. ORCID: 0000-0003-0222-2910.

Сукорцева Наталья Сергеевна, врач-онколог онкологического отделения комбинированных методов лечения университетской клинической больницы № 1, ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1728-6019. Author ID (Scopus): 57204624050. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

ВКЛАД АВТОРОВ

Закирова Альбина Азатовна: сбор данных, анализ и систематизация экспериментальных данных, статистическая обработка, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи, написание итогового варианта статьи.

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Истратов Андрей Леонидович: анализ и систематизация экспериментальных данных, написание итогового варианта статьи.

Сукорцева Наталья Сергеевна: предоставление данных для статистической обработки материала, правка черновика статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Albina A. Zakirova, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Senior Lecturer at the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education under FSCC of FMBA of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57190803222. ORCID: 0000-0002-1117-9427.

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology named after Professor L.L. Levshin, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy, Academy of Postgraduate Education under FSCC of FMBA of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Andrey L. Istranov, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6503880798. ORCID: 0000-0003-0222-2910.

Natalya S. Sukortseva, MD, Oncologist of the Oncology Department of Combined Treatment Methods, University Clinical Hospital No. 1, Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57204624050. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Albina A. Zakirova: data collection, analysis and systematization of experimental data, statistical analysis, selection and analysis of literary sources, writing a draft article, writing the final version of the article.

Igor V. Reshetov: development of the concept of scientific work, writing a draft of the article, final approval of the published version of the article.

Andrey L. Istranov: analysis and systematization of experimental data, writing the final version of the article.

Natalya S. Sukortseva: presentation of data for statistical processing of the material, editing the draft of the article.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Дорошенко А.В., Кондакова И.В., Гарбуков Е.Ю., Середя Е.Е., Старцева Ж.А., Вострикова М.А., Иванова А.Г. Предикторы эффективности интраоперационной лучевой терапии в органосохраняющем лечении раннего рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-49-56

For citation: Alajchiev N.A., Usynin E.A., Doroshenko A.V., Kondakova I.V., Garbukov E.Yu., Sereda E.E., Startseva Zh.A., Vostrikova M.A., Ivanova A.G. Predictors of the efficacy of intraoperative radiotherapy in organ-preserving treatment of early breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-49-56

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Алайчиев¹, Е.А. Усынин¹, А.В. Дорошенко¹, И.В. Кондакова¹,
Е.Ю. Гарбуков¹, Е.Е. Середя¹, Ж.А. Старцева¹, М.А. Вострикова¹, А.Г. Иванова²

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com¹

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

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

Аннотация

Введение. Несмотря на совершенствование методов комбинированного лечения раннего рака молочной железы (РМЖ), частота локорегионарных рецидивов остается на уровне 7–15 %. В связи с этим поиск прогностических факторов течения заболевания остается актуальной задачей. **Цель исследования** – оценка взаимосвязи клинико-морфологических параметров с показателями 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, перенесших комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ). **Материал и методы.** В исследование включено 383 больных с морфологически верифицированным РМЖ стадий T1–3N0–1M0. Средний возраст пациенток 53 года (28–80 лет). В плане комбинированного лечения всем пациенткам выполнялись органосохраняющие операции с ИОЛТ на ложе удаленной опухоли в однократной дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту). В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия (ДГТ) на оставшуюся часть молочной железы. **Результаты.** За 10-летний период наблюдения отмечено 20 (5,2 %) локорегионарных рецидивов, из них 7 (35 %) развилось при первичной опухоли размером ≤2 см (T1), а большинство рецидивов – 13 (65 %) – диагностировано при исходной распространенности опухоли, соответствующей T2–3. Частота рецидивов у больных с люминальным А подтипом опухоли – 5 %, у пациенток с трижды негативным подтипом опухоли – 45 %. Безрецидивная 10-летняя выживаемость больных после комбинированного лечения с ИОЛТ составила 94,8 %. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между частотой рецидивов и такими клинико-морфологическими параметрами опухоли, как размер и молекулярный подтип опухоли, которые должны учитываться при планировании лечения у больных ранними формами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальные рецидивы, интраоперационная лучевая терапия.

PREDICTORS OF THE EFFICACY OF INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

N.A. Alaichiev¹, E.A. Usynin¹, A.V. Doroshenko¹, I.V. Kondakova¹,
E.Yu. Garbukov¹, E.E. Sereda¹, Zh.A. Startseva¹, M.A. Vostrikova¹, A.G. Ivanova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com¹
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Despite the improvement in combined modality treatment of early breast cancer (BC), the rate of locoregional recurrence remains in the range of 7–15 %. Therefore, the search for prognostic factors for BC is of great significance. **The aim of the study** was to estimate the relationship between clinical and morphological parameters and 10-year recurrence-free survival rate in BC patients after combined modality treatment including intraoperative radiotherapy (IOLT). **Material and Methods.** The study enrolled 383 patients with morphologically verified T1–3N0–1M0 stage breast cancer. The median age of the patients was 53 years (range: 28 to 80 years). All patients underwent breast-conserving surgery with IOLT delivered to the tumor bed at a single dose of 10 Gy (24.8 Gy according to the iso-effect). External beam radiation therapy (EBRT) to the conserved breast was given in the postoperative period. **Results.** Within the 10-year follow-up, 20 (5.2 %) locoregional recurrences occurred, of which 7 (35 %) developed with a primary tumor size of ≤ 2 cm (T1), and most recurrences – 13 (65 %) were detected with the primary tumor size corresponding to T2–3. In patients with luminal A subtype of BC and in patients with triple negative BC, the recurrence rates were 5 % and 45 %, respectively. The 10-year survival rate of patients after combined modality treatment with IOLT was 94.8 %. **Conclusion.** The results obtained indicate the relationship between the recurrence rate and clinical/morphological parameters of the tumor, such as tumor size and molecular subtype. These parameters should be taken into account when planning treatment in patients with early BC.

Key words: breast cancer, local recurrence, intraoperative radiotherapy.

Введение

Рак молочной железы продолжает лидировать в структуре онкологической заболеваемости женской репродуктивной системы как в мире, так и в России [1, 2]. В настоящее время в Российской Федерации в более чем 70 % случаев выявляется РМЖ I–II стадий [2]. Органосохраняющие операции (ОСО), безопасность и целесообразность которых подтверждены большим количеством клинических исследований, дополненные адъювантной лучевой терапией (АЛТ), являются основой в лечении ранних форм РМЖ [3–5]. Однако, несмотря на совершенствование методов комбинированного лечения раннего РМЖ, частота локорегионарных рецидивов остается на уровне 7–15 % [6]. Основная часть местных рецидивов возникает в области послеоперационного рубца, при этом менее 5 % случаев встречаются в других квадрантах [7, 8]. Это объясняется тем, что высокая плотность микроскопических фокусов располагается в пределах 3–4 см от опухоли [9, 10], что определяет необходимость усиленного локального воздействия на данную область. Тем временем возникший интерес к индексному квадранту инициировал серию клинических исследований, направленных на изучение возможностей ИОЛТ [11].

Интраоперационная лучевая терапия применяется как в монорежиме («single dose»), так и в качестве дополнительного прицельного облучения («boost»). К потенциальным преимуществам ИОЛТ можно отнести адресную доставку высокой однократной дозы, минимальное воздействие на окружающие ткани и возможность повторного облучения при прогрессировании заболевания. Также ИОЛТ предотвращает возможную репопуляцию остаточных опухолевых клеток между хирургическим вмешательством и АЛТ и тем самым способствует уменьшению количества местных рецидивов [12–14].

R. Orecchia et al. в 2021 г. опубликовали результаты исследования ELIOT фазы III (Electron Intra Operative Therapy), в котором для облучения ложа удаленной опухоли во время операции использовались высокоэнергетические электроны. В исследование были включены 1305 больных в возрасте старше 48 лет с размером опухоли $\leq 2,5$ см, получивших высокую однократную дозу 21 Гр, в контрольной группе проводилось традиционное фракционирование в дозе 50 Гр и «буст» 10 Гр суженным полем. В течение 15 лет местные рецидивы выявлены у 12,6 % больных в группе ИОЛТ и у 2,2 % при облучении всей молочной железы. Авторами

определены факторы, благоприятно влияющие на безрецидивную выживаемость: опухоль pT1 (<1,0 см), люминальный А подтип опухоли, низкая степень злокачественности (G1) и пролиферативная активность (Ki67) опухоли <14 % [15].

Обновленные данные TARGeted Intraoperative Radiotherapy – Alone (TARGIT-A), в которых достигнуто 95 % полных 5-летних наблюдений, стали объектом острых дискуссий. В исследовании приняли участие 2298 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы (T1–2 ≤3,5 см, N0–1) в возрасте более 45 лет. В основную группу включено 1140 пациенток, которым после ОСО проводилась ИОЛТ с использованием аппарата Intrabeam. Контрольная группа, включающая 1158 больных, получила стандартную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). За 5 лет было зарегистрировано 24 (2,11 %) местных рецидива в группе ИОЛТ и 11 (0,95 %) в группе ДЛТ ($p=0,0116$). Отмечено, что ИОЛТ можно использовать как альтернативу ДЛТ при низком риске прогрессирования [11, 16]. Принимая во внимание противоречивые мнения в отношении эффективности TARGIT-A, следует отметить, что ускоренное частичное облучение молочной железы с ИОЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами все еще не вошло в рутинную практику [17–19]. В исследовании Hypofractionated Whole Breast Irradiation (НЮВ) ИОЛТ электронным пучком применили у 1119 больных с ранним РМЖ (T1–2N0). Лечение включало в себя органосохраняющие операции, ИОЛТ в дозе 11,1 Гр и АЛТ в режиме гипофракционирования (40,5 Гр за 15 фракций). Комбинация фракционированного облучения и ИОЛТ привела к высоким показателям местного контроля – отсутствие рецидивов при медиане наблюдения 50 мес [20].

Таким образом, несмотря на накопленный клинический опыт по использованию ИОЛТ в комбинированном лечении раннего РМЖ, поиск критериев неблагоприятного прогноза течения заболевания остается актуальной задачей. В настоящее время продолжают работы с целью расширения контингента больных для самостоятельного использования ИОЛТ.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи клинико-морфологических параметров с показателями 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, перенесших комбинированное лечение с применением ИОЛТ.

Материал и методы

В исследование включено 383 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ стадий T1–3N0–1M0, проходивших лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ за период 2005–2015 гг. Средний возраст пациенток 53 года (28–80 лет). Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 120 мес. Работа проведена с разрешения этического комитета НИИ онкологии

Томского НИМЦ в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Всеми пациентками дано информированное согласие на проведение исследования.

При оценке распространенности первичной опухоли РМЖ были получены следующие данные: T1a регистрировался у 1 (0,3 %) пациентки, T1b – у 16 (4,2 %), T1c – у 173 (45,1 %), T2 – у 192 (50,1 %), T3 – у 1 (0,3 %) больной. По данным гистологического исследования поражение регионарных лимфатических узлов N1 выявлено у 93 (24,3 %) пациенток. Степень злокачественности определена как G1 в 40 (10,4 %), G2 – в 220 (57,4 %), G3 – в 28 (7,3 %), Gx – в 95 (24,9 %) случаях. В соответствии с ИГХ-статусом больные распределились следующим образом: люминальный А подтип выявлен в 146 (38,1 %) случаях, люминальный В – в 115 (30,0 %), люминальный Her2-позитивный – в 29 (7,6 %), трижды негативный подтип (ТНР) – в 93 (24,3 %) случаях (табл. 1).

В рамках комбинированного лечения всем пациенткам были выполнены ОСО с ИОЛТ, которая проводилась при помощи малогабаритного бетатрона МИБ-6Э, производящего пучок электронов с энергией 6 МэВ, установленного в операционном блоке. Для облучения использовались коллиматоры разной конфигурации (круглый – 3,5 см, овальный прямой и овальный скошенный – размерами 4×7; 7×9 см), которые подбирались с учетом размеров операционной раны. Во всех случаях однократная доза ИОЛТ на ложе удаленной опухоли составила 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту).

В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия на оставшуюся часть молочной железы. Режим фракционирования был стандартным: разовая очаговая доза 1,8–2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 50–55 Гр в течение 5–6 нед. Курсовая доза смешанного облучения составляла 60 изогр. Гормональная и химиотерапия осуществлялась в рамках существующих рекомендаций в зависимости от биологического подтипа и распространенности опухолевого процесса.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft). При оценке взаимосвязи показателей 10-летней безрецидивной выживаемости с клинико-морфологическими параметрами был использован обобщенный критерий Гехана–Вилкоксона и анализ выживаемости с использованием критерия χ^2 для сравнения множественных групп. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана–Майера. При анализе выживаемости расчет проводился на десятый год после проведения операции с учетом выбывших из-под наблюдения больных и умерших от сопутствующих неонкологических заболеваний. Продолжительность жизни исчисляли в месяцах с момента проведенной ОСО до выявления рецидивов.

Таблица 1/Table 1

Общая характеристика больных
General characteristics of patients

Параметр/Parameters		Число больных/ Number of patients
Возраст/Age	<50 лет	144 (37,6 %)
	>50 лет	239 (62,4 %)
Распространенность опухолевого процесса/ Tumor extension	pT1a	1 (0,3 %)
	pT1b	16 (4,2 %)
	pT1c	173 (45,1 %)
	pT2	192 (50,1 %)
	pT3	1 (0,3 %)
	pN0	290 (75,7 %)
	pN1	93 (24,3 %)
	Инвазивная протоковая карцинома/Invasive ductal carcinoma	301 (78,6 %)
Гистологический тип/ Histological type	Инвазивная дольковая карцинома/Invasive lobular carcinoma	33 (8,6 %)
	Инвазивная дольково-протоковая карцинома/ Invasive ductal lobular carcinoma	5 (1,3 %)
	Другие формы/Other forms	44 (11,5 %)
Степень дифференцировки/ Grade of differentiation	G1	40 (10,4 %)
	G2	220 (57,4 %)
	G3	28 (7,3 %)
	Gx	95 (24,9 %)
	Люминальный А (Ki67<20 %)/Luminal A (Ki67<20 %)	146 (38,1 %)
ИГХ-подтипы опухоли/ IHC-subtypetumor	Люминальный В/Luminal B	115 (30,0 %)
	Люминальный В Her2/neu (+)/Luminal B Her2/neu (+)	29 (7,6 %)
	Трижды негативный/Triple-negative cancer	93 (24,3 %)
Неоадьювантная терапия/ Neoadjuvant therapy	Гормонотерапия/Hormone therapy	61 (15,9 %)
	Химиотерапия/Chemotherapy	116 (30,3 %)
Адьювантная терапия/ Adjuvant therapy	Гормонотерапия/Hormone therapy	253 (66,0 %)
	Химиотерапия/Chemotherapy	156 (40,2 %)

Примечание: ИГХ – иммуногистохимическое исследование.

Note: IHC – immunohistochemical examination.

Результаты

В течение периода наблюдения локорегионарные рецидивы были зарегистрированы у 20 больных, что составило 5,2 % от всего числа пациенток, участвующих в исследовании. Таким образом, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 94,8 %. Далее проводилось изучение сопряженности отдаленных результатов лечения с клинико-морфологическими параметрами РМЖ. Оценивались следующие критерии: размер опухоли, вовлеченность регионарных лимфоузлов, молекулярный подтип опухоли, гистологический тип, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной инвазии, опухолевых эмболов и лимфоидной инфильтрации (табл. 2).

Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости значимо отличались в зависимости от размера и молекулярного подтипа опухоли ($\chi^2=12,66$, $p=0,01$; и $\chi^2=8,81$, $p=0,03$ соответственно) (рис. 1, 2). Основная масса рецидивов зарегистрирована в первые 5 лет наблюдения, что составило 75 %. В зоне проведения ИОЛТ рецидивы возникли у 12 (60 %) пациенток. Кроме того, рецидивные опухоли

вне зоны ИОЛТ были диагностированы у 5 (25 %) больных в ткани молочной железы и у 3 (15 %) пациенток в аксиллярной зоне. Следует отметить, что 7 (35 %) рецидивов развились при I стадии и локализовались в зоне проведения ИОЛТ. Наиболее часто рецидивы регистрировались при первичный опухоли стадии T2–3 (13/65 %) ($p=0,01$), что свидетельствует об увеличении вероятности возникновения рецидива при выполнении ОСО с ИОЛТ у пациенток с большой распространенностью опухолевого процесса.

При анализе частоты возникновения рецидивов в зависимости от ИГХ подтипа опухоли было выявлено, что при люминальном подтипе А за 10-летний период наблюдения зарегистрирован 1 (5 %) рецидив, при люминальном В – 9 (45 %), при люминальном В с гиперэкспрессией белка Her2Neu – 1 (5 %), при ТНР – 9 (45 %) ($\chi^2=8,81$, $p=0,03$). Таким образом, показано, что принадлежность к люминальному В Her2(+) или трижды негативному подтипу РМЖ увеличивает вероятность реализации рецидива после ОСО в комбинации с ИОЛТ.

Таблица 2/Table 2

Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, которым было проведено органосохраняющее лечение с использованием ИОЛТ во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками

The 10-year recurrence-free survival rates in breast cancer patients who underwent organ-preserving treatment with IORT in relation to clinical and morphological characteristics

Фактор/Factor		Общее количество пациентов/количество прогрессирований/ Total number of patients/number of progressions	10-летняя безрецидивная выживаемость/ 10-year recurrence-free survival rate Кумулятивная доля выживших/ Cumulative survival rate	Gehan's-Wilcoxon Test/ χ^2 ; p
Размер опухоли (Т)/ Tumor size (T)	pT1a	1/1	0 %	$\chi^2=12,66$ p=0,01
	pT1b	16/2	87,5 %	
	pT1c	173/4	91,4 %	
	pT2	192/12	75,4 %	
	pT3	1/1	0 %	
Лимфатические узлы (N)/ Lymph nodes (N)	pN0	290/15	74,5 %	$\chi^2=3,71$ p=0,25
	pN1	93/4	92 %	
Гистологический тип/ Histological type	ИПР, ИДР, ИДПР/ IDC, ILC, ILDC	339/7	85,1 %	p=0,69
	Другие/Others	44/13	91,1 %	
	G1	40/0	100 %	
Степень дифференцировки/ Grade of differentiation	G2	220/13	81 %	$\chi^2=3,78$ p=0,24
	G3	28/2	91,5 %	
	Gx	95/4	69,6 %	
	Нет/No	343/15	89,4 %	
Мультицентричность/ Multicentricity	Да/Yes	40/4	45,2 %	p=0,12
	Нет/No	365/18	86 %	
Мультифокальность/ Multifocality	Да/Yes	18/1	93 %	p=0,32
	Нет/No	382/19	86,1 %	
Лимфоваскулярная инвазия/ Lymphovascular invasion	Да/Yes	1/0	100 %	p=0,74
	Нет/No	377/18	86,3 %	
Опухолевые эмболы/ Tumor emboli	Да/Yes	6/1	80 %	p=0,41
	Нет/No	357/17	85,7 %	
Лимфоидная инфильтрация/ Lymphoid infiltration	Да/Yes	364/2	88 %	p=0,54
	Нет/No	343/15	89,4 %	
ИГХ-подтип опухоли/ IHC-subtype tumor	Люминальный А/ Luminal A	146/1	98 %	$\chi^2=8,81$ p=0,03
	Люминальный В (HER-2(-))/ Luminal B (HER-2(-))	115/9	81,9 %	
	Люминальный В (HER-2(+))/ Luminal B (HER-2(+))	29/1	91,3 %	
	Трижды негативный/ Triple-negative cancer	93/9	75,8 %	
	Нет/No	343/15	89,4 %	

Примечание: ИПР – инвазивная протоковая карцинома; ИДР – инвазивная дольковая карцинома; ИДПР – инвазивная дольково-протоковая карцинома.

Note: IDC – invasive ductal carcinoma; ILC – invasive lobular carcinoma; ILDC – invasive ductal lobular carcinoma.

Обсуждение

Полученные результаты органосохраняющего лечения РМЖ с использованием ИОЛТ свидетельствуют о заметной разнице в показателях безрецидивной выживаемости в зависимости от размера первичной опухоли и молекулярного подтипа. Показано, что 7 из 20 диагностированных локорегионарных рецидивов возникли при РМЖ I стадии. Частота рецидивов при опухолях, соот-

ветствующих Т2 (n=12) и Т3 (n=1), согласуется с данными других исследований. В частности, по данным М. Leonardi et al. [21], одним из благоприятных факторов прогноза при ускоренном частичном облучении молочной железы является размер опухоли <2,0 см.

У больных с тройным негативным РМЖ кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 75,8 %, что, несомненно, свидетельствует о не-

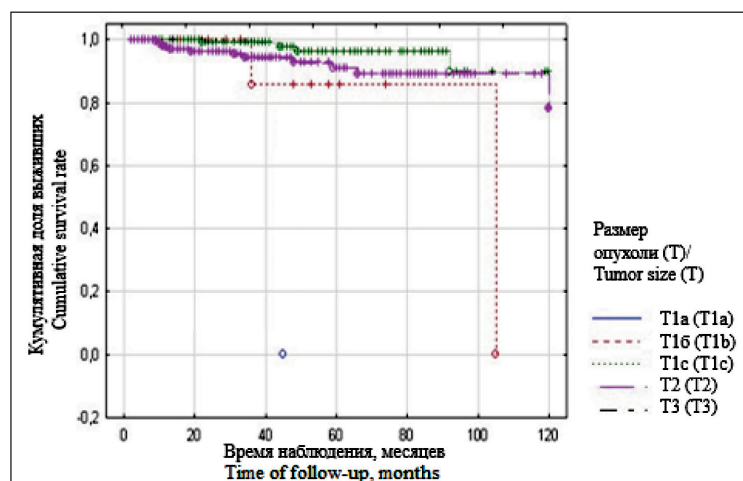


Рис. 1. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от размера опухоли
Fig. 1. 10-year recurrence-free survival rates according to tumor size

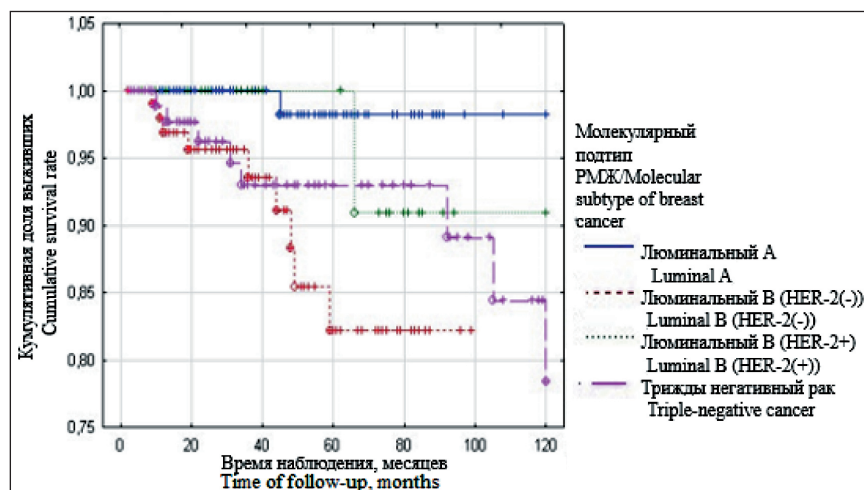


Рис. 2. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярного подтипа опухоли
Fig. 2. 10-year recurrence-free survival rates according to tumor molecular subtype

благоприятном прогнозе при данном гистологическом варианте опухоли по сравнению с другими подтипами. Это связано с тем, что высокая пролиферативная активность и отсутствие рецепторов в ТНР обуславливают резистентность к парциальному облучению и рассматриваются в качестве противопоказания к данному методу лечения [22, 23]. Напротив, кумулятивная доля больных без рецидива с люминальным А подтипом РМЖ составила 98 %, что соответствует результатам крупных рандомизированных исследований [11, 15].

Одним из основных преимуществ нашей работы является то, что она содержит данные о более долгосрочном наблюдении среди исследований, оценивающих эффективность комбинированных методов лечения РМЖ с использованием ИОЛТ. Безусловно, проведенный анализ содержит ряд нерешенных вопросов и ограничений. Одним из

них является невозможность дифференцировать истинные рецидивы из числа всех выявленных случаев полинеоплазии. Следует отметить, что высокая частота рецидивов в зоне проведения ИОЛТ требует дальнейших исследований.

Заключение

Изучение связи отдаленных результатов лечения с клинико-морфологическими параметрами РМЖ показало статистически значимые различия показателей 10-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от размера и молекулярного подтипа опухоли. Высокая безрецидивная выживаемость при люминальном А подтипе РМЖ свидетельствует о том, что для данного контингента больных предлагаемая методика лечения может рассматриваться в качестве метода выбора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М., 2021. 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The status of cancer care for the population of Russia in 2020. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
3. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087–106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.

5. de Boniface J., Szulkin R., Johansson A.L.V. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg.* 2021; 156(7): 628–37. doi: 10.1001/jamasurg.2021.1438.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
7. Faverly D.R., Hendriks J.H., Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer.* 2001; 91(4): 647–59. doi: 10.1002/1097-0142(20010215)91:4<647::aid-cncr1053>3.0.co;2-z.
8. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(22): 1723. doi: 10.1093/jnci/djr406.
9. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J.J., Hoogenraad W.J., Oei S.B., Wärlam-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(22): 3259–65. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
10. Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985; 56(5): 979–90. doi: 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::aid-cncr2820560502>3.0.co;2-n.
11. Vaidya J.S., Bulsara M., Saunders C., Flyger H., Tobias J.S., Corica T., Massarut S., Wenz F., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Le Blanc-Onfroy M., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McCready D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Baum M., Joseph D. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1123. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0249. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1123.
12. Sedlmayer F., Reitsamer R., Wenz F., Sperk E., Fussl C., Kaiser J., Ziegler L., Zehentmayr F., Deutschmann H., Kopp P., Fastner G. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 23. doi: 10.1186/s13014-016-0749-9.
13. Pilar A., Gupta M., Ghosh Laskar S., Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicalscience.* 2017; 11: 750. doi: 10.3332/ecancer.2017.750.
14. Fisher B., Anderson S.J. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(10): 1051; author reply 1052. doi: 10.1056/NEJMc076272.
15. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P., Galimberti V.E., Lazari R., Veronesi P., Jereczek-Fossa B.A., Cattani F., Sangalli C., Luini A., Caldarella P., Venturino M., Sances D., Zurrada S., Viale G., Leonardi M.C., Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 597–608. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
16. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Alvarado M., Bernstein M., Massarut S., Saunders C., Sperk E., Wenz F., Tobias J.S.; TARGIT-A investigators. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 187–8. doi: 10.1038/s41571-021-00471-7.
17. Sasieni P.D., Sawyer E.J. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer – insufficient evidence to change practice. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(12): 723–4. doi: 10.1038/s41571-020-00444-2.
18. Sasieni P.D., Sawyer E.J. Reply to ‘Intraoperative radiotherapy for breast cancer: powerful evidence to change practice’. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 188–9. doi: 10.1038/s41571-021-00472-6.
19. Piroth M.D., Strnad V., Krug D., Fastner G., Baumann R., Combs S.E., Duma M.N., Dunst J., Feyer P., Fietkau R., Haase W., Harms W., Hehr T., Sedlmayer F., Souchon R., Budach W. Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers. *Breast Care (Basel).* 2022; 17(1): 81–4. doi: 10.1159/000515386.
20. Fastner G., Reitsamer R., Gaisberger C., Hitzl W., Urbanski B., Murawa D., Matuschek C., Budach W., Ciabattini A., Reiland J., Molnar M., Vidali C., Schumacher C., Sedlmayer F., On Behalf Of The Hiob Trialist Group. Hypofractionated Whole Breast Irradiation and Boost-IOERT in Early Stage Breast Cancer (HIOP): First Clinical Results of a Prospective Multicenter Trial (NCT01343459). *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1396. doi: 10.3390/cancers14061396.
21. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G., Morra A., Lazzari R., Dell’Acqua V., Ferrari A., Rotmensz N., Sangalli C., Luini A., Veronesi U., Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol.* 2013; 106(1): 21–7. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.018.
22. Garrido-Castro A.C., Lin N.U., Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov.* 2019; 9(2): 176–98. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177.
23. Kulcenty K., Piotrowski I., Wróblewska J.P., Wasiewicz J., Suchocka A.W.M. The Composition of Surgical Wound Fluids from Breast Cancer Patients is Affected by Intraoperative Radiotherapy Treatment and Depends on the Molecular Subtype of Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2019; 12(1): 11. doi: 10.3390/cancers12010011.

Поступила/Received 05.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 29.03.2023

Принята к публикации/Accepted 12.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович, аспирант отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.

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

Дорошенко Артем Васильевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7874-7606.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149

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

Середа Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5079-8784.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310.

Вострикова Мария Александровна, ординатор отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Иванова Анастасия Григорьевна, студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Алайчиев Нурсултан Абдыжапарович: разработка концепции научной работы, написание статьи, обзор публикаций по теме.

Усынин Евгений Анатольевич: рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное и техническое редактирование.

Дорошенко Артем Васильевич: написание статьи, техническое редактирование.

Кондакова Ирина Викторовна: анализ научной работы, редактирование окончательного варианта статьи.

Гарбуков Евгений Юрьевич: сбор и обработка материала.

Середа Елена Евгеньевна: анализ научной работы, рецензирование, статистическая обработка.

Старцева Жанна Александровна: анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Вострикова Мария Александровна: анализ литературных данных.

Иванова Анастасия Григорьевна: сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Госзадания № 075-01184-22-04 для НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nursultan A. Alaichiev, MD, Postgraduate, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: alajcievnursultan4@gmail.com.

Evgeniy A. Usynin, MD, DSc, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Artem V. Doroshenko, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Irina V. Kondakova, MD, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Evgeniy Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Elena E. Sereda, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Zhanna A. Startseva, MD, Professor, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Mariya A. Vostrikova, MD, Resident, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia G. Ivanova, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Nursultan A. Alaichiev: study conception and design, writing of the manuscript, overview of the previously published works on a topic.

Evgeniy A. Usynin: manuscript review, critical revision for important intellectual content, scientific and technical editing.

Artem V. Doroshenko: writing of the manuscript, technical editing.

Irina V. Kondakova: study analysis, editing of the final version of the manuscript.

Evgeniy Yu. Garbukov: data collection and analysis.

Elena E. Sereda: study analysis, manuscript review, statistical analysis.

Zhanna A. Startseva: data analysis and interpretation, scientific editing.

Mariya A. Vostrikova: literature review, study analyses.

Anastasia G. Ivanova: data collection and analysis.

Funding

The work was carried out within the framework of the State Task № 075-01184-22-04 for the Research Institute of Oncology of Tomsk National Research Medical Center.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Талецкий А.В., Старцева Ж.А., Верхотурова В.В., Розанов В.В., Селихова Е.А. Осуществимость одновременного интегрированного буста для высокодозного лечения рака предстательной железы высокого риска. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 57–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-57-65
For citation: Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Taletsky A.V., Startseva Zh.A., Verkhoturova V.V., Rozanov V.V., Selikhova E.A. Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 57–65. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-57-65

FEASIBILITY OF SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST FOR HIGH-DOSE TREATMENT OF HIGH-RISK PROSTATE CANCER

E.S. Sukhikh^{1,2}, L.G. Sukhikh¹, A.V. Taletsky³, Zh.A. Startseva²,
V.V. Verkhoturova¹, V.V. Rozanov^{4,5}, E.A. Selikhova^{1,3}

Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia¹

30, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia²

Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia³

115, Lenina Ave., 634050, Tomsk, Russia³

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia⁴

1, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia⁴

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia⁵

7, Grina St., 117216, Moscow, Russia⁵

Abstract

Background. Radiation therapy for high-risk prostate cancer presents a challenge for cancer radiotherapists. The improvement of treatment outcomes is associated with radiation dose escalation and prophylactic irradiation of lymph nodes, therefore, the development of the new treatment schemes is needed. Simultaneous integrated boost technique based on the volumetric modulated arc therapy is the most efficient treatment option. **Material and Methods.** The anatomical data of 10 patients with high-risk prostate cancer was used for dosimetry-based treatment planning. Both simultaneous integrated boost and sequential boost technique were considered. The treatment planning goal was to deliver the equivalent dose of 96 Gy at 2 Gy per fraction ($EQD_2=96$ Gy) ($\alpha/\beta=1.5$ Gy) to the prostate, $EQD_2=62.5$ Gy to the seminal vesicles and $EQD_2=50$ Gy to lymph nodes avoiding damaging the organs at risk, mainly the bladder and rectum. The irradiation was based on volumetric modulated arc therapy with two partially coplanar arcs and two rotations at each arc. The obtained dose distributions were compared with respect to dose-volume histograms and equivalent uniform doses (EUD). **Results.** In the case of sequential boost, the minimal dose delivered to the prostate was equal to 95.9 ± 2.1 Gy, $EUD=104.9 \pm 1.7$ Gy. The dose delivered to 2 cm³ (D_{2cc}) bladder was 97.4 ± 2.0 Gy. Normal tissue complication probability (NTCP) was 1.64 %. The dose delivered to 2 cm³ (D_{2cc}) rectum was 103.4 ± 9.2 Gy and NTCP was 27.4 %. In the case of simultaneous integrated boost, the minimal dose delivered to the prostate was equal to 90.4 ± 2.3 Gy, $EUD=103.9 \pm 1.3$ Gy. The bladder dose was as high as $D_{2cc}=96.1 \pm 5.2$ Gy, $NTCP=0.176 \pm 0.132$ %, the rectum dose – $D_{2cc}=81.1 \pm 6.0$ Gy, $NTCP=2.34 \pm 1.92$ %. **Conclusion.** Volumetric modulated arc therapy along with simultaneous integrated boost have shown the feasibility of simultaneous irradiation of the prostate, seminal vesicles and lymph nodes up to the prescribed dose values without significant over irradiation of the organs at risk (OARs). Dose values in the tumor as high as $EUD=103.9 \pm 1.3$ Gy along with prophylactic irradiation of lymph nodes may result in higher tumor control probability value and should be considered for clinical trials.

Key words: prostate cancer, volumetric modulated arc therapy, hypofractionated radiotherapy, simultaneous integrated boost, high risk.

ОСУЩЕСТВИМОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ИНТЕГРИРОВАННОГО БУСТА ДЛЯ ВЫСОКОДОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Е.С. Сухих^{1,2}, Л.Г. Сухих¹, А.В. Талецкий³, Ж.А. Старцева²,
В.В. Верхотурова¹, В.В. Розанов^{4,5}, Е.А. Селихова^{1,3}

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
г. Томск, Россия¹

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

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

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

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия⁴
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1⁴

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений», г. Москва, Россия⁵
Россия, 117216, г. Москва, ул. Грина, 7⁵

Аннотация

Введение. Лучевая терапия рака предстательной железы высокого риска является важной проблемой клинической онкологии. Повышение эффективности лечения связано с увеличением подводимой дозы и профилактическим облучением лимфатических узлов, поэтому необходима разработка новых схем лечения. Одновременная интегрированная буст-методика на основе ротационной лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения является способом выполнения обоих условий. **Материал и методы.** Анатомические данные 10 пациентов с раком предстательной железы высокого риска были использованы для дозиметрического планирования лечения. Рассматривались как метод одновременного интегрированного буста, так и метод последовательного буста. Целью планирования было облучение предстательной железы до эквивалентной дозы $EQD_2=96$ Гр ($\alpha/\beta=1,5$ Гр), семенных пузырьков – до $EQD_2=62,5$ Гр и лимфатических узлов – до $EQD_2=50$ Гр без негативного влияния на органы риска, в основном на мочевой пузырь и прямую кишку. Облучение проводилось на основе ротационной лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения с двумя частично компланарными арками и двумя поворотами на арку. Полученные распределения дозы сравнивались с гистограммами «доза-объем» и эквивалентной равномерной дозы (EUD). **Результаты.** В случае последовательного буста минимальная доза в предстательной железе была равна $95,9 \pm 2,1$ Гр, $EUD=104,9 \pm 1,7$ Гр. Доза в мочевом пузыре в 2 см³ (D_{2cc}) составила $97,4 \pm 2,0$ Гр, вероятность осложнений со стороны нормальной ткани – $NTCP=1,64$ %. Доза в прямой кишке составила $D_{2cc}=103,4 \pm 9,2$ Гр, $NTCP=27,4$ %. В случае одновременного интегрированного усиления минимальная доза в простате была равна $90,4 \pm 2,3$ Гр, $EUD=103,9 \pm 1,3$ Гр. Доза в мочевом пузыре составила $D_{2cc}=96,1 \pm 5,2$ Гр, $NTCP=0,176 \pm 0,132$ %, в прямой кишке – $D_{2cc}=81,1 \pm 6,0$ Гр, $NTCP=2,34 \pm 1,92$ %. **Заключение.** Ротационная лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения с одновременным интегрированным бустом показала возможность одновременного облучения предстательной железы, семенных пузырьков и лимфатических узлов до предписанных значений дозы без значительного переоблучения органов риска. Значения дозы в опухоли, такие как $EUD=103,9 \pm 1,3$ Гр, наряду с профилактическим облучением лимфатических узлов, могут привести к более высокому значению вероятности контроля опухоли и должны быть рассмотрены для клинических испытаний.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ротационная лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения, гипофракционированная лучевая терапия, одновременный интегрированный буст, высокий риск.

Introduction

The new millennium is notable for significant achievements in the care of cancer patients. The active introduction of modern diagnostic methods into clinical practice, mainly in screening programs, makes it

feasible to identify diseases at an early stage. It fully applies to prostate carcinoma [1].

According to P.A. Herzen Moscow Research Institute Institute's cancer registry data, 45,763 new cases of prostate cancer were diagnosed, and 13,205

Table 1/Таблица 1

Average volumes, standard deviations (S.D.) and confidence intervals (CI) at $p=0.95$ of the delineated structures (contours)

Средние объемы, стандартные отклонения (S.D.) и доверительные интервалы (CI) при $p=0,95$ очерченных структур (контуры)

Structure/Структура	Average/Среднее $\pm$ S.D., cm^3	CI, cm^3
CTV_{pr}	44.5 ± 20.0	[30.1–59.0]
PTV_{pr}	146.0 ± 57.0	[106.0–187.0]
CTV_{sv}	8.1 ± 1.4	[6.9–9.3]
PTV_{sv}	210.0 ± 115.0	[128.0–293.0]
CTV_{ln}	504.0 ± 156.0	[392.0–615.0]
PTV_{ln}	1413.0 ± 263.0	[1225.0–1600.0]
Bladder/Мочевой пузырь	235.0 ± 92.0	[169.0–301.0]
Rectum/Прямая кишка	75.0 ± 20.3	[61.0–90.0]

deaths from prostate cancer were registered in Russia in 2019 [2]. The annual prostate cancer mortality rate increases by about 0.63 %. Significant number of deaths is caused by the high-risk prostate that challenges development of new treatment schemes.

External beam radiotherapy (EBRT) is widely used for the prostate cancer treatment. According to the Russian standards, a common treatment scheme prescribes the delivery of total doses in the range of 70–80 Gy with doses per fraction equal to 1.8–2 Gy. Different clinical trials demonstrated that dose increase is the key point to effective treatment. Prostate cancer is characterized by the low α/β ratio equal to 1.5 Gy as stated in Refs. [3, 4]. Further, the α/β ratios of the nearest organs at risk (OARs) are equal to $\alpha/\beta_{blad}=3$ Gy for the bladder and $\alpha/\beta_{rec}=3.9$ Gy for the rectum. This fact has become the key point to start the worldwide development and implementation of hypofractionated treatment schemes. For the last 15 years, the stereotactic body radiation therapy (SBRT) of prostate cancer has been thoroughly investigated because of the possibility to deliver a full treatment course in 4–6 fractions [4]. Several clinical trials were conducted using SBRT for high-risk prostate cancer patients who received 32–37 Gy in 4 or 5 fractions ($EQD_2=85$ –108 Gy), with the 5-year biochemical recurrence-free survival rates of 69–91 % [5].

SBRT for high-risk prostate cancer does not allow prophylactic whole-pelvis irradiation that is associated with increase in biochemical recurrence-free survival rates [6]. Sequential boost (SEQ) and simultaneous integrated boost (SIB) are two possible ways to increase dose delivered to the prostate and pelvic lymph nodes. The goal of this study was to compare SEQ and SIB schemes for high-risk prostate cancer treatment in order to increase total dose up to $EQD_2=96$ Gy.

Material and Methods

The anatomical data of 10 patients with high-risk prostate cancer (T2cN0M0–T4N0M0 stage) were selected for this study (PSA nadir of 14.4–30.0 ng/ml and Gleason score in the range from 8 to 10). The patients'

tomographic data were obtained using a Toshiba Aquilion LB computer tomograph (CT) with 3 mm slice thickness. Before the CT scanning of an abdominal-pelvic region, the patients were immobilized in the treatment supine position using the Combifix frame [7]. The internal organs were fixed following the recommendations in Ref. [8]. The bladder was filled by drinking a fixed amount of water.

The same clinician delineated three clinical target volumes (CTV) for each patient, namely, the prostate (CTV_{pr}), seminal vesicles (CTV_{sv}) and lymph nodes (CTV_{ln}). The planning target volumes (PTVs) included CTVs and small margin (7 mm for CTV_{pr} and CTV_{sv} , and 10 mm for CTV_{ln}). The following radiobiological ratios were assumed: $(\alpha/\beta)_{pr}=1.5$ Gy, $(\alpha/\beta)_{sv}=10$ Gy, $(\alpha/\beta)_{ln}=10$ Gy for the prostate, seminal vesicles and lymph nodes, respectively.

The OARs included the rectum, bladder and femoral heads. Table 1 presents the average volumes, standard deviations and confidence intervals ($p=0.95$) of the delineated structures (contours) (Table 1).

The following irradiation schemes were prescribed in order to deliver equivalent dose $EQD_2=96$ Gy to the prostate. In the case of SIB, the simultaneous delivery of 75 Gy to the prostate (PTV_{pr}), 62.5 Gy to seminal vesicles (PTV_{sv}) and 50 Gy to lymph nodes (PTV_{ln}) at 25 fractions was prescribed. In the case of SEQ, the three-stage delivery was planned: irradiation of all PTVs up to 50 Gy at 25 fractions, 12.5 Gy boost to PTV_{pr} and PTV_{sv} at 5 fractions and final 18.4 Gy boost to PTV_{pr} at 4 fractions. The prescription for CTV_{pr} was to deliver no less than 98 % of the prescribed physical dose to 98 % of the contour volume. For other CTVs and PTVs the limitation was equal to 95 % of physical dose to 95 % of volume.

All treatment plans were simulated using the Monaco treatment planning system (TPS) v5.51 (Elekta Instrument AB, Stockholm) on the Elekta Synergy linac [9] with photon beam energy equal to 10 MV. A VMAT with two partially coplanar arcs and two rotations at each arc was used. The first arc rotated from 190 to 170 degrees clockwise with a collimator angle

equal to +45 degrees. The second arc rotated from 170 to 190 degrees counterclockwise with the collimator angle equal to -45 degrees. The plan isocenter was situated in the center of PTV_{in} structure. The grid spacing was equal to 3 mm. The beamlet width was equal to 3 mm. The statistical uncertainty per calculation based on the 'Monte Carlo Photon' algorithm was equal to 0.8 %. The minimal segment width was equal to 0.9 cm. The maximal number of control points per arc was equal to 150.

During the treatment planning in TPS, the combinations of dose-volume and biological cost functions were used for better target irradiation and OARs sparing. For all CTVs, PTV_{pr} and PTV_{sv} the 'Target EUD' function was combined with 'Quadratic Overdose' in order to keep maximal value of physical doses within 110 % of the prescribed dose values. The function 'Target Penalty' was added for the PTV_{in} to spare OARs. The biological functions 'Serial' and 'Parallel' as well as their combination were used for the OARs allowing simultaneous limitation of the maximal dose in the OAR and minimisation of normal tissue complication probability (NTCP).

The obtained treatment plans were compared with respect to EQD_2 dose-volume histograms (DVH), equivalent uniform dose (EUD) and NTCP. EUD and NTCP were calculated using the Niemierko approach [10, 11]:

$$EUD = \left(\sum_i V_i \left(D_i \frac{\alpha/\beta + D_i/n_f}{\alpha/\beta + 2} \right)^a \right)^{-1/a}.$$

Here, V_i is the part of the target volume irradiated by a dose D_i ($\sum_i V_i = V$), a is the specific parameter equal to $a = -10$ for prostate cancer, n_f is the number of fractions. Differential DVHs for the CTVs and PTVs obtained during the Monaco treatment planning were used for the EUD calculation.

The NTCP can be calculated based on the EUD value as follows [10, 11]:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}},$$

where TD_{50} is the 50 % damage dose, i.e. $NTCP = EUD \equiv TD_{50} = 50\%$, γ_{50} is a parameter that depends on the steepness of the NTCP curve. During the whole-pelvic irradiation of prostate cancer, the rectum and bladder are irradiated to the highest doses if one does not take into account urethra that is naturally included in PTV_{pr} . The following parameter values were used for it: $\alpha/\beta^{rec}=3.9$ Gy, $TD_{50}^{rec}=80$ Gy, $\gamma_{50}^{rec}=4$ and $\alpha/\beta^{blad}=8.33$ [11–13]; $\alpha/\beta^{blad}=3$ Gy, $TD_{50}^{blad}=80$ Gy, $\gamma_{50}^{blad}=4$ and $\alpha/\beta^{blad}=2$ [12].

Results

During the dosimetric simulation in TPS both SIB and SEQ treatment plans and dose distributions were developed for anatomic data of each patient. Fig. 1

shows DVHs averaged over all ten patients for contours of CTV_{pr} (red curve), PTV_{pr} (blue curve), bladder (green curve) and rectum (brown curve). The dashed lines show the standard deviations. In Fig. 1 one can see that developed plans are close to each other with respect to irradiation of the tumour. The DVHs for the bladder and rectum have a larger standard deviation due to anatomical peculiarities of the patients.

Table 2 shows the averaged over all patients minimal EQD_2 dose in the CTVs and PTVs ($D_{@V}=100\%$) in the form of a mean value, standard deviation and confidence interval at confidence level of $p=95\%$. For the CTV_{pr} the maximum dose ($D_{@V}=2\%$) and EUD values are also presented in Table 2. In the case of SEQ both minimal and maximum doses are the sums of minimal and maximum doses obtained during each irradiation stage, respectively.

The dosimetric treatment planning results presented in Fig. 1 and in Table 2 demonstrate that developed treatment plans delivered dose to the targets very effectively. In the case of SIB, minimal EQD_2 isodose in CTV_{pr} contour amounted 94 %. In the case of SEQ, the result is even better and minimal isodose was as high as 100 %. Maximal EQD_2 dose in CTV_{pr} contour was almost equivalent for SIB and SEQ techniques and was within 115 % of the prescribed EQD_2 dose. At the same time, physical dose was within 110 % limit for all patients that absolutely corresponded to the prescription. Despite the minimal dose difference, the EUDs for SIB and SEQ were very close ($EUD_{SIB}=103.9 \pm 1.3$ Gy and $EUD_{SEQ}=104.9 \pm 1.7$ Gy) that allows to expect almost equivalent treatment efficiency according to Niemierko's tumor control probability (TCP) model [10, 11]. In the case of PTV_{pr} irradiation, minimal SIB EQD_2 dose delivered to 100 % of the contour volume amounted 80.3 % that coincides to physical dose 87.3 % assuming 25 fractions and $\alpha/\beta=1.5$ Gy. SEQ minimal dose was higher resulted in 89.3 %.

Table 3 presents the OARs irradiation limits according to RTOG recommendations and treatment planning results. Table 3 shows that the developed SIB plans were within RTOG limitations both for the bladder and the rectum. There were several patients with nominal over irradiation at dose levels $EQD_2=74$ Gy for the rectum and $EQD_2=79$ Gy for the bladder. In the case of SEQ, there was no way to calculate total dose-volume irradiation to compare with RTOG limitations. With respect to dose limitation in 2 cm³ of the contour volume, SIB technique demonstrated obtained dose value ≈ 6 Gy higher than the limit both for the rectum and the bladder. In the case of SEQ, dose in the bladder was approx. 7 Gy higher than D_{2cc} limit, while dose in the rectum significantly exceeded the limit. Table 3 also shows that NTCP values for the bladder irradiation were within 5 % for both SIB and SEQ as well as for the rectum in the case of SIB. In the case of SEQ, the rectum NTCP value was as high as $27.4 \pm 10.1\%$ that demonstrated significant probability of the OAR radiation damage.

Table 2/Таблица 2

EQD₂ dose coverage of the CTVs and PTVs averaged over all patientsПокрывание дозой EQD₂ CTVs и PTVs в среднем по всем пациентам

Contour/Контур	SIB, EQD ₂ Gy	SEQ, EQD ₂ Gy
CTV _{pr} , min dose/CTV _{pr} , мин. доза	90.4 ± 2.3 [88.8, 92.0]	95.9 ± 2.1 [94.4, 97.4]
CTV _{pr} , max dose/CTV _{pr} , макс. доза	110.6 ± 1.4 [109.6, 111.6]	110.5 ± 2.0 [109.0, 111.9]
CTV _{pr} , EUD	103.9 ± 1.3 [103.0, 104.8]	104.9 ± 1.7 [103.7, 106.1]
PTV _{pr} , min dose/ PTV _{pr} , мин. доза	77.1 ± 2.5 [75.3, 78.9]	85.8 ± 3.7 [83.2, 88.5]
CTV _{sv} , min dose/CTV _{sv} , мин. доза	64.9 ± 0.9 [64.3, 65.6]	74.2 ± 6.2 [69.7, 78.6]
PTV _{sv} , min dose/ PTV _{sv} , мин. доза	60.5 ± 2.5 [58.7, 62.2]	60.9 ± 4.1 [58.0, 63.9]
CTV _{ln} , min dose/CTV _{ln} , мин. доза	47.8 ± 0.9 [47.1, 48.4]	48.9 ± 1.0 [48.2, 49.6]
PTV _{ln} , min dose/ PTV _{ln} , мин. доза	44.7 ± 0.8 [44.1, 45.3]	45.0 ± 1.3 [44.1, 46.0]

Table 3/Таблица 3

OARs irradiation results

Результаты облучения критических органов

Parameter/ Параметр	Bladder/Мочевой пузырь			Rectum/Прямая кишка		
	Limitation/ Ограничение	SIB	SEQ	Limitation/ Ограничение	SIB	SEQ
EQD ₂ =59 Gy	—	—	—	V<50 %	23.8 ± 10.2 %	—
EQD ₂ =64 Gy	V<50 %	22.9 ± 4.8 %	—	V<35 %	19.4 ± 8.8 %	—
EQD ₂ =69 Gy	V<35 %	19.9 ± 4.2 %	—	V<25 %	14.9 ± 6.9 %	—
EQD ₂ =74 Gy	V<25 %	16.8 ± 3.7 %	—	V<15 %	10.7 ± 5.4 %	—
EQD ₂ =79 Gy	V<15 %	14.1 ± 3.2 %	—	—	—	—
D _{2cc} Gy	<90Gy	96.1 ± 5.2 Gy	97.4 ± 2.0 Gy	<75 Gy	81.1 ± 6.0 Gy	103.4 ± 9.2 Gy
NTCP %	<5 %	0.2 ± 0.1 %	1.6 ± 1.1 %	<5 %	2.3 ± 1.9 %	27.4 ± 10.1 %

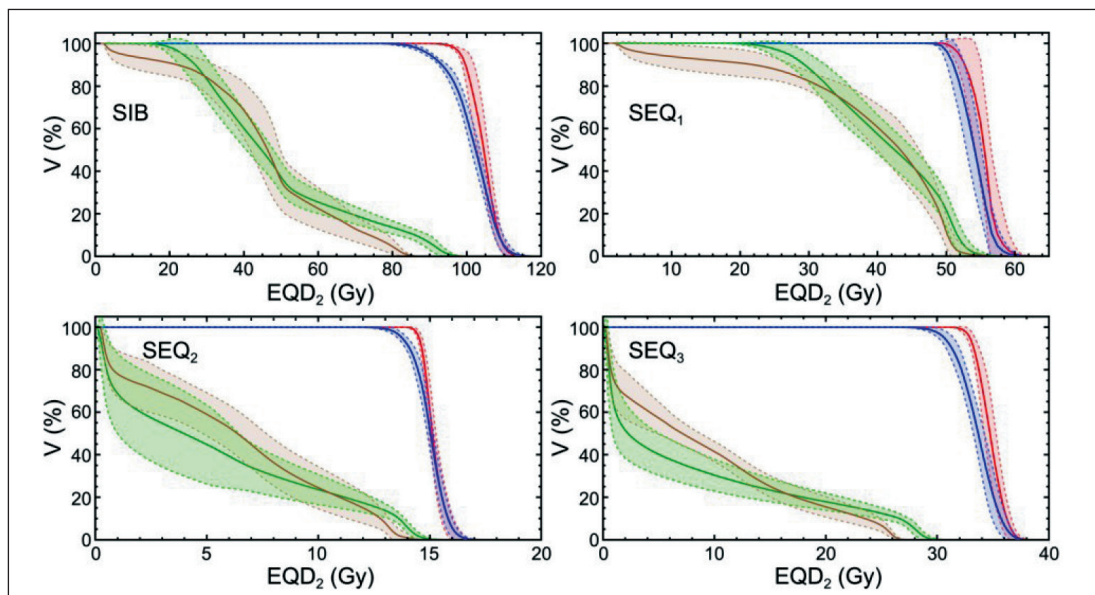
Note: D_{2cc} – Dose in 2 cm³ of the contour volume.Примечание: D_{2cc} – доза в 2 см³ объема контура.

Fig. 1. DVHs for developed SIB and SEQ plans. Solid curves show average values, dashed curves show standard deviations.

Red curve – CTV_{pr}, blue curve – PTV_{pr}, green curve – bladder, brown curve – rectum. The prescribed dose value was EQD₂=96 GyРис. 1. DVHs для разработанных планов SIB и SEQ. Сплошные кривые показывают средние значения, пунктирные кривые – стандартные отклонения. Красная кривая – CTV_{pr}; синяя кривая – PTV_{pr}; зеленая кривая – мочевой пузырь; коричневая кривая – прямая кишка. Предписанное значение дозы составило EQD₂=96 Гр

Discussion

Dosimetric comparison of SIB and SEQ treatment plans showed that both techniques allowed to deliver the high-value prescribed doses to all targets that included prostate, seminal vesicles and lymph nodes. In the case of SEQ, the minimal dose in the solid tumour CTV_{pr} and the dose in the PTV_{pr} were significantly higher than the doses delivered during SIB irradiation ($EQD_2^{SEQ}=95.9$ Gy vs $EQD_2^{SIB}=90.4$ Gy). The payback was the increased level of the OARs irradiation in the case of SEQ. Rectum irradiation was unfavourable in the case of SEQ resulted in $D_{2cc}=103.4 \pm 9.2$ Gy and average NTCP level as high as 27.4 %. SIB irradiation also resulted in nominal over irradiation of the OARs. However, the NTCP values were within 5 %. According to Sumida et al., NTCP values that are lower than 5 % are clinically acceptable following 'the TD_{35} concept, which is defined as the tolerated NTCP of 5 % within five years after radiation therapy' [15]. Despite the difference in minimal doses in CTV_{pr} contour, the EUD values for SIB and SEQ were almost equal (EUD_{104} Gy).

Increase in the treatment efficiency of localized high-risk prostate cancer is associated with increase in equivalent dose EDQ_2 delivered to the solid tumor. The prostate cancer radiobiological ratio is equal to $\alpha/\beta=1.5$ Gy [2, 3]. Such value allows EDQ_2 dose increase due to hypofractionated radiation that could be delivered in different ways. The first option is to use moderate hypofractionation with doses up to 3 Gy per fraction delivered by EBRT (IMRT or VMAT). Both SIB and SEQ techniques may be used. The second option is the high-dose-rate brachytherapy boost after EBRT. Both first and second options allow irradiation of solid tumor and prophylactic irradiation of lymph nodes. The third option is based on SBRT with high fraction dose that could be used for solid tumor irradiation, only, excluding seminal vesicles and lymph nodes.

Arcangeli et al. presented results of comparison of conventionally-fractionated and hypofractionated EBRT treatment of high-risk prostate cancer [16]. In 2002–2007, 168 patients were treated in randomized trial either conventionally (80 Gy, 40 fraction) or in the hypofractionated mode (62 Gy, 20 fractions – $EQD_2=81.5$ Gy at $\alpha/\beta=1.5$ Gy). The 10-year biochemical recurrence-free survival rates were 72 and 65 % in hypofractionated and conventional groups, respectively. The overall survival was also higher in the hypofractionated group, being 75 vs 64 %. Thus, a long follow-up period showed that moderate hypofractionation resulted in better prognoses both due to shorter overall treatment time and slightly higher EQD_2 dose value. Moderately-hypofractionated therapy also showed no significant increase of toxicity. The difference was observed only for Grade 1 long-term GU toxicity [16].

Tamihardja et al. reported long-term outcome of moderately hypofractionated radiotherapy of high-

risk prostate cancer based on image-guided IMRT or VMAT [17]. The dose was delivered in the SEQ mode. The doses delivered to the high-dose PTV that included prostate and proximal 2 cm of the seminal vesicles amounted 76.2 Gy in 33 fractions ($EQD_2=83$ Gy at $\alpha/\beta=1.5$ Gy). Low-dose PTV that included base of seminal vesicles was irradiated up to 60 Gy (1.82 Gy per fraction). Pelvic lymph nodes of the patients were irradiated up to 45.5 Gy (1.82 Gy per fraction) [18]. The 5-year biochemical relapse-free survival was 79.4 % for high-risk disease. The 5-year prostate cancer-specific survival was 89.3 %. Cumulative 5-year late GU toxicity and late GI toxicity grade ≥ 2 was observed in 26.3 and 12.1 % of the patients, respectively. Cumulative 5-year late grade 3 GU/GI toxicity occurred in 4.0/1.2 % [17].

Yamazaki et al. investigated the dose increase efficiency in the case of very-high risk prostate cancer with the worst prognosis 'including clinical stage T3b-T4, primary Gleason pattern 5, or more than four biopsy cores with Gleason score 8–10' [19]. Yamazaki compared EBRT with prescribed dose values equal to $EQD_2=72$ Gy (group A) with different boost schemes that included either EBRT boost up to $EQD_2=80$ Gy or high-dose brachytherapy boost up to $EQD_2=129$ Gy (group B). Group B showed superior 5-year biochemical disease-free survival rate (81.2 % vs. 66.5 % at group A. Accumulated late toxicities in gastrointestinal and genitourinary tracts with Grade ≥ 2 were similar among groups [19]. Yamazaki concluded that both high-dose EBRT and high-dose-rate brachytherapy boosts could be good options for improving the biochemical disease-free survival in T3-T4 stages of localized prostate cancer.

Due to low value of radiobiological ratio $\alpha/\beta=1.5$ Gy for prostate cancer, the possible way to increase dose values in the high-risk tumors is associated with increase of the fractional dose up to 10 Gy per fraction during SBRT treatment. There were several clinical trials that studied SBRT efficiency in the case of high-risk prostate cancer.

Katz and Kang in Ref. [20] presented the data on 65 % rate of disease-free survival for a 8-year follow-up period (7-year disease-free survival amounted 68.2 %) for 35 Gy or 36.25 Gy delivered in 5 fractions ($EQD_2=85 - 90.6$ Gy). Kang et al. in Ref. [21] showed results of image-guided SBRT of high-risk prostate cancer with the doses equal to 32 – 36 Gy delivered in 4 fractions ($EQD_2=87 - 108$ Gy). The reported 5-year freedom from biochemical relapse rate amounted 90.9 %. Bernetich et al. reported on 86.7 % of 5-year freedom from biochemical relapse rate for the patients treated with 35 – 37.5 Gy delivered in 5 fractions ($EQD_2=85 - 96.4$ Gy) [22].

Royce et al. analyzed the prostate cancer SBRT trials and modeled a dose-response tumor control probability for the endpoint of freedom from biochemical relapse [5]. In the case of high-risk cancer, authors analyzed five-year freedom from biochemical relapse

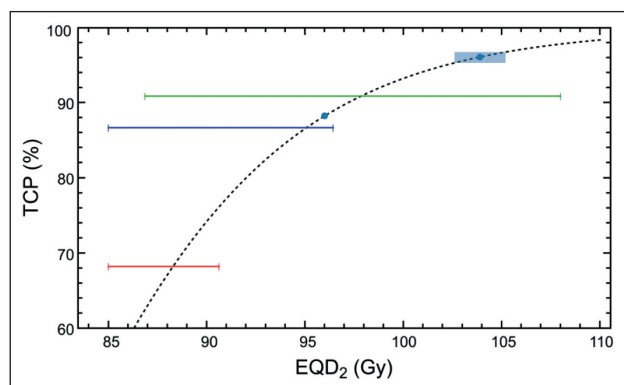


Fig. 2. Comparison of Royce TCP model (black dashed curve) with clinical trials by Katz and Kang (red line) [20], Kang (green line) [21] and Bernetic (blue curve) [22]. Blue point shows expected TCP for the prescribed dose value $EQD_2=96$ Gy. Blue point with rectangular shows the expected TCP value and uncertainty region for the simulated SIB irradiation taking into account $EUD=103.9 \pm 1.3$ Gy

Рис. 2. Сравнение модели TCP Ройса (черная пунктирная кривая) с клиническими исследованиями Катца и Канга (красная линия) [20], Канга (зеленая линия) [21] и Бернетича (синяя кривая) [22]. Синяя точка показывает ожидаемый TCP для предписанного значения дозы $EQD_2=96$ Гр. Синяя точка с прямоугольником показывает ожидаемое значение PTV и область неопределенности для смоделированного облучения SIB с учетом $EUD=103,9 \pm 1,3$ Гр

of 85 patients reported in 3 previously mentioned studies [5]. Royce used Poisson TCP model:

$$TCP = 2^{-\exp[\gamma(1 - EQD_2/D_{50})]},$$

where the following parameters were found by the approximation of trials data: $\gamma=4.50$ (CI 2.82 – 6.53) and $D_{50}=84.2$ (CI 81.4–86.8) [5]. Fig. 2 shows Poisson TCP model with Royce parameters that is compared with results of clinical trials. The expected efficiencies of the calculated SIB treatment plans are also shown both for the prescribed dose value and obtained EUD value.

Applying Eq. 3 to the prescribed SIB dose value ($EQD_2=96$ Gy), one can obtain $TCP=88\%$ that is rather high value. However, Royce in Ref. [5] pointed that ‘Prescription doses were used as model inputs because individual patient-level dose-volume histograms were unavailable; individual patient-level dose-volume histograms would strengthen future modeling efforts’ [5]. That is why we added calculated EUD value into

consideration of the expected TCP value. In the case of SIB, EUD value was equal to $EUD=103.9$ Gy resulted in $TCP=96.1\%$ according to Eq. 3 parameters.

Comparison of results presented by Arcangeli et al. [16], Tamihardja et al. [17] and Yamazaki et al. [19] shows that increase of the dose in the solid tumour allowed the increase of the treatment efficiency. Results of present dosimetric simulation shows that further increase of the dose was possible that should increase the treatment efficiency. SIB technique allowed simultaneous irradiation of the prostate to the doses as high as $EUD=103.9 \pm 1.3$ Gy that is higher than in Refs. [16, 17, 19] and is comparable with brachytherapy [19] or SBRT treatment [23]. At the same time, SIB technique allowed prophylactic irradiation of the lymph nodes that was also associated with increase of biochemical recurrence-free survival and was impossible in the case of SBRT [6]. Thus, dose increase based on the SIB-VMAT demonstrated technical feasibility and radiobiological expediency and should be considered as a possible option for further clinical trials.

Due to unfavourable OARs irradiation, SEQ technique with prescribed dose as high as $EQD_2=96$ Gy should not be considered feasible to use in clinical practice.

Conclusion

Radiation therapy of the high-risk prostate cancer is the actual problem of the clinical oncology. Development of the new treatment schemes allowing the tumor dose increase is needed. One of the possible ways to increase dose and irradiate whole pelvis is implementation of SIB technique based on the VMAT. Experimental development of the treatment plans based on the anatomical data of 10 patients with high-risk prostate cancer have shown the feasibility of using simultaneous irradiation of the prostate, seminal vesicles and lymph nodes up to the dose $EUD=103.9 \pm 1.3$ Gy in the tumor without significant over irradiation of the rectum and bladder. Such high dose values in the tumor along with prophylactic irradiation of the lymph nodes are expected to result in high TCP value according to clinical trials available. Taking into account that dosimetric treatment plans were developed on the basis of middle-class linear accelerator Elekta Synergy clinical trials and implementation of the proposed scheme seems to be possible at many oncology centers all over the world.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., Mason M., Matveev V., Wiegel T., Zattoni F., Mottet N.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014; 65(1): 124–37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 252 с. [Kaprין A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
3. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43(5): 1095–101. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00438-6.
4. Fowler J., Chappell R., Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(4): 1021–31. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01607-8.
5. Syed Y.A., Patel-Yadav A.K., Rivers C., Singh A.K. Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A review and future directions. *World J Clin Oncol.* 2017; 8(5): 389–97. doi: 10.5306/wjco.v8.i5.389.
6. Royce T., Mavroidis P., Wang K., Falchook A., Sheets N., Fuller D., Collins S., El Naqa I., Song D., Ding G., Nahum A., Jackson A., Grimm J., Yorke E., Chen R. Tumor control probability modeling and systematic review of the literature of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 227–36. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.08.014.
7. Sandler K.A., Cook R.R., Ciezki J.P., Ross A.E., Pomerantz M.M., Nguyen P.L., Shaikh T., Tran P.T., Stock R.G., Merrick G.S., Demanes D.J.,

Spratt D.E., Abu-Isa E.I., Wedde T.B., Lilleby W., Krauss D.J., Shaw G.K., Alam R., Reddy C.A., Song D.Y., Klein E.A., Stephenson A.J., Tosoian J.J., Hegde J.V., Yoo S.M., Fiano R., D'Amico A.V., Nickols N.G., Aronson W.J., Sadeghi A., Greco S.C., Deville C. Jr, McNutt T., DeWeese T.L., Reiter R.E., Said J.W., Steinberg M.L., Horwitz E.M., Kupelian P.A., King C.R., Kishan A.U. Prostate-only Versus Whole-pelvis Radiation with or Without a Brachytherapy Boost for Gleason Grade Group 5 Prostate Cancer: A Retrospective Analysis. *Eur Urol.* 2020; 77(1): 3–10. doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.022.

8. *Combifix* [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. URL: <https://civcort.com/ro/hip-pelvic-positioning/bellyboards/combifix-HP2.htm>.

9. Geinitz H., Roach III M., Van As N. Radiotherapy in Prostate Cancer Innovative Techniques and Current Controversies. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2015. doi: 10.1007/978-3-642-37099-1.

10. *Elekta Synergy* [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. URL: <https://www.elekta.com/products/radiation-therapy/synergy/>.

11. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997; 24(1): 103–10. doi: 10.1118/1.598063.

12. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(4): 1013–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.014.

13. Oinam A.S., Singh L., Shukla A., Ghoshal S., Kapoor R., Sharma S.C. Dose volume histogram analysis and comparison of different radiobiological models using in-house developed software. *J Med Phys.* 2011; 36(4): 220–9. doi: 10.4103/0971-6203.89971.

14. Rana S., Cheng C., Zhao L., Park S., Larson G., Vargas C., Dunn M., Zheng Y. Dosimetric and radiobiological impact of intensity modulated proton therapy and RapidArc planning for high-risk prostate cancer with seminal vesicles. *J Med Radiat Sci.* 2017; 64(1): 18–24. doi: 10.1002/jmrs.175.

15. Sumida I., Yamaguchi H., Kizaki H., Aboshi K., Tsujii M., Yoshikawa N., Yamada Y., Suzuki O., Seo Y., Isohashi F., Yoshioka Y., Ogawa K. Novel Radiobiological Gamma Index for Evaluation of 3-Dimensional Predicted Dose Distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(4): 779–86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.041.

16. Arcangeli G., Saracino B., Arcangeli S., Gomellini S., Petro-ngari M.G., Sanguineti G., Strigari L. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confining Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(17): 1891–7. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4189.

17. Tamihardja J., Schortmann M., Lawrenz I., Weick S., Bratengeier K., Flentje M., Guckenberger M., Polat B. Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: updated long-term outcome and toxicity analysis. *Strahlenther Onkol.* 2021; 197(2): 124–32. doi: 10.1007/s00066-020-01678-w.

18. Guckenberger M., Lawrenz I., Flentje M. Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: long-term outcome using IMRT and volumetric IGRT. *Strahlenther Onkol.* 2014; 190(1): 48–53. doi: 10.1007/s00066-013-0443-x.

19. Yamazaki H., Suzuki G., Masui K., Aibe N., Shimizu D., Kimoto T., Yoshida K., Nakamura S., Okabe H. Radiotherapy for Clinically Localized T3b or T4 Very-High-Risk Prostate Cancer-Role of Dose Escalation Using High-Dose-Rate Brachytherapy Boost or High Dose Intensity Modulated Radiotherapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(8): 1856. doi: 10.3390/cancers13081856.

20. Katz A., Formenti S., Kang J. Predicting biochemical disease-free survival after prostate stereotactic body radiotherapy: Risk-stratification and patterns of failure. *Frontiers in Oncology.* 2016; 6: 168. doi:10.3389/fonc.2016.00168.

21. Kang J.K., Cho C.K., Choi C.W., Yoo S., Kim M.S., Yang K., Yoo H., Kim J.H., Seo Y.S., Lee D.H., Jo M. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori.* 2011; 97(1): 43–8. doi: 10.1177/030089161109700109.

22. Bernetich M., Oliari C., Lanciano R., Hanlon A., Lamond J., Arrigo S., Yang J., Good M., Feng J., Brown R., Garber B., Mooreville M., Brady L.W. SBRT for the Primary Treatment of Localized Prostate Cancer: The Effect of Gleason Score, Dose and Heterogeneity of Intermediate Risk on Outcome Utilizing 2.014 NCCN Risk Stratification Guidelines. *Front Oncol.* 2014; 4: 312. doi: 10.3389/fonc.2014.00312.

Поступила/Received 28.09.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 01.02.2023

Принята к публикации/Accepted 20.02.2023

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya S. Sukhikh, PhD, Head of the Technological Reference Center for Ionizing Radiation in Radiology, Radiation Therapy and Nuclear Medicine, Tomsk Polytechnic University; Researcher of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com. Author ID (Scopus): 57200560611. ORCID: 0000-0001-8251-2138.

Leonid G. Sukhikh, DSc, Vice Rector for Science and Technology Transfer, Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID: I-5274-2013. Author ID (Scopus): 14828396300. ORCID: 0000-0002-9406-6021.

Alexander V. Taletsky, MD, Radiotherapist, Tomsk Regional Oncological Dispensary (Tomsk, Russia).

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Freelance Radiotherapist in the Siberian Federal District, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6506368484. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Vera V. Verkhoturova, PhD, Acting Head, Scientific and Educational Center for International Nuclear Education and Career Support for Foreign Students, Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57189517036.

Vladimir V. Rozanov, Professor, Leading Researcher, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University; Head of Laboratory, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 31367574400.

Ekaterina A. Selikhova, Technician, Tomsk Regional Oncological Dispensary; postgraduate student, Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57194633777. ORCID: 0000-0002-0257-6017.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniya S. Sukhikh: study conception and design, writing the text of the manuscript, conducting calculations.

Leonid G. Sukhikh: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander V. Taletsky: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content in treatment methodology and calculations.

Zhanna A. Startseva: supervising treatment methods and calculations.

Vera V. Verkhoturova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir V. Rozanov: supervising treatment methods and calculations.

Ekaterina A. Selikhova: processing and design of the results of the calculation and the text of the manuscript.

Funding

This work has been partly supported by the Tomsk Polytechnic University Development Programme “Priority 2030”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сухих Евгения Сергеевна, кандидат физико-математических наук, директор научно-образовательного центра «Технологический референсный центр ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com. SPIN-код: 3699-3110. Author ID (Scopus): 57200560611. ORCID: 0000-0001-8251-2138.

Сухих Леонид Григорьевич, доктор физико-математических наук, проректор по науке и трансферу технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4402-2428. Researcher ID (WOS): I-5274-2013. Author ID (Scopus): 14828396300. ORCID: 0000-0002-9406-6021.

Талецкий Александр Владимирович, врач-радиотерапевт, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия).

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный внештатный радиотерапевт по Сибирскому федеральному округу, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Author ID (Scopus): 6506368484. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Верхотурова Вера Викторовна, кандидат исторических наук, исполняющая обязанности руководителя научно-образовательного центра международного ядерного образования и карьерного сопровождения иностранных студентов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2361-1382. Author ID (Scopus): 57189517036.

Розанов Владимир Викторович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник физического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; заведующий лабораторией, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5371-3889. Author ID (Scopus): 31367574400.

Селихова Екатерина Александровна, техник, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; аспирант, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2867-0404. Author ID (Scopus): 57194633777. ORCID: 0000-0002-0257-6017.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сухих Евгения Сергеевна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание текста статьи, проведение расчетов.

Сухих Леонид Григорьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Талецкий Александр Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания в методику лечения и расчеты.

Старцева Жанна Александровна: курирование методик лечения и расчетов.

Верхотурова Вера Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Розанов Владимир Викторович: курирование методик лечения и расчетов.

Селихова Екатерина Александровна: обработка и оформление результатов расчета и текста статьи.

Финансирование

Работа частично поддержана Программой развития Томского политехнического университета «Приоритет 2030».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-66-75

УДК: 618.19-006.6-039.36-037

Для цитирования: Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Таширева Л.А., Перельмутер В.М. Феномен краудинга при раке молочной железы как фактор прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 66–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-66-75

For citation: Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Tashireva L.A., Perelmuter V.M. Crowding phenomenon in breast cancer as a prognostic factor. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 66–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-66-75

ФЕНОМЕН КРАУДИНГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА

Н.В. Крахмаль^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2},
Л.А. Таширева¹, В.М. Перельмутер¹

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

Аннотация

Цель исследования – оценить морфологические проявления феномена краудинга при инвазивной карциноме молочной железы и сопоставить полученные данные с параметрами прогрессирования опухолевого процесса. **Материал и методы.** В группу исследования включены 107 больных раком молочной железы (средний возраст – $57,2 \pm 11,2$ года) без неoadъювантной химиотерапии. Проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование образцов опухоли молочной железы, полученных в результате оперативного лечения. Гистологический тип рака молочной железы устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (The WHO Classification of Breast Tumours, 5th Edition, 2019). В исследование включали только случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа. Оценку клинических параметров проводили на основании данных анализа медицинских карт пациентов. Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10.0, различия считались значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Феномен краудинга в опухоли при раке молочной железы ассоциирован с лимфогенным метастазированием, при этом особое значение имеет внутриопухолевая гетерогенность (различные опухолевые структуры). Во всех случаях ($n=40$) с лимфогенными метастазами в солидных структурах морфологически зарегистрирован феномен краудинга, при этом в солидных структурах опухоли отмечено снижение уровня индекса пролиферативной активности Ki67. В участках опухоли с наличием краудинга в солидных структурах инфильтративного компонента при метастатическом поражении лимфатических узлов значимо реже регистрировалась позитивная экспрессия интегрина $\beta 1$. **Заключение.** На основании результатов исследования высказывается предположение, что в основе механизма, инициирующего процесс опухолевой инвазии, могут лежать краудинг и базальная клеточная экструзия, при этом обнаруженные закономерности являются проявлением изменений свойств клеток с приобретением более высокого потенциала в отношении подвижности и клеточной миграции.

Ключевые слова: феномен краудинга, клеточная экструзия, опухолевая инвазия, рак молочной железы.

CROWDING PHENOMENON IN BREAST CANCER AS A PROGNOSTIC FACTOR

N.V. Krakhmal^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,2},
L.A. Tashireva¹, V.M. Perelmuter¹

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

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

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

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Purpose: to evaluate the crowding-induced morphological changes in invasive breast carcinoma and compare the data obtained with the parameters of the tumor progression. **Material and Methods.** The study group included 107 patients (mean age: 57.2 ± 11.2 years) who did not receive neoadjuvant chemotherapy. Breast cancer morphological and immunohistochemical images were studied. The histological type of breast cancer was determined according to WHO recommendations (The WHO Classification of Breast Tumors, 5th Edition, 2019). The study included only cases with invasive breast carcinoma of no specific type. Clinical parameters were assessed using the patients' medical history. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 program. A p-value of 0.05 or lower was considered statistically significant. **Results.** The phenomenon of crowding in breast cancer was shown to be associated with lymph node metastases, with intratumoral heterogeneity of particular importance. The phenomenon of crowding was morphologically confirmed in all cases ($n=40$) with lymph node metastases in solid tumors. In these solid tumor structures, a decrease in the expression level of the proliferative index Ki67 was observed. In tumor sites with the evidence of crowding phenomenon in solid structures with lymph node metastasis, positive expression of integrin $\beta 1$ was less frequently observed. **Conclusion.** The results obtained suggest that the mechanism that initiates the process of tumor cell invasion may be based on crowding and basal cell extrusion, while the patterns found are a manifestation of changes in cell properties with the acquisition of a higher potential for mobility and cell migration.

Key words: phenomenon of crowding, cell extrusion, cancer invasion, breast cancer.

Введение

Опухолевая инвазия представляет собой первый шаг, начальное звено в процессе прогрессирования злокачественного новообразования. Механизмы, которые лежат в основе данного процесса и его регулируют, несмотря на значительный прогресс в изучении карцином, остаются изученными не до конца [1]. Известно, что опухолевая инвазия осуществляется посредством двух основных типов инвазивного клеточного роста: коллективной (групповой) и индивидуальной (инвазия отдельными клетками). При коллективной инвазии происходит миграция целых групп опухолевых клеток, которые соединены друг с другом посредством коммуникационных контактов и молекул адгезии. В свою очередь, индивидуальная инвазия характеризуется миграцией отдельных опухолевых клеток, распространяющихся в окружающие ткани изолированно друг от друга [2–6]. При изучении данных литературы выяснилось, что ряд исследователей при детальном рассмотрении механизмов инвазивного роста описывают такой феномен, как краудинг, который лежит в основе самых первых проявлений как коллективной, так и индивидуальной опухолевой инвазии [1, 7].

Краудинг (от англ. Crowding – сгущивание, вытеснение), собственно, явление «сгущивания»

клеток, возникает в тот момент, когда количество эпителиальных клеток начинает превышать в определенном объеме ткани нормальные цифры в 1,6–1,8 раза [7]. Вслед за этим на клеточной мембране «лишней» клетки, которая в физиологических условиях является клеткой, завершившей свой жизненный цикл, экспрессируется Sphingosine-1-Phosphate (S1P), вследствие чего на соседних клетках активируется рецептор Sphingosine-1-Phosphate receptor 2 (S1P2). Эти процессы одновременно сопровождаются определенной переориентацией микротубул. В результате происходит апикальная экструзия – «выдавливание» погибающей, завершившей жизненный цикл клетки из пласта эпителия в противоположном от базальной мембраны направлении [8, 9]. Так в эпителиальных тканях происходят процессы физиологической регенерации, посредством которых в структуре пласта эпителия поддерживается постоянное количество клеток. Апикальная экструзия не нарушает барьерной функции эпителия благодаря полному сохранению целостности эпителиального пласта и базальной мембраны [8, 10–12].

Однако некоторые мутации могут приводить к изменениям, при которых злокачественно трансформированные эпителиальные клетки в условиях роста и усиленного деления начинают

осуществлять клеточную экструдию в базальном направлении, проникая через мембрану в подлежащие ткани, где под воздействием определенных хемотаксических сигналов становятся способными к миграции [8, 13].

К возникновению базальной экстррузии может приводить нарушение адекватной перестройки микротубул [14]. Полагают, что базальной экстррузии может способствовать секреция опухолевыми клетками металлопротеиназ или же клетки могут проникать в межклеточный матрикс без деградации базальной мембраны. Клетки, подвергшиеся базальной экстррузии, сохраняют способность к делению, в них отмечена позитивная экспрессия Е-кадгерина. Комплексы таких клеток способны к коллективному движению [1, 11]. Одной из причин базальной экстррузии может быть мутация в гене *K-Ras*, которая приводит к невозможности апикальной экстррузии клеток вследствие нарушения активации рецепторов S1P and S1P2. В этих условиях происходит сокращение актина в области апикального края, что и приводит в итоге к базальной экстррузии клеток [1]. Высказывается предположение, что в основе механизма, инициирующего процесс опухолевой инвазии, могут лежать краудинг и базальная клеточная экстррузия [1, 13, 15].

Морфологически феномен апикальной или базальной экстррузии в опухоли достоверно определить трудно. В отличие от клеточной экстррузии краудинг может быть выявлен при исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Изменения на светооптическом уровне, характерные для данного феномена, морфологически проявляются формированием участков «скупенности» или «наслоения» ядер опухолевых клеток. На наш взгляд, не исключено, что обнаружение данных морфологических изменений в различных структурах опухоли может быть сопряжено с параметрами прогрессирования опухолевого процесса.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой крайне гетерогенное злокачественное новообразование [16–19]. В инфильтративном компоненте опухоли отмечается большое разнообразие морфологических структур, являющихся, в определенном отношении, проявлением различных вариантов инвазивного роста. Понимание механизмов, лежащих в основе инициации опухолевой клеточной инвазии, может иметь существенное значение для разработки способов ее ингибирования [1, 20]. Таким образом, можно предположить, что краудинг и клеточная экстррузия самым тесным образом могут быть связаны с морфогенезом различных структур инвазивного рака молочной железы, обладающих разными потенциями к прогрессированию. В связи с этим представляется интересным оценить феномен краудинга при инвазивной карциноме молочной железы и определить наличие возмож-

ной взаимосвязи с параметрами прогрессирования опухолевого процесса.

Цель исследования состоит в оценке морфологических проявлений краудинга при инвазивной карциноме молочной железы и сопоставлении полученных данных с параметрами прогрессирования опухоли.

Материал и методы

Группу исследования составили 107 больных раком молочной железы стадии T1–4N0–3M0 в возрасте 29–85 лет (средний возраст – $57,2 \pm 11,2$ года), проходивших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН». Неоадьювантная терапия не проводилась. Основные клинико-морфологические характеристики представлены в табл. 1.

В работе выполняли морфологическое исследование операционного материала. Макроскопически оценивали ткань первичной опухоли и все удаленные аксиллярные лимфатические узлы. Проводку материала и изготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике с окраской срезов гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование выполняли с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Lab.A1 (Германия). Гистологический тип рака молочной железы устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (The WHO Classification of Breast Tumours, 5th Edition, 2019). В исследование включали только случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа. В каждом случае оценивали степень злокачественности карциномы молочной железы, анализируя морфологически в баллах наличие тубулярных структур в опухоли, ядерный полиморфизм и количество митозов (Nottingham histological Grade). В каждом случае определяли молекулярно-генетический тип опухоли (luminal A-like; luminal B-like HER2-negative; luminal B-like HER2-positive; HER2-positive; triple-negative) на основе оценки экспрессии в опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона, белка ERBB2 (HER2) и Ki67 (13th St. Gallen International Breast Cancer Conference; 2013). В инфильтративном компоненте опухоли молочной железы определяли различные паттерны с определением альвеолярных, трабекулярных, тубулярных и солидных структур, а также дискретных групп опухолевых клеток. В каждом случае оценивали количество разных типов структур в инфильтративном компоненте, которое варьировало от 1 до 5 соответственно. Во всех присутствующих в опухоли многоклеточных типах структур (альвеолярные, трабекулярные, тубулярные и солидные структуры) определяли наличие либо отсутствие морфологических проявлений феномена краудинга (рис. 1). Далее при наличии краудинга в каждом из присутствующих типов структур карциномы молочной железы оценивали его вариант – вариант по типу «скупивания» или

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика больных инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы

Clinical and morphological characteristics of patients with invasive breast carcinoma of no special type

Параметры/Parameters		Частота встречаемости/ Frequency of occurrence
Объем операции/ Extent of surgery	Радикальная мастэктомия/Radical mastectomy	52 (49 %)
	Секторальная резекция/Sectoral resection	55 (51 %)
Возраст/Age	>35 лет/>35 years	2 (2 %)
	35–50 лет/35–50 years	25 (23 %)
	<50 лет/<50 years	80 (75 %)
Менструальная функция сохранена/Preserved menstrual function		31 (29 %)
Менопауза/Menopaus		76 (71 %)
Стадия заболевания/ Stage	I стадия/Stage I	49 (46 %)
	IIA стадия/Stage IIA	33 (31 %)
	IIB стадия/Stage IIB	14 (13 %)
	IIIA стадия/Stage IIIA	9 (8 %)
	IIIB стадия/Stage IIIB	1 (1 %)
	IIIC стадия/Stage IIIC	1 (1 %)
Размер первичной опухоли/ Size of primary tumor (T)	<2 см (T1)/<2 cm (T1)	63,5 % (n=68)
	2–5 см (T2)/2–5 cm (T2)	34,5 % (n=37)
	>5 см (T3)/>5 cm (T3)	1 (1 %)
	T4	1 (1 %)
Локализация первичной опухоли/ Localization of primary tumor	Наружные квадранты/Outer quadrants	53 (48 %)
	Внутренние квадранты/Inner quadrants	28 (25,5 %)
	Граница квадрантов/Quadrant boundary	27 (24,5 %)
	Центральные отделы/Central parts	2 (2 %)
Молекулярно- генетический тип/ Molecular genetic type	Luminal A-like	39 (36 %)
	Luminal B-like HER2-negative	36 (34 %)
	Luminal B-like HER2-positive	14 (13 %)
	Triple-negative	14 (13 %)
	HER2-positive	4 (4 %)
Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastases	Присутствуют/Present	40 (37 %)
	Отсутствуют/Absent	67 (63 %)

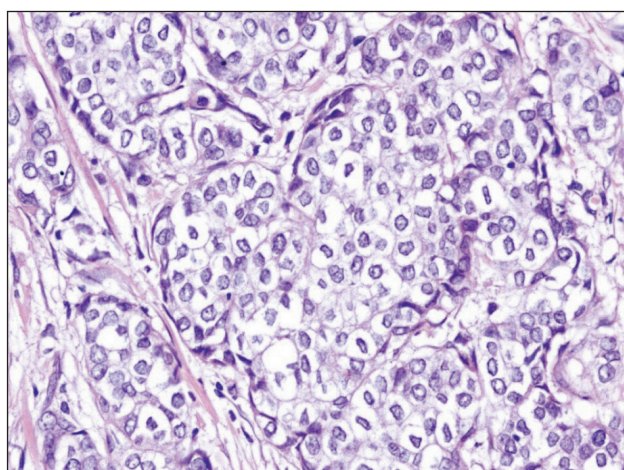


Рис. 1. Сплотный паттерн инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы с отсутствием краудинга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. Solid pattern of infiltrative component of invasive breast carcinoma of no special type without Crowding. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

вариант по типу «наслоения» клеток. Морфологически при краудинге по типу «скупивания» клеток (тип 1) мы понимали наличие в структурах опухоли участков с близким расположением клеток и их ядер друг к другу (ближе, чем средний диаметр ядра опухолевых клеток) (рис. 2). При варианте краудинга по типу «наслоения» клеток (тип 2) понимали наличие в структурах опухоли участков с отчетливо определяемым наслоением ядер этих клеток друг на друга (рис. 3).

Оценку индекса пролиферативной активности опухоли (Ki67) выполняли с использованием метода иммуногистохимии (стандартный протокол, антитело к Ki67; клон MIB-1, RTU). Экспрессию Ki67 в опухоли (общий процент экспрессии Ki67) оценивали по процентному содержанию клеток, ядра которых имели позитивную экспрессию маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$). Далее в каждом случае во всех имеющихся типах структур инфильтративного компонента карциномы оценивали процент экспрессии Ki67 в участках с отсутствием краудинга, а при наличии краудинга

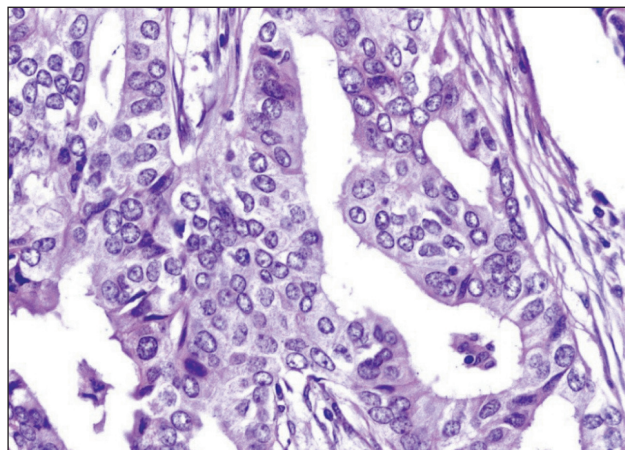


Рис. 2. Краудинг по типу «скупивания» (тип 1) в структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Crowding (type 1) in the structures of infiltrative component of invasive breast carcinoma of no special type. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

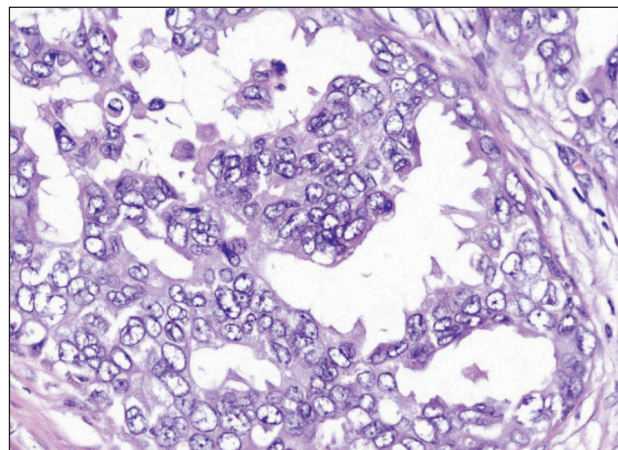


Рис. 3. Краудинг по типу «наслоения» (тип 2) в структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Crowding (type 2) in the structures of infiltrative component of invasive breast carcinoma of no special type. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

оценивали данный параметр в участках краудинга (краудинг тип 1 и краудинг тип 2).

При морфологическом исследовании в стромах опухоли оценивали наличие и выраженность гиалиноза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл – слабая степень выраженности, 2 балла – умеренная степень выраженности, 3 балла – показатель резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом с использованием антител к интегину $\beta 3$ ab75872 (Clone EPR2417Y; rabbit monoclonal; 1:250; Abcam) и к интегину $\beta 1$ ab3167 (Clone 4B7R; mouse monoclonal; 1:20; Abcam). Оценивали наличие экспрессии (позитивная экспрессия) маркеров в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы в участках с наличием морфологических проявлений краудинга.

Во всех удаленных и взятых при макроскопическом исследовании лимфатических узлах оценивали наличие очагов метастатического поражения. Оценку клинических параметров проводили на основании данных анализа медицинских карт пациентов. Исследование одобрено на заседании этического комитета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 24.02.14 (регистрационный номер 3593).

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 10.0. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$). Номинальные признаки описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей использовали непараме-

трический U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Краудинг в структурах инфильтративного компонента опухоли был обнаружен в 91 (85 %) случае. Оценка частоты феномена краудинга в зависимости от ряда клинко-морфологических параметров представлена в табл. 2. Оценка частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия и типа краудинга в опухоли (морфологическая гетерогенность опухоли не учитывалась) не выявила значимых различий (табл. 3).

Определенный интерес представляла оценка наличия краудинга в опухоли и его варианта с учетом различных паттернов инфильтративного компонента новообразования (морфологическая гетерогенность). Результаты работы позволили определить наличие взаимосвязи между лимфогенным метастазированием и наличием краудинга в определенных опухолевых структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы молочной железы. При наличии краудинга в солидных структурах значимо чаще регистрировались регионарные метастазы, важно отметить, что в этой группе изучаемый морфологический признак выявлен в 100 % случаев в отличие от больных без метастатического поражения лимфоузлов (100 vs 83 %; $\chi^2=5,1$; $p=0,02$) (табл. 4). Вариант краудинга в разнообразных паттернах инфильтративного компонента новообразования не имел значимых различий у пациентов с позитивным и негативным нодальным статусом.

Таблица 2/Table 2

**Частота встречаемости краудинга в инвазивной карциноме молочной железы
в зависимости от клинико-морфологических параметров**

Frequency of crowding occurrence in invasive breast carcinoma depending on clinical and morphological parameters

Параметры/Parameters	Краудинг/Crowding	
	Отсутствует/Absent (n=16)	Присутствует/Present (n=91)
Возраст/Age, Me (Q1÷Q2)	55,5 (52,0÷62,0)	58,0 (49,0÷65,0)
Менструальная функция сохранена/ Menstrual function preserved	6/16 (37,5 %)	25/91 (27,4 %)
Менопауза/Menopaus	10/16 (62,5 %)	66/91 (72,5 %)
Размер первичной опухоли/Size of primary tumor (T)		
T1	10/16 (62,5 %)	58/91 (64 %)
T2	6/16 (37,5 %)	31/91 (34 %)
T3	0/16	1/91 (1 %)
T4	0/16	1/91 (1 %)
Степень гистологической злокачественности/Degree of histological grade		
Grade 1	3/16 (19 %)	8/91 (9 %)
Grade 2	10/16 (63 %)	69/91 (76 %)
Grade 3	3/16 (18 %)	14/91 (15 %)
Паттерн инфильтративного компонента/Pattern of infiltrative component		
Альвеолярный/Alveolar	10/16 (63 %)	68/91 (75 %)
Тубулярный/Tubular	9/16 (56 %)	44/91 (48 %)
Трабекулярный/Trabecular	12/16 (75 %)	79/91 (87 %)
Солидный/Solid	7/16 (44 %)	62/91 (68 %)
Дискретные клетки/Discrete cells	12/16 (75 %)	68/91 (75 %)
Количество паттернов в опухоли/ Number of patterns in a tumor, Me (Q1÷Q2)	3,0 (2,0÷4,0)	4,0 (3,0÷4,0)
Выраженность гиалиноза в строме/Severity of hyalinosis in the stroma		
Слабо выражен/Mild	14/16 (88 %)	70/91 (77 %)
Умеренно выражен/Moderate	2/16 (12 %)	14/91 (15 %)
Резко выражен/Severe	0/16	7/91 (8 %)
Выраженность воспалительной инфильтрации в строме/Severity of inflammatory infiltration in the stroma		
Слабо выражена/Mild	11/16 (69 %)	39/91 (43 %)
Умеренно выражена/Moderate	3/16 (19 %)	28/91 (31 %)
Резко выражена/Severe	2/16 (12 %)	24/91 (26 %)
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type		
Luminal A-like	6/16 (37,5 %)	34/91 (37 %)
Luminal B-like HER2-negative	6/16 (37,5 %)	29/91 (32 %)
Luminal B-like HER2-positive	3/16 (19,75 %)	11/91 (12 %)
Triple-negative	1/16 (6,25 %)	13/91 (14 %)
HER2-positive	0/16	4/91 (5 %)
Процент экспрессии Ki67/percentage of Ki67 expression, Me (Q1÷Q2)	22,4 (15,3÷34,0)	25,0 (13,0÷36,0)
Лимфогенные метастазы/Lymph node metastases		
Отсутствуют/Absent	10/16 (62,5 %)	57/91 (63 %)
Присутствуют/Present	6/16 (37,5 %)	34/91 (37 %)

При исследовании показателя пролиферативной активности опухоли было установлено, что общий процент экспрессии Ki67 не имел значимых различий в группах больных с наличием (n=40) и отсутствием (n=67) лимфогенных метастазов – 25,5 (15,5÷33,0) vs 24,0 (13,1÷39,8). Однако изучение данного показателя в разных структурах инфильтративного компонента опухоли с учетом особенностей краудинга позволило обнаружить, что в группе с наличием лимфогенных метастазов

процент Ki67 в солидных структурах в участках с наличием краудинга 1-го типа (вариант краудинга по типу «скупивания» клеток) имеет более низкие значения по сравнению со случаями, в которых отсутствовало метастатическое поражение лимфатических узлов – 20,5 (12,5÷30,0) vs 56,0 (38,0÷60,0) (p=0,002).

Полученные результаты позволяют рассценивать данную связь как прогностический признак, ассоциированный с лимфогенной диссеминацией.

Таблица 3/Table 3

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия и варианта краудинга
The frequency of lymph node metastases depending on the presence and type of crowding

Параметры/Parameters	Лимфогенные метастазы/Lymph node metastases	
	Отсутствуют/Absent	Присутствуют/Present
Краудинг в опухоли/Crowding in the tumor		
Отсутствуют/Absent	10/67 (15 %)	6/40 (15 %)
Присутствуют/Present	57/67 (85 %)	34/40 (85 %)
Вариант краудинга в опухоли/Type of crowding in the tumor		
Вариант краудинга по типу «скупивания» клеток (тип 1)/ Type 1 of Crowding	29/57 (51 %)	16/34 (47 %)
Вариант краудинга по типу «наслоения» клеток (тип 2)/ Type 2 of Crowding	28/57 (49 %)	18/34 (53 %)

Таблица 4/Table 4

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия краудинга в различных структурах инфильтративного компонента опухоли (морфологическая гетерогенность)
The frequency of lymph node metastases depending on the crowding presence in different structures of infiltrative component of tumor (morphological heterogeneity)

Параметры/Parameters	Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastases	
	Отсутствуют/Absent	Присутствуют/Present
Краудинг в альвеолярных структурах/Crowding in alveolar structures		
Отсутствуют/Absent	7/41 (17 %)	8/27 (30 %)
Присутствуют/Present	34/41 (83 %)	19/27 (70 %)
Краудинг в тубулярных структурах/Crowding in tubular structures		
Отсутствуют/Absent	15/27 (55 %)	7/17 (41 %)
Присутствуют/Present	12/27 (45 %)	10/17 (59 %)
Краудинг в трабекулярных структурах/Crowding in trabecular structures		
Отсутствуют/Absent	1/49 (2 %)	3/30 (10 %)
Присутствуют/Present	48/49 (98 %)	27/30 (90 %)
Краудинг в солидных структурах/Crowding in solid structures		
Отсутствуют/Absent	6/35 (17 %)	0/27
Присутствуют/Present	29/35 (83 %)	27/27 (100 %)

Для уточнения фундаментальных аспектов обнаруженной взаимосвязи проведено иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии поверхностных рецепторов в опухолевых клетках – интегринов, осуществляющих взаимодействие со структурами внеклеточного матрикса и определяющих такие особые для миграции свойства, как форма и подвижность [21, 22]. Установлено, что у пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов именно в солидных структурах в участках с наличием краудинга значимо реже регистрировалась позитивная экспрессия интегрин $\beta 1$, чем у больных без метастазов, – 50 vs 94 % ($\chi^2=5,4$; $p=0,01$). При изучении особенностей экспрессии интегрин $\beta 3$ подобной взаимосвязи с лимфогенной диссеминацией опухоли не выявлено.

Обсуждение

Наличие феномена краудинга в злокачественной опухоли свидетельствует об увеличении количества клеток в единице объема новооб-

разования. Представляется, что описанные два морфологических проявления краудинга могут быть последовательными фазами одного процесса. Краудинг по типу «скупивания» клеток (тип 1) демонстрирует первую фазу, а краудинг по типу «наслоения» (тип 2) – вторую. В пользу такой очередности свидетельствует тот факт, что «скупивание» клеток опухоли может быть изолированным, в то время как феномен «наслоения» клеток всегда сочетается с их «скупиванием». Таким образом, переход одной фазы краудинга в другую может свидетельствовать о сохранении значительного увеличения количества клеток в единице объема опухолевой ткани вследствие нарушения механизмов как апикальной, так и базальной экстррузии. В доступной литературе нам не встретилось подобного сравнения двух морфологических вариантов проявления краудинга.

Морфологические проявления краудинга «скупивание» и «наслоение» свидетельствуют о патологии процесса обновления эпителия. В

условиях физиологической нормы своевременно развивающаяся апикальная экструзия с апоптозом экструдированных клеток предотвращает не только наложение, но и скучивание [23]. Результаты исследования позволили показать, что подобного рода изменения в клетках опухоли оказались связанными с такой формой опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование, при этом особое значение имела внутриопухолевая гетерогенность новообразования. Во всех случаях с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов регистрировался краудинг в солидных структурах, при этом необходимо отметить, что в участках краудинга по типу «скучивания» клеток зарегистрирован меньший процент экспрессии Ki67, что может говорить о возможном снижении пролиферативной активности опухоли в участках, характеризующихся избыточным количеством опухолевых клеток. Важным является и тот факт, что в

изучаемых участках опухоли с наличием краудинга в солидных структурах инфильтративного компонента в случаях с метастатическим поражением лимфатических узлов значимо реже регистрировалась позитивная экспрессия интегрина $\beta 1$.

Заключение

Выявленная закономерность теоретически может быть проявлением изменений свойств клетки с приобретением более высокого потенциала в отношении подвижности и клеточной миграции. Таким образом, краудинг по типу «скучивания» в солидных структурах инфильтративного компонента опухоли при инвазивной карциноме неспецифического типа молочной железы, по-видимому, определяя базальную экструзию, приводит к появлению инвазивных «клеток-семян», что может являться одним из первых звеньев в процессе лимфогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Slattum G.M., Rosenblatt J. Tumour cell invasion: an emerging role for basal epithelial cell extrusion. *Nat Rev Cancer*. 2014 Jul; 14(7): 495–501. doi: 10.1038/nrc3767. Epub 2014 Jun 19.
2. Panková K., Rösel D., Novotný M., Brábek J. The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jan; 67(1): 63–71. doi: 10.1007/s00181-009-0132-1.
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol*. 2012 Aug; 14(8): 777–83. doi: 10.1038/ncb2548.
4. Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012 Jun; 22(3): 234–49. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006.
5. Cheung K.J., Gabrielson E., Werb Z., Ewald A.J. Collective invasion in breast cancer requires a conserved basal epithelial program. *Cell*. 2013 Dec 19; 155(7): 1639–51. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.029.
6. Haeger A., Wolf K., Zegers M.M., Friedl P. Collective cell migration: guidance principles and hierarchies. *Trends Cell Biol*. 2015 Sep; 25(9): 556–66. doi: 10.1016/j.tcb.2015.06.003.
7. Eisenhoffer G.T., Loftus P.D., Yoshigi M., Otsuna H., Chien C.B., Morcos P.A., Rosenblatt J. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*. 2012; 484(7395): 546–9. doi: 10.1038/nature10999.
8. Slattum G., Gu Y., Sabbadini R., Rosenblatt J. Autophagy in oncogenic K-Ras promotes basal extrusion of epithelial cells by degrading S1P. *Curr Biol*. 2014 Jan 6; 24(1): 19–28. doi: 10.1016/j.cub.2013.11.029.
9. Gudipaty S.A., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion: Pathways and pathologies. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 67: 132–140. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.05.010.
10. Tabasinezhad M., Samadi N., Ghanbari P., Mohseni M., Saei A.A., Sharifi S., Saeedi N., Pourhassan A. Sphingosin 1-phosphate contributes in tumor progression. *J Cancer Res Ther*. 2013; 9(4): 556–63. doi: 10.4103/0973-1482.126446.
11. Kuipers D., Mehonic A., Kajita M., Peter L., Fujita Y., Duke T., Charras G., Gale J.E. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours. *J Cell Sci*. 2014 Mar 15; 127(Pt 6): 1229–41. doi: 10.1242/jcs.138289.
12. Ngo P.A., Neurath M.F., López-Posadas R. Impact of Epithelial Cell Shedding on Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 9; 23(8): 4160. doi: 10.3390/ijms23084160.
13. Gu Y., Forostyan T., Sabbadini R., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway. *J Cell Biol*. 2011 May 16; 193(4): 667–76. doi: 10.1083/jcb.201010075.
14. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J Cell Biol*. 2009 Sep 7; 186(5): 693–702. doi: 10.1083/jcb.200903079.
15. Kelley L.C., Lohmer L.L., Hagedorn E.J., Sherwood D.R. Traversing the basement membrane in vivo: a diversity of strategies. *J Cell Biol*. 2014; 204(3): 291–302. doi: 10.1083/jcb.201311112.
16. Tamimi R.M., Colditz G.A., Hazra A., Baer H.J., Hankinson S.E., Rosner B., Marotti J., Connolly J.L., Schnitt S.J., Collins L.C. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan; 131(1): 159–67. doi: 10.1007/s10549-011-1702-0.
17. Prat A., Ellis M.J., Perou C.M. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Dec 6; 9(1): 48–57. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.178.
18. Denisov E.V., Litviakov N.V., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Tsyganov M.M., Gerashchenko T.S., Garbukov E.Y., Slonimskaya E.M., Cherdynseva N.V. Intratumoral morphological heterogeneity of breast cancer: neoadjuvant chemotherapy efficiency and multidrug resistance gene expression. *Sci Rep*. 2014 Apr 16; 4: 4709. doi: 10.1038/srep04709.
19. Lüönd F., Tiede S., Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *Br J Cancer*. 2021 Jul; 125(2): 164–175. doi: 10.1038/s41416-021-01328-7.
20. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24(9): 2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
21. Romagnoli M., Bresson L., Di-Cicco A., Pérez-Lanzón M., Legoix P., Baulande S., de la Grange P., De Arcangelis A., Georges-Labouesse E., Sonnenberg A., Deugnier M.A., Glukhova M.A., Faraldo M.M. Laminin-binding integrins are essential for the maintenance of functional mammary secretory epithelium in lactation. *Development*. 2020; 147(4): dev181552. doi: 10.1242/dev.181552.
22. Smeland H.Y., Askeland C., Wik E., Knutsvik G., Molven A., Edelman R.J., Reed R.K., Warren D.J., Gullberg D., Stühr L., Akslen L.A. Integrin $\alpha 1 \beta 1$ is expressed in breast cancer stroma and associates with aggressive tumor phenotypes. *J Pathol Clin Res*. 2020 Jan; 6(1): 69–82. doi: 10.1002/cjp2.148.
23. Andrade D., Rosenblatt J. Apoptotic regulation of epithelial cellular extrusion. *Apoptosis*. 2011 May; 16(5): 491–501. doi: 10.1007/s10495-011-0587-z.

Поступила/Received 07.06.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 25.07.2022

Принята к публикации/Accepted 15.08.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

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. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Крахмаль Надежда Валерьевна: сбор и обработка данных, морфологическое исследование материала, иммуногистохимическое исследование, написание статьи.

Завьялова Марина Викторовна: морфологическое исследование материала, статистическая обработка, анализ полученных результатов.

Вторушин Сергей Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Таширева Любовь Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Перельмутер Владимир Михайлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda V. Krakhmal, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

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). ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department, 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.

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

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTION

Nadezhda V. Krakhmal: data collection and analysis, morphological study, immunohistochemistry study, drafting the manuscript.

Marina V. Zavyalova: morphological study, statistical analysis, study analysis.

Sergey V. Vtorushin: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Lubov A. Tashireva: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Vladimir M. Perelmutter: study design and conception, study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Александров В.А., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Точильников Г.В. Противоопухолевое действие 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) на рост спонтанных опухолей молочной железы у HER-2/neu трансгенных мышей. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 76–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-76-82

For citation: Alexandrov V.A., Stukov A.N., Zmitrichenko Y.G., Tochilnikov G.V. The antitumor effect of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlomisol) on the growth of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 76–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-76-82

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ 2-[3-(2-ХЛОРЕТИЛ)-3-НИТРОЗОУРЕИДО]-1,3-ПРОПАНДИОЛА (ХЛОНИЗОЛА) НА РОСТ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У HER-2/NEU ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ

В.А. Александров, А.Н. Стуков, Ю.Г. Змитриченко, Г.В. Точильников

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

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

Аннотация

Введение. Современное лечение HER2-положительного метастатического рака молочной железы (PMЖ) основано на использовании анти-HER2-блокаторов как патогенетических препаратов, а также поиске оптимальной комбинации противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия. Интересно выяснить потенциальную активность хлонизола при HER2+ PMЖ. **Цель исследования** – оценить противоопухолевую активность отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) на рост спонтанных опухолей молочной железы у HER2/neu трансгенных мышей линии FVB/N. **Материал и методы.** В проспективном исследовании использовали 5-месячных мышей-самок с развившимися HER2-позитивными опухолями молочной железы. Из этих животных были сформированы десять пар с практически одинаковыми размерами новообразований (соответственно, для контрольной группы и группы лечения хлонизолом). Хлонизол вводили в дозе 20 мг/кг внутривенно однократно. За животными наблюдали в течение 30 дней. **Результаты.** Во всех десяти парах мышей хлонизол проявил выраженный противоопухолевый эффект, вплоть до полной временной регрессии опухоли. При суммировании сравнительных результатов всех десяти пар животных торможение роста опухолей (ТРО) при применении хлонизола по сравнению с контролем составило 90–97 % ($p < 0,0001$), а площадь под кинетической кривой роста опухоли у мышей, получивших хлонизол, была в 13,6 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,0001$), свидетельствуя о выраженном эффекте. **Заключение.** Хлонизол обладает высокой терапевтической активностью, ингибируя рост спонтанного HER2+ PMЖ у мышей линии FVB/N.

Ключевые слова: 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3пропандиол, хлонизол, трансгенные мыши, HER2+ рак молочной железы, спонтанные опухоли.

THE ANTITUMOR EFFECT OF 2-[3-(2-CHLOROETHYL)-3-NITROSOUREIDO]-1,3-PROPANEDIOL (CHLONISOL) ON THE GROWTH OF SPONTANEOUS MAMMARY TUMORS IN HER-2/NEU TRANSGENIC MICE

V.A. Alexandrov, A.N. Stukov, Y.G. Zmitrichenko, G.V. Tochilnikov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia,
St. Petersburg, Russia

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

E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

Abstract

Background. Current treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (BC) is based on the use of anti-HER2 blockers as pathogenic drugs, as well as the search for the optimal combination of anticancer drugs with different mechanisms of action. The potential activity of chlonisol in HER2+ BC is of great interest. **The aim of the study** was to evaluate the antitumor effect of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosouriedo]-1,3-propanediol (chlonisol) on the growth of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic FVB/N mice. **Material and Methods.** A prospective study used 5-month-old female mice with HER2-positive mammary tumors. Of these animals, ten pairs with almost the same size of tumors were formed (respectively, for the control group and the chlonisol treatment group). Chlonisol was administered at a dose of 20 mg/kg intraperitoneally, once. The animals were followed up for 30 days. **Results.** In all ten pairs of mice, chlonisol showed a significant antitumor effect, up to a complete temporary regression of the tumor. When summing the comparative results of all ten pairs of animals, the inhibition of tumor growth (ITG) in the chlonisol treatment group was 90-97 % ($p < 0.0001$), and the area under the kinetic curve of tumor growth was 13.6 times less than in the control group ($p < 0.0001$), thus indicating a significant effect. **Conclusion.** Chlonisol has a high therapeutic activity by inhibiting the growth of spontaneous HER2-positive breast tumors in FVB/N mice.

Key words: 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosouriedo]-1,3-propanediol, chlonisol, transgenic mice, HER2+ breast cancer, spontaneous tumors.

Введение

В ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург) Минздрава России было создано новое активное противоопухолевое соединение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3пропандиол (хлонизол). Хлонизол принадлежит к классу нитрозоалкилмочевин из группы алкилнитрозоуреидопропандиолов, которые являются препаратами алкилирующего механизма действия. До сих пор хлонизол тестировался и был активен на стандартных перевиваемых опухолях у животных [1, 2]. Для более полной характеристики спектра активности этого соединения принципиально важно изучить на опухолях у генетически модифицированных животных, в частности с амплификацией гена HER2/neu рака молочной железы (РМЖ).

У человека HER2-положительный РМЖ представляет собой агрессивный подтип опухоли, которая трудно поддается химио- и гормонотерапии. Современная стратегия лечения HER2-положительного метастатического РМЖ основана на использовании, прежде всего, таргетных анти-HER2-блокаторов [3, 4] и поиске оптимальной комбинации препаратов с различным механизмом действия [5] для преодоления терапевтической резистентности, а также лечения метастазов в головной мозг, которые часто развиваются в процессе лечения [6]. В качестве дополнительной химиотерапии нередко применяют антрациклины и таксаны и также некоторые алкилирующие препараты: цисплатин, циклофосфамид, ломустин [5]. Возможно, хлонизол может быть интересен в качестве дополнительного препарата при химиотерапии HER2+ РМЖ.

Цель исследования – оценка противоопухолевой активности отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) на рост спонтанных опухолей молочной железы у HER2/neu трансгенных мышей линии FVB/N.

Материал и методы

В работе использованы мыши-самки линии FVB/N, трансгенные по гену рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), которые были получены из Национального института старения Италии (INRCA) и несколько лет поддерживаются в виде разводки в виварии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург) Минздрава России. Эти мыши характеризуются высокой частотой (выше 90 %) развития спонтанных опухолей молочных желез у самок, иногда они возникают и у самцов [7]. В течение эксперимента все животные находились в виварии при стандартных условиях содержания (12:12-часовой искусственный режим освещения, проточно-вытяжная вентиляция и температура 20–25 °C), получали стандартный комбинированный корм (ООО «Лабораторкорм», Москва) и питьевую водопроводную воду *ad libitum*.

Эксперименты на животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также под контролем этического комитета «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Минздрава России.

В исследовании использовали 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол), разработанный в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и синтезированный при участии ООО КемКонсалт (Россия). Схема синтеза, некоторые физико-химические свойства хлонизола, а также сведения о его токсичности были приведены в наших публикациях [1, 2]. 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол представляет собой мелкокристаллическое твердое вещество бледно-желтого цвета с

температурой плавления 91–92 °С. Идентичность этого химического соединения была подтверждена с помощью ВЭЖХ. Его структура была охарактеризована с помощью ПМР и масс-спектров.

В экспериментах были использованы 20 самок трансгенных мышей HER2/neu линии FVB/N в возрасте 5 мес с визуально и пальпаторно определяемыми спонтанными опухолями молочной железы различного размера (от 6 до 144 мм³). Гистологически эти опухоли характеризовались как инвазивный РМЖ (рис. 1). Подтверждение повышенной экспрессии транскрипта HER2+ в опухолях молочной железы у HER2/neu трансгенных мышей из разведения нашего института проводится систематически (ПЦР исследование мРНК в реальном времени методом дельта-Сt).

В проспективном исследовании 20 мышей со спонтанными HER2+ опухолями молочных желез подразделены на 10 пар таким образом, чтобы каждая мышь, получавшая хлонизол, соответствовала контрольной мыши с практически таким же объемом опухоли. Хлонизол растворяли в 0,9 % растворе натрия хлорида и вводили внутривенно (в/в), однократно в максимально переносимой дозе 20 мг/кг в объеме 10 мл/кг. Соответствующим контрольным мышам вводили в/в однократно 0,9 % раствор натрия хлорида из расчета 10 мл/кг. После этого в течение 30 дней ежедневно контролировали состояние животных и определяли объем опухолей по общепринятым линейным замерам. На 31-й день всех мышей эвтаназировали; после их вскрытия опухоли и другие органы с видимой патологией фиксировали в 10 % формалине для последующей стандартной обработки и гистологического изучения.

Противоопухолевую активность хлонизола рассчитывали по общепринятым показателям – торможению роста опухоли (ТРО) и индексу роста опухоли (ИРО). ТРО определяли в процентах по формуле

$$\text{ТРО} = (V_{\text{к}} - V_{\text{э}}) / V_{\text{к}} \times 100,$$

где $V_{\text{к}}$ – средний объем опухоли в контрольной группе, мм³; $V_{\text{э}}$ – в экспериментальной группе (введение хлонизола), мм³.

ИРО определяли в процентах по формуле

$$\text{ИРО} = S_{\text{э}} / S_{\text{к}} \times 100,$$

где $S_{\text{э}}$ – площадь под кинетической кривой роста опухоли в экспериментальной группе (введение хлонизола) животных; $S_{\text{к}}$ – в контрольной группе.

Для измерения площади под кинетической кривой роста опухоли использовали метод трапеций [8]. ИРО % является интегральным критерием активности препарата, учитывающим не только выраженность, но и устойчивость проявления противоопухолевого эффекта во времени.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием программ Statgraph (GraphPad Prism, версия 8,0). Суммированные данные в сравниваемых парах животных рассчитывали как среднее и стандартную ошибку среднего (SEM). Различия в группах оценивали с помощью теста Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У всех контрольных мышей (в каждой паре) объем опухолей молочной железы значительно увеличивался, прогрессируя с ростом продолжительности наблюдения – с 1-го по 31-й день (табл. 1). Напротив, у большинства мышей, получивших хлонизол, размер опухоли либо не изменился по сравнению с исходным уровнем в 1-е сут, либо уменьшился и только у некоторых незначительно увеличился. При учете средних значений ингибирования опухолевого роста (ТРО), вызванное хлонизолом, достигало в разные сроки наблюдения 90–97 % ($p < 0,0001$).

Площадь (S) под кинетической кривой роста опухоли у всех мышей, получивших хлонизол, была значительно меньше, чем у контрольных животных (в среднем в 13,6 раза, $p < 0,0001$). Общий показатель ИРО при применении хлонизола составил 9,0 % по сравнению со 100,0 % в контроле ($p < 0,0001$), что свидетельствует о выраженном противоопухолевом действии этого соединения в отношении спонтанных HER2-положительных опухолей молочных желез (табл. 2).

Обсуждение

В работе использована проспективная схема экспериментов с подбором сопоставимых пар животных-опухоленосителей для установления терапевтической активности хлонизола. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном противоопухолевом действии хлонизола на рост спонтанного HER2-положительного РМЖ у мышей. Ранее нами было показано, что хлонизол может ингибировать рост различных перевиваемых опухолей: лейкемию Р388, меланому В16, эпидермоидный рак легкого Льюис, карциносаркому Уокера [1, 2].

Целесообразно сравнить терапевтическую активность хлонизола с известным препаратом ломустин, который был изучен нами на HER2-позитивных опухолях молочной железы у мышей, но после их трансплантации [9]. Ломустин является одним из препаратов, применяемых у больных с метастазами в головной мозг [10, 11]. Важно, что ломустин (CCNU; N-(2-хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина), как и хлонизол, относится к соединениям из класса нитроалкиломочевин с алкилирующим механизмом действия [12].

В наших экспериментах [9] ломустин (50 мг/кг) тормозил рост трансплантированных в/м HER2+

Таблица 1/Table 1

**Влияние хлонизола на рост спонтанных опухолей молочной железы у
HER-2/neu трансгенных мышей**

Effect of chlonisol on the growth of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice

Групповые пары мышей (№/воздействие)/ Group pairs of mice (No/exposure)		Объем опухолей, мм ³ /Volume of tumors, mm ³ Дни от начала лечения/Days from the start of treatment			
		1*	11	21	31
1	Контроль (n=1)/Control (n=1)	6	287	1208	2773
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	6	0	6	18
2	Контроль (n=1)/Control (n=1)	6	98	259	1377
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	6	0	18	166
3	Контроль (n=1)/Control (n=1)	18	285	675	726
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	18	0	0	6
4	Контроль (n=1)/Control (n=1)	40	664	1340	1974
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	40	0	0	6
5	Контроль (n=1)/Control (n=1)	40	93	680	583
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	40	0	0	18
6	Контроль (n=1)/Control (n=1)	40	121	434	824
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	40	6	6	40
7	Контроль (n=1)/Control (n=1)	75	166	510	1223
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	75	8	40	405
8	Контроль (n=1)/Control (n=1)	126	416	1210	1690
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	126	0	6	115
9	Контроль (n=1)/Control (n=1)	121	434	824	2248
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	126	0	6	48
10	Контроль (n=1)/Control (n=1)	139	308	538	1179
	Хлонизол (n=1)/Chlonisol (n=1)	144	75	144	600
Контроль (n=10)/Control (n=10)		61,1 ± 16,1**	287,2 ± 57,4**	767,8 ± 116,7**	1459,7 ± 224,0**
Хлонизол, 20 mg/kg (n=10)/ Chlonisol, 20 mg/kg (n=10)		62,1 ± 15,6** – p=0,9279	8,9 ± 7,4** 97 %*** p<0,0001	22,6 ± 14,0** 97 %*** p<0,0001	142,2 ± 63,9** 90 %*** p<0,0001

Примечания: * – день введения хлонизола (20 мг/кг); ** – суммированные результаты в группах; *** – ТРО % (торможение роста опухоли в %); p – достоверность к контролю.

Note: * – day of administration of chlonisol (20 mg/kg); ** – summarized results in groups; *** – ITG % (inhibition of tumor growth in %); p-value – statistical significance.

РМЖ: ТРО составляло 52–96 % (p<0,0001), а ИРО не превышал 33 % (при 100 % в контроле). После интракраниальной трансплантации HER2+ РМЖ применение ломустина увеличивало медиану продолжительности жизни животных на 43 % (p<0,001) [9]. Таким образом, противоопухолевая активность ломустина в экспериментах с трансплантируемым HER2-позитивным РМЖ у мышей была сопоставима с таковой при испытании хлонизола на рост спонтанных опухолей этого типа.

Мы не встретили данных по изучению других противоопухолевых препаратов на рост HER2+ РМЖ у трансгенных мышей. Однако известны препараты (ресвератрол, пептид эпиталон, метформин, мелатонин и другие) с различным механизмом действия (антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, нормализующим гомеостаз и др.), которые способны тормозить риск возникновения и развития опухолей, т.е.

влиять на спонтанный канцерогенез [7, 13–15]. Однако они относятся к химиопрофилактике рака [16]. Формально они не могут сравниваться, поскольку химиотерапия рака – это ингибирующее действие противоопухолевых препаратов на рост уже развившихся опухолей, в большинстве случаев в результате цитостатического и цитотоксического эффекта на опухолевые клетки.

Заключение

Хлонизол проявляет высокую ингибирующую активность на рост спонтанного HER2+ РМЖ у трансгенных мышей, хотя это соединение не является таргетным препаратом. Возможно, он окажется эффективным в качестве дополнительного препарата (например, для терапии ЦНС метастазов), но не может рассматриваться альтернативой в сравнении с современными таргетными анти-HER2-блокаторами, в частности, с создан-

Таблица 2/Table 2

Влияние хлонизола на рост спонтанных опухолей молочных желез у HER2/neu трансгенных мышей при оценке эффекта по площади под кинетической кривой роста опухолей (S) и индексу роста опухолей (ИПО)

Effect of chlonisol on the growth of spontaneous mammary tumors in HER2/neu transgenic mice as evaluated by the area under the tumor growth kinetic curve (S) and tumor growth index (TGI)

Групповые пары мышей (№/воздействие)/ Group couples mice (No/impact)		S	S_K/S_3	ИПО (S_3/S_K)/ TGI (S_E/S_K)
1	Контроль/Control (n=1)	28845	160,2	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	180180	–	0,60 %
2	Контроль/Control (n=1)	10485	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	1040	10,4	9,9 %
3	Контроль/Control (n=1)	13320	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	120	111,0	0,9 %
4	Контроль/Control (n=1)	30110	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	230	130,9	0,8 %
5	Контроль/Control (n=1)	10845	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	290	37,4	2,7 %
6	Контроль/Control (n=1)	9970	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	520	19,2	5,3 %
7	Контроль/Control (n=1)	13250	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	2880	4,6	21,7 %
8	Контроль/Control (n=1)	25340	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	1265	20,0	5,0 %
9	Контроль/Control (n=1)	24425	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	930	26,3	3,8 %
10	Контроль/Control (n=1)	15050	–	100,0 %
	Хлонизол/Chlonisol (n=1)	5910	2,6	39,3 %
Контроль (n=10)/ Control (n=10)		18164 ± 2548*	–	100,0 %
Хлонизол, 20 mg/kg (n=10)/ Chlonisol, 20 mg/kg (n=10)		1337 ± 571* p<0,0001	13,6	9,0 %

Примечания: S_K и S_3 – площадь под кинетической кривой роста опухолей в контрольной и экспериментальной (введение хлонизола) группах; * – суммированные средние значения S; p – достоверность к контролю.

Note: S_C and S_E – the area under the kinetic curve of tumor growth in the control and experimental (Chlonisol administration) groups; * – the summarized average values of S; p-value – statistical significance.

ными с использованием моноклональных антител (трастузумаб и пертузумаб), а также конъюгатов антитело-лекарственное средство (трастузумаб эмтанзин) и ингибиторов тирозинкиназы (лапатиниб). Хлонизол обладает широким спектром противоопухолевой активности с учетом ранее

полученных результатов на других стандартных перевиваемых опухолях. Целесообразно проведение дальнейших доклинических испытаний для его продвижения в качестве потенциального противоракового препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Островская Л.А., Филов В.А., Ивин Б.А., Стуков А.Н., Фомина М.М., Блюхтерова Н.В., Рыкова В.А., Конрадов А.А. Хлонизол – новый эффективный противоопухолевый препарат из класса нитрозоалкилмочевин. Российский биотерапевтический журнал. 2004; 3(1): 37–48. [Ostrovskaya L.A., Filov V.A., Ivin B.A., Stukov A.N., Fomina M.M., Blukhterova N.V., Rykova V.A., Konradov A.A. Chlonisol – the new alkylnitrosourea drug with antitumor activity. Russian Journal of Biotherapy. 2004; 3(1): 37–48. (in Russian)].

2. Стуков А.Н., Есиков К.А., Усманова Л.М., Харитонов Н.Н., Вершинина С.Ф., Змитриченко Ю.Г., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Семенов А.Л., Беспалов В.Г., Семиглазова Т.Ю. Синтез и противоопухолевая активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3- нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола). Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54(6) 35–8. [Stukov A.N., Esikov K.A., Usmanova L.M., Kharitonova N.N., Vershinina S.F., Zmitrichenko Yu.G., Filatova L.V., Latipova D.Kh., Se-

menov A.L., Bepalov V.G., Semiglazova T.Yu. Synthesis and antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol). Pharmaceutical Chemistry Journal 2020; 54(6): 35–8. (in Russian)]. doi: 10.1007/s11094-020-02242-7.

3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С., Дашян Г.А., Палтеев Р.М. Комплексная терапия HER2-позитивного рака молочной железы. Фарматека. Онкология. 2015; 8: 21–30. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S., Dashyan G.A., Paltuev R.M. Complex therapy of HER2-positive breast cancer. Pharmateka. Oncology. 2015; 8: 21–30. (in Russian)].

4. Moasser M.M., Krop I.E. The Evolving Landscape of HER2 Targeting in Breast Cancer. JAMA Oncol. 2015; 1(8): 1154–61. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2286.

5. Bredin P., Walshe J.M., Denduluri N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. Semin Oncol. 2020; 47(5): 259–69. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.07.008.

6. Pernas S., Tolaney S.M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11. doi: 10.1177/1758835919833519.
7. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Kovalenko I.G., Poroshina T.E., Semenchenko A.V., Provinciali M., Re F., Franceschi C. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol*. 2005; 40(8–9): 685–93. doi: 10.1016/j.exger.2005.07.007.
8. Holder D.J., Hsuan F., Dixit R., Soper K. A method for estimating and testing area under the curve in serial sacrifice, batch, and complete data designs. *J Biopharm Stat*. 1999; 9(3): 451–64. doi: 10.1081/BIP-100101187.
9. Стуков А.Н., Вершинина С.Ф., Козьявин Н.А., Семизлазова Т.Ю., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Иванцов А.О., Беспалов В.Г., Семенов А.Л., Беляева О.А., Киреева Г.С., Александров В.А., Точильников Г.В., Васильева И.Н., Майдин М.А., Тындык М.Л., Круглов С.С., Янус Г.А., Юрова М.Н. Изучение активности ломустина при переносимом HER2-положительном раке молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенных по HER2. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(5): 54–60. [Stukov A.N., Vershinina S.F., Kozjavin N.A., Semizlazova T.Yu., Filatova L.V., Latipova D.Kh., Ivantsov A.O., Bespalov V.G., Semenov A.L., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Alexandrov V.A., Tochilnikov G.V., Vasilyeva I.N., Maydin M.A., Tyndyk M.L., Kruglov S.S., Yanus G.A., Yurova M.N. Study of the effect of lomustin on HER2-positive breast cancer in FVB/N HER-2 transgenic mice. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(5): 54–60. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-54-60.
10. Ajaz M., Jefferies S., Brazil L., Watts C., Chalmers A. Current and investigational drug strategies for glioblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26(7): 419–30. doi: 10.1016/j.clon.2014.03.012.
11. Conte P.F., Giaccone G., Musella R., Calciati A. Combination chemotherapy for metastatic brain tumors. *Tumori*. 1981; 67(6): 559–62. doi: 10.1177/030089168106700608.
12. Nikolova T., Roos W.P., Krämer O.H., Strik H.M., Kaina B. Chloroethylating nitrosoureas in cancer therapy: DNA damage, repair and cell death signaling. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1868(1): 29–39. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.01.004.
13. Provinciali M., Re F., Donnini A., Orlando F., Bartozzi B., Di Stasio G., Smorlesi A. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer*. 2005; 115(1): 36–45. doi: 10.1002/ijc.20874.
14. Anisimov V.N., Khavinson V.K., Provinciali M., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Imyanitov E.N., Mancini R., Franceschi C. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer*. 2002; 101(1): 7–10. doi: 10.1002/ijc.10570.
15. Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A., Popovich I.G., Zabezinski M.A., Manton K.G., Semenchenko A.V., Yashin A.I. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer*. 2003; 103(3): 300–5. doi: 10.1002/ijc.10827.
16. Al Rabadi L., Bergan R. A Way Forward for Cancer Chemoprevention: Think Local. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017; 10(1): 14–35. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0194.

Поступила/Received 21.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 12.05.2023

Принята к публикации/Accepted 29.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александров Валерий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru. Researcher ID (WOS): AAB-1780-2020. Author ID (Scopus): 7006723656. ORCID: 0000-0002-0019-2685.

Стуков Александр Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4652-8674. Researcher ID (WOS): AAA-8606-2020. Author ID (Scopus): 7004016508. ORCID: 0000-0002-1741-6630.

Змитриченко Юлия Геннадьевна, младший научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6122-3450. Author ID (Scopus): 57224965741. ORCID: 0000-0002-9137-9532.

Точильников Григорий Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4366-6930. Researcher ID (WOS): ABD-7003-2020. Author ID (Scopus): 57194493773. ORCID: 0000-0003-4232-8170.

ВКЛАД АВТОРОВ

Александров Валерий Анатольевич: разработка концепции данного исследования, анализ полученных результатов, написание статьи.

Стуков Александр Николаевич: разработка концепции данного исследования, проведение экспериментов, статистическая обработка результатов.

Змитриченко Юлия Геннадьевна: проведение экспериментов, сбор и интерпретация данных.

Точильников Григорий Викторович: анализ и интерпретация результатов, обсуждение и утверждение окончательного варианта рукописи статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Авторы выражают благодарность руководителю научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, (г. Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., профессору, члену-корреспонденту РАН Владимиру Николаевичу Анисимову за предоставление HER-2 трансгенных мышей для проведения экспериментов.

ABOUT THE AUTHORS

Valeriy A. Alexandrov, MD, Professor, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru. Researcher ID (WOS): AAB-1780-2020. Author ID (Scopus): 7006723656. ORCID: 0000-0002-0019-2685.

Alexander N. Stukov, MD, DSc, Senior Research Scientist, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAA-8606-2020. Author ID (Scopus): 7004016508. ORCID: 0000-0002-1741-6630.

Yuliya G. Zmitrichenko, Junior Research Scientist, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57224965741. ORCID: 0000-0002-9137-9532.

Grigory V. Tochilnikov, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABD-7003-2020. Author ID (Scopus): 57194493773. ORCID: 0000-0003-4232-8170.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Valeriy A. Alexandrov: development of the concept of the study, analysis of the results, writing of the manuscript.

Alexander N. Stukov: development of the concept of the study, performing experiments, statistical processing of the results.

Yuliya G. Zmitrichenko: performing experiments, data collection and interpretation.

Grigory V. Tochilnikov: data analysis and interpretation, discussion and approval of the final version of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to Prof. Anisimov, Head of the Scientific Department of Carcinogenesis and Oncogerontology of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia for providing HER-2 transgenic mice for experiments.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-83-89

УДК: 618.19-006.6-08-059-06+616.833.34-07

Для цитирования: Худяков П.А., Потапов А.Л., Иванов С.А., Каприн А.Д. Ультразвуковая эластометрия плечевого сплетения после комбинированного лечения рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 83–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-83-89

For citation: Khudiakov P.A., Potapov A.L., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Ultrasound elastometry of the brachial plexus after combined modality treatment of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 83–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-83-89

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОМЕТРИЯ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.А. Худяков¹, А.Л. Потапов¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: pasha_lin@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия⁴

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁴

Аннотация

Применение эластометрии плечевого сплетения сдвиговой волной важно для повышения качества лечения пациенток с постмастэктомическим отеком верхней конечности. **Цель исследования** – оценка плотности тканей плечевого сплетения у пациенток после комбинированного лечения рака молочной железы с помощью соноэластометрии сдвиговой волной. **Материал и методы.** Обследовано 30 пациенток с постмастэктомическим отеком верхней конечности после комбинированного лечения рака молочной железы, которым выполнена эластометрия плечевого сплетения в межлестничной борозде сдвиговой волной. Сравнивали сторону, где применялась лучевая терапия, с контрлатеральной (здоровой) стороной у одной пациентки. **Результаты.** Медианные значения жесткости ткани в межлестничной борозде, измеренные путем эластометрии сдвиговой волной, составили 30,4 (26,2–35,8) и 16,2 (15–19) кПа на больной и здоровой стороне ($p < 0,001$) соответственно. Не выявлено значимых различий в жесткости тканей, связанных с возрастом пациенток, ведущей стороной (правая/левая) и индексом массы тела. **Выводы.** Эластометрия сдвиговой волной является альтернативным методом исследования плечевого сплетения при лучевой терапии рака молочной железы. На стороне с применением комбинированного лечения рака молочной железы периневральные ткани плечевого сплетения плотнее, чем на здоровой стороне. В клинической практике эластометрия может быть использована для наблюдения за динамикой лучевых повреждений и их последствий.

Ключевые слова: эластометрия плечевого сплетения, постмастэктомический отек верхней конечности, лучевые повреждения верхней конечности.

ULTRASOUND ELASTOMETRY OF THE BRACHIAL PLEXUS AFTER COMBINED MODALITY TREATMENT OF BREAST CANCER

P.A. Khudiakov¹, A.L. Potapov¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia¹

10, Marshal Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: pasha_lin@mail.ru¹

RUDN University, Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia³

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia³

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia⁴

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia⁴

Abstract

Shear wave elastometry is important for improving the quality of treatment of patients with postmastectomy edema of the upper limb. **Objective:** to assess the density of brachial plexus tissues measured by shear wave sonoelastometry in breast cancer patients who received combined modality treatment. **Material and Methods.** We examined 30 breast cancer patients with postmastectomy edema of the upper limb, who underwent shear wave elastometry of the brachial plexus in the interscalene region. The side where radiation therapy (RT) was delivered was compared with the contralateral (healthy) side in one patient. **Results.** The median values of tissue stiffness measured by shear wave elastometry were 30.4 (26.2–35.8) and 16.2 (15–19) kPa on the affected and unaffected side, respectively ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in tissue stiffness associated with the age of the patients, right/left side and body mass index. **Conclusion.** Shear wave elastometry is an alternative method for examining the brachial plexus in radiotherapy for breast cancer. On the RT side, the perineural tissues of the brachial plexus were denser than those on the healthy side. In clinical practice, elastometry can be used to monitor the dynamics of radiation damage and their consequences.

Key words: elastometry of the brachial plexus, postmastectomy edema of the upper limb, radiation injuries of the upper limb.

Введение

Лучевая терапия является одним из методов лечения после перенесенной радикальной операции по поводу рака молочной железы (РМЖ). Поздние лучевые повреждения сопровождаются осложнениями в области плечевого сплетения (снижение чувствительности, мышечная слабость и боли в верхней конечности) [1]. Это связано с фиброзными изменениями в периневральных тканях, их компрессией и ишемией вследствие массивного отека верхней конечности (лимфедемы) у 10–30 % пациенток после радикальной операции на молочной железе с лучевой терапией [2]. Такие виды осложнений оцениваются как визуальным осмотром, так и с использованием инструментальных методов – электромиографии (ЭМГ) [3], магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) [4]. МРТ и ЭМГ не всегда доступны на практике, являются инвазивными методиками обследования. МРТ не применима к пациенткам, страдающим клаустрофобией, с металлоконструкциями, кардиостимуляторами. Часто используется контрастное вещество. УЗИ плече-

вого сплетения используется при блокаде верхней конечности, посттравматических осложнениях и периневральном фиброзе [5]. Предполагается, что в условиях постлучевых изменений ультразвуковая визуализация в зоне плечевого сплетения будет отличаться от здоровых тканей. Требуется дать оценку эластичности периневральной области в качестве подтверждающих данных для ранней диагностики поражения надключичной области с включенным в него плечевым сплетением.

Соноэластометрия является неинвазивным методом, широко используется в диагностике злокачественных заболеваний молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, при оценке степени фиброза печеночной ткани [6, 7]. В настоящее время используется 2 метода: эластография компрессионная и метод сдвиговой волны (SWE). В отличие от компрессионной, эластометрия сдвиговой волной дает количественную оценку эластичности (жесткости) состояния периневральных областей. Скорость распространения волны в плотных (фиброзных) тканях выше, чем в интактных (здоровых). С использованием формулы

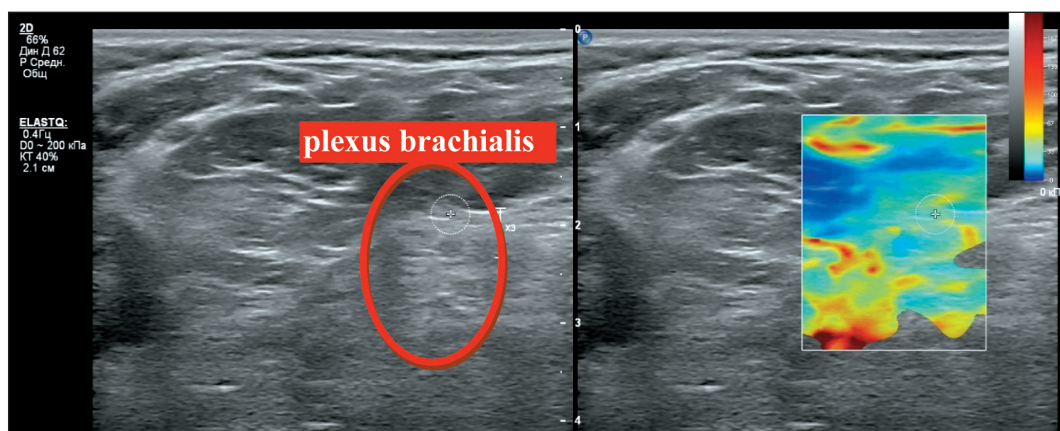


Рис. 1. Картирование плечевого сплетения в межлестничной борозде
Fig. 1. Mapping of the brachial plexus in the interscalene groove

расчета модуля Юнга она может быть рассчитана не только в м/с, но и в килопаскалях (кПа).

Цель исследования – оценка плотности тканей плечевого сплетения у пациенток после комбинированного лечения рака молочной железы с помощью соноэластометрии сдвиговой волной.

Материал и методы

Работа выполнялась на базе отдела анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2021 по 2023 г. В исследование включалось 30 пациенток в возрасте 48–70 лет (средний возраст – 63 года). Критериями включения являлись лимфостаз верхней конечности после комбинированного лечения РМЖ, включающего радикальную мастэктомию с подмышечной лимфаденэктомией и лучевую терапию на зоны регионарных лимфоузлов в разовой очаговой дозе – 2 Гр 5 раз в нед, СОД 44–50 Гр. Критериями исключения были воспаления, травмы и новообразования плечевого пояса.

Положение пациентки при исследовании: лежа на спине с повернутой в противоположную сторону головой. Зону межлестничной борозды с включенным в нее плечевым сплетением в условиях лучевой нагрузки и отека сравнивали под ультразвуковой навигацией с противоположной здоровой стороной у тех же пациенток. Использовался аппарат PHILIPS EPIQ7 с линейным датчиком PHILIPS eL18-4 20 Гц сдвиговой волной в режиме реального времени (ElastQ).

Ультразвуковой поиск плечевого сплетения в межлестничном пространстве включает на первом этапе получение серошкального изображения и поиск области исследования. После включения режима эластографии устанавливалось цветное окно с учетом зоны интереса, в данном случае в межлестничной борозде с заключенным в ней плечевым сплетением (рис. 1). Необходимо выждать несколько секунд для стабилизации цветовой рамки. В режиме «freezing» в рамке оценивается качество исследования в виде цветного распространения эластометрических волн. После этого

рассчитывается количественная оценка жесткости тканей, где на участках окрашивание было корректное.

Мы использовали европейские рекомендации по эластометрии, согласно которым для оценки жесткости ткани используется не менее 10 измерений [7]. Данный тип ультразвуковой эластографии (ElastQ) предоставляет значения жесткости в цветовом эластографическом окне, в котором значения кодируются разными цветами. Плотность ткани обозначается определенным цветом и картируется автоматически. Более жесткие участки ткани картируются красным цветом, мягкие – синим. Промежуточные – желтым и зеленым цветами. Осуществлялась количественная оценка жесткости исследуемой области, которая сравнивалась со здоровой (контралатеральной) стороной путем измерения значений модуля Юнга в кПа. При каждом измерении автоматически определяются значения модуля Юнга. Использовался индикатор качества данных при каждом измерении – IQR/Med «интерквартильный размах/медиана» представлено в виде процента. Соотношение IQR/Med используется как фактор качества, этот показатель должен быть $\leq 30\%$ на данном УЗ аппарате. EQI средн. – среднее значение жесткости ткани в кПа. Минимальное количество точек замера – 3 на каждое картирование с учетом стандартного отклонения [8] (рис. 2).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и открытого онлайн ресурса medstatistic.ru (<https://medstatistic.ru/>) с учетом современных рекомендаций [9]. Использовали критерий согласованных пар Wilcoxon. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлены значимые различия параметров жесткости тканей плечевого сплетения в межлестничной борозде у пациенток в зоне, подвергшейся лучевой терапии, и условно здоровой стороне (табл. 1). При

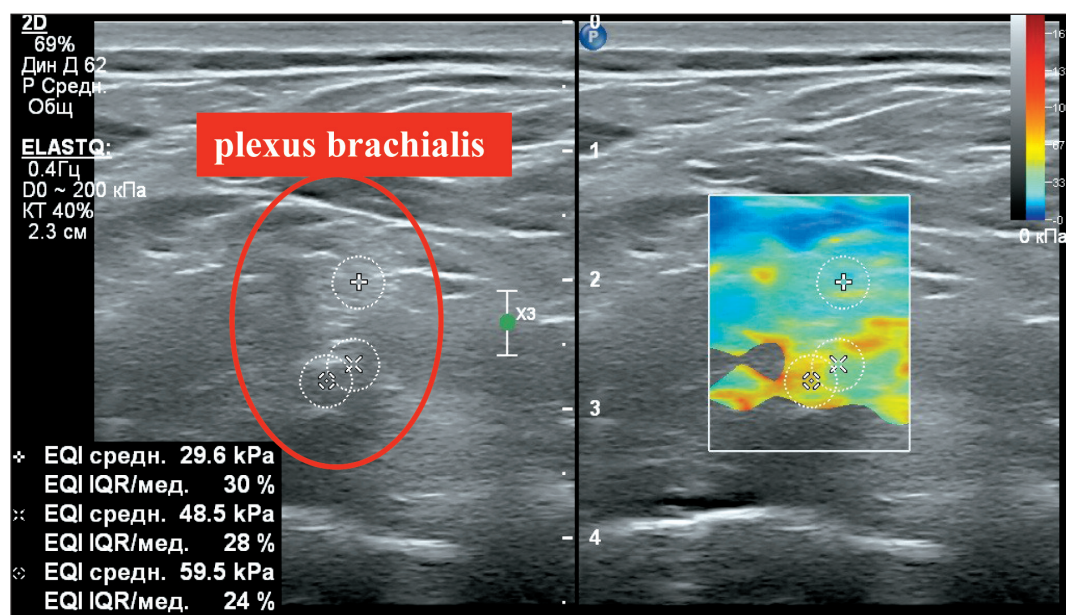


Рис. 2. Жесткость ткани периневральной области в межлестничной борозде, кПа
Fig. 2. Stiffness of the tissue of the perineural region in the interscalene groove, in kPa

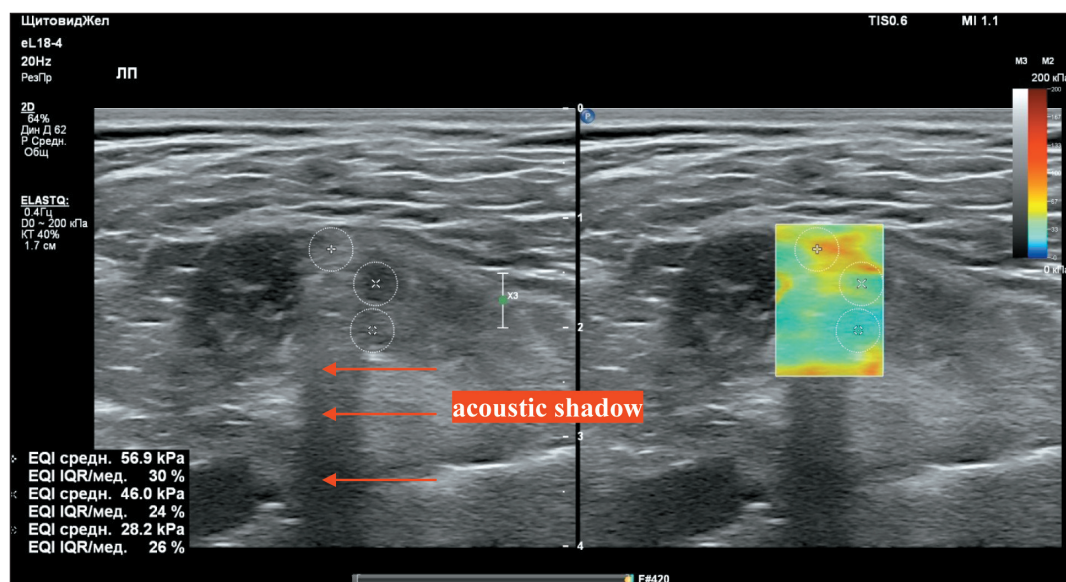


Рис. 3. Измерение эластичности плечевого сплетения у пациентки Ж., 56 лет, в межлестничной борозде на стороне комбинированного лечения с помощью SWE. Среднее значение 43,7 кПа
Fig. 3. Measurement of the elasticity of the brachial plexus with SWE in a 56-year-old patient; RT side. The average value is 43.7 kPa

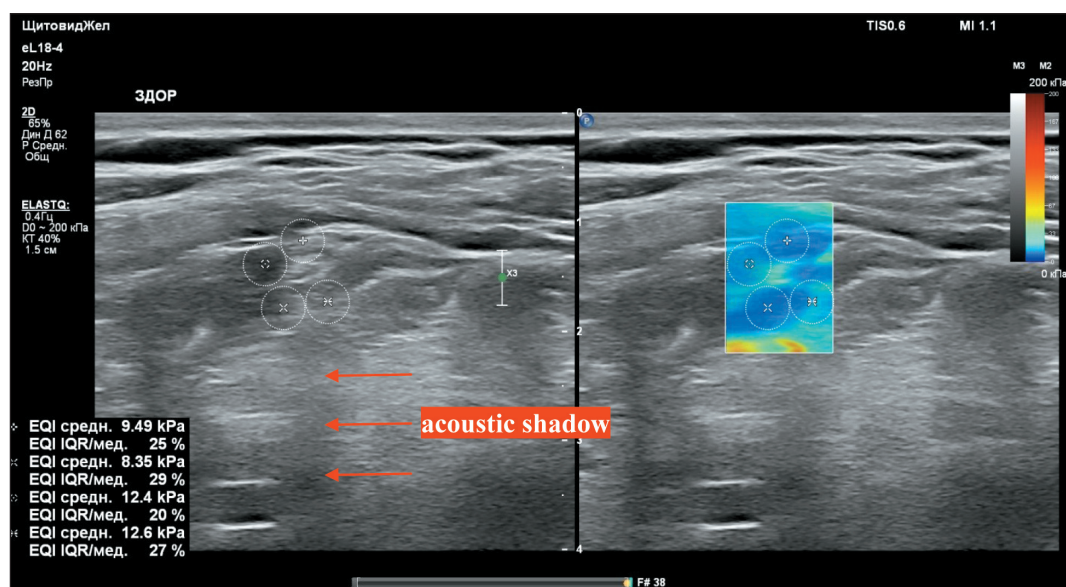


Рис. 4. Измерение эластичности плечевого сплетения у пациентки Ж., 56 лет, в межлестничной борозде с помощью SWE на контрлатеральной стороне. Среднее значение – 10,7 кПа
Fig. 4. Measurement of the elasticity of the brachial plexus with SWE in a 56-year-old patient; contralateral side. The average value is 10.7 kPa

Таблица 1/Table 1

Параметры жесткости тканей плечевого сплетения в межлестничной борозде сдвиговой волной, кПа

Parameters of stiffness of the tissues of the brachial plexus in the interscalene region by a shear wave, in kPa

Параметр/Parameter	Me (QI–QIII)	95 % ДИ/95 % CI
Лучевая терапия*/Radiation therapy*	30,4 (26,2–35,8)	28,8–33,6
Здоровая сторона/Healthy side	16,2 (15–19)	15,8–17,9

Примечание: * – различия между контрлатеральными и ипсилатеральными сторонами плечевого сплетения в межлестничной борозде значимы ($p < 0,001$).

Note: * – statistically significant differences were between the contralateral and ipsilateral sides of the brachial plexus in the interscalene groove ($p < 0,001$).

Таблица 2/Table 2

Жесткость тканей, кПа

Tissue stiffness, in kPa

Тип мягкой ткани/Soft tissue type		Модуль Юнга, кПа/ Young's Modulus, in kPa
Молочная железа/ Breast	Нормальная жировая/Normal fat tissue	18–24
	Нормальная железистая/Normal granular	28–66
	Фиброзная/Fibrous	96–244
	Карцинома/Carcinoma	22–560
Печень/Liver	Нормальная/Normal	6–7
	Цирроз/Cirrhosis	15–100
Почка/Kidney	Фиброзная ткань/Fibrous tissue	10–55

этом не выявлено влияния на указанные параметры таких показателей, как возраст, индекс массы тела и ведущая сторона (правша/левша).

Клинический пример

Пациентка Ж., 56 лет. На стороне, где проводилось комбинированное лечение РМЖ (рис. 3), окрашивание картированной зоны в зеленые и желтые цвета и среднее значение 43,7 кПа указывают на более плотную ткань по сравнению с контрольной (интактной) областью, где среднее значение модуля Юнга 10,7 кПа с окрашиванием в синий и голубой цвета (рис. 4). Также на интересующем участке перинеуральной области в зоне лучевой терапии визуально определяется умеренно выраженная акустическая тень (acoustic shadow) в зоне лучевых изменений (рис. 3), по сравнению с контрлатеральной стороной (рис. 4), где такая тень менее выражена.

Обсуждение

Проблема контроля осложнений лучевой терапии после комбинированного лечения РМЖ является актуальной. Результаты данного исследования показывают существенную разницу в жесткости ткани плечевого сплетения в надключичной области между ипсилатеральной и контрлатеральной сторонами. В литературе представлены экспериментально полученные количественные данные оценки модуля Юнга и, следовательно, жесткости различных тканей (табл. 2) [10]. Учитывая достаточно широкий разброс данных в одной и той

же области, абсолютные числовые значения как диагностический критерий не надежны.

Полученная нами двукратная разница в результатах между сторонами является относительной сравнительной величиной, показывающей разницу в плотности тканей. Контрлатеральная область необходима для корректной оценки количественных результатов жесткости ткани у одного и того же пациента. Разница в акустической тени под нервными корешками не всегда нами прослеживалась, но наличие ее указывает на зону с более плотными участками ткани на стороне проведения лучевой терапии. Аналогичные результаты получены в работе Т. Kültür et al. [11], которые проводили оценку плечевого сплетения эластографией сдвиговой волной после лучевой терапии рака молочной железы. Авторы показали увеличение плотности ткани более чем в 3 раза по отношению к здоровой стороне у той же пациентки. Значение эластичности ипсилатерального плечевого сплетения было значительно выше у пациентов, получавших лучевую терапию (51 кПа), по сравнению с контрлатеральным плечевым сплетением – 18 кПа.

Результаты по контрлатеральной стороне плечевого сплетения, идентичные нашим, получены М.А. Bedewi et al., которые использовали эластографию сдвиговой волной для оценки нервных корешков CV5–CVII плечевого сплетения в межлестничной борозде у здоровых людей, при этом получены нормальные соноэластографические значения. Модуль упругости при сдвиге нервно-

го корешка C5 составил 16,9 кПа, для нервного корешка CVI – 15,7 кПа, для нервного корешка CVII – 16 кПа [12].

Изменения эластичности ткани помогают вовремя распознать нарушения функции верхней конечности. Помимо лучевой терапии, радикальные операции с тотальной подмышечной лимфодиссекцией также ухудшают питание ткани, вызывают лимфостаз верхней конечности, плексопатии. Сахарный диабет, ожирение также усиливают частоту возникновения нарушений оттока лимфы. Лимфедема III–IV степени требует хирургической коррекции с безопасным видом обезболивания.

Блокада плечевого сплетения является альтернативным видом анестезии [13]. Практическое применение данных УЗИ, в частности эластометрии в режиме SWE, может учитываться при проведении межлестничных блокад. Периневральная область имеет более плотную структуру, поэтому необходимо учитывать полученные данные в обеспечении визуально контролируемого распространения местного анестетика в межлестничной борозде для снижения риска нежелательных осложнений регионарной анестезии. Изменения плотности периневрального

пространства и прилегающих тканей требуют более сильной нейростимуляции для точной локализации нервных корешков, позиции иглы и правильного распространения местного анестетика [14].

Выводы

В отличие от МРТ и ЭМГ, эластометрия сдвиговой волной является альтернативным методом исследования плечевого сплетения при лучевой терапии рака молочной железы, являясь объективным, неинвазивным доступным способом визуализации. В режиме SWE периневральные ткани, получившие лучевую нагрузку, жестче (плотнее), чем на здоровой стороне. Такие пациентки требуют большего внимания, более частого обращения для контроля последствий лечения РМЖ. Своевременная ультразвуковая диагностика, обнаружение начальных последствий лучевой терапии являются превентивной мерой охраны здоровья и улучшения качества жизни пациенток при выявлении отрицательных последствий комбинированного лечения РМЖ. В клинической практике она может быть использована для контроля за динамикой лучевых повреждений и их последствий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gosk J., Rutowski R., Reichert P., Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy – aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol.* 2007; 45(1): 26–30.
2. Пасов В.В., Червякова А.Е. Отдаленные результаты реконструктивно-пластических операций у больных вторичным лимфостазом верхних конечностей. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; (2): 72–6. [Pasov V.V., Chervyakova A.E. Long-term results of reconstructive-plastic surgeries in patients with secondary lymphostasis of upper extremities. *Siberian Journal of Oncology.* 2013; (2): 72–6. (in Russian)].
3. Partanen V.S., Nikkanen T.A. Electromyography in the estimation of nerve lesions after surgical and radiation therapy for breast cancer. *Strahlentherapie.* 1978; 154(7): 489–94.
4. Sakellariou V.I., Badilas N.K., Mazis G.A., Stavropoulos N.A., Kotoulas H.K., Kyriakopoulos S., Tagkalegkas I., Sofianos I.P. Brachial plexus injuries in adults: evaluation and diagnostic approach. *ISRN Orthop.* 2014. doi: 10.1155/2014/726103.
5. Griffith J.F. Ultrasound of the Brachial Plexus. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018; 22(3): 323–33. doi: 10.1055/s-0038-1645862.
6. Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине [Internet]. Рекомендации по проведению эластографии сдвиговой волной для оценки жесткости печени при использовании ультразвуковых аппаратов компании Philips с примером протокола 30.05.2017. [cited 2019 Mar 25]. URL: <http://www.rasudm.org/recomendation/details.htm?id=15>. [Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine. Recommendations for Shear Wave Elastography to Evaluate Liver Stiffness Using Philips Ultrasound Machines with Sample Protocol 30.05.2017. [cited 2019 Mar 25]. URL: <http://www.rasudm.org/recomendation/details.htm?id=15>. (in Russian)].
7. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017; 38(4): 16–47. doi: 10.1055/s-0043-103952. Erratum in: *Ultraschall Med.* 2017; 38(4): 48.

8. Ferraioli G., Filice C., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R., Cosgrove D., Dietrich C.F., Amy D., Bamber J.C., Barr R., Chou Y.H., Ding H., Farrokh A., Friedrich-Rust M., Hall T.J., Nakashima K., Nightingale K.R., Palmeri M.L., Schaffer F., Shiina T., Suzuki S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41(5): 1161–79. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.
9. Кузовлев А.Н., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Рябова Е.В., Гончарова Д.Д., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Выбор метода статистического анализа. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; 3: 88–93. [Kuzovlev A.N., Jadgarov M.Ja., Berikashvili L.B., Rjabova E.V., Goncharova D.D., Perehodov S.N., Lihvancev V.V. Choosing the right statistical test. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2021; 3: 88–93. (in Russian)]. doi: 10.17116/anaesthesiology202103188.
10. Sarvazyan A.P. Elastic properties of soft tissues. San Diego: Academic Press, 2001. p. 107–27.
11. Kültür T., Okumuş M., İnal M., Yalçın S. Evaluation of the Brachial Plexus With Shear Wave Elastography After Radiotherapy for Breast Cancer. *J Ultrasound Med.* 2018; 37(8): 2029–35. doi: 10.1002/jum.14556.
12. Bedewi M.A., Nissman D., Aldossary N.M., Maetani T.H., El Sharkawy M.S., Koura H. Shear wave elastography of the brachial plexus roots at the interscalene groove. *Neurol Res.* 2018; 40(9): 805–10. doi: 10.1080/01616412.2018.1480922.
13. Худяков П.А., Потапов А.Л. Оценка эффективности общей и регионарной анестезии при дерматилипофасциотомии у пациенток с постмастэктомическим отеком верхней конечности. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (4): 66–70. [Khudyakov P.A., Potapov A.L. Effectiveness of general and regional anesthesia for dermatolipofasciotomy in patients with upper limb swelling following mastectomy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* 2022; (4): 66–70. (in Russian)]. doi: 10.17116/anaesthesiology202204166.
14. Худяков П.А., Потапов А.Л., Дербугов В.Н. Способ межлестничной блокады плечевого сплетения при вторичном лимфостазе верхней конечности после радикальной мастэктомии. Патент РФ № 2735889. Заявл. 15.06.2020; Оpubл. 09.11.2020. [Khudyakov P.A., Potapov A.L., Derbugov V.N. The method of interstitial blockade of the brachial plexus in secondary lymphostasis of the upper limb after radical mastectomy. The patent of the Russian Federation No 2735889. 09.11.2020. (in Russian)].

Поступила/Received 06.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 02.06.2023

Принята к публикации/Accepted 14.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Худяков Павел Алексеевич, научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: pasha_lin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0272-4737.

Потапов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 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). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Худяков Павел Алексеевич: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, анализ или интерпретацию данной работы, написание черновика статьи.

Потапов Александр Леонидович: анализ научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: утверждение публикуемой версии статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: утверждение публикуемой версии статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel A. Khudiakov, Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). E-mail: pasha_lin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0272-4737.

Aleksandr L. Potapov, MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrej D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; 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 General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Pavel A. Khudiakov: study conception, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Aleksandr L. Potapov: analysis of scientific work, statistical processing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey A. Ivanov: final approval of the published version of the manuscript.

Andrej D. Kaprin: final approval of the published version of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е., Селиверстова О.М., Родина Г.А., Цыганова М.В. Непосредственные и отдаленные результаты резекций печени: опыт одного учреждения. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 90–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-90-98

For citation: Chichevatov D.A., Kalentjev V.V., Glukhov A.E., Seliverstova O.M., Rodina G.A., Tsyganova M.V. Early and long-term outcomes of liver resections: a single specialized center experience. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 90–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-90-98

EARLY AND LONG-TERM OUTCOMES OF LIVER RESECTIONS: A SINGLE SPECIALIZED CENTER EXPERIENCE

D.A. Chichevatov¹, V.V. Kalentjev², A.E. Glukhov¹, O.M. Seliverstova¹,
G.A. Rodina¹, M.V. Tsyganova¹

Penza State University, Penza, Russia¹

40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia. E-mail: chichevatov69@mail.ru¹

Penza Regional Oncology Hospital, Penza, Russia²

37a, Prospect Stroiteley, 440066, Penza, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the outcomes of a series of liver resections performed in a single regional specialized cancer center. **Material and Methods.** Eighty-nine patients underwent liver and/or extrahepatic bile duct resections in the Penza Regional Oncology Hospital over the 8-year study period. Malignancies were observed in 81 patients. Extended liver resections (4 segments or more) were performed in 58 (65.2 %) cases. **Results.** Postsurgical morbidity and mortality rates were 31.5 % (28 of 89) and 6.7 % (6 of 89), respectively. Six of 10 patients with primary liver carcinomas were alive without evidence of disease progression at a follow-up time ranged from 1.0 to 76.7 months. Adjuvant chemotherapy (ACT) was the only predictor (HR=0.40; 95 % CI 0.16–0.98) of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). The median survival time after liver resections for mCRC with or without ACT was 54.5 (95 % CI: 14.5–94.5) vs 21.8 months (95 % CI: 14.2–29.4), respectively. In mCRC patients with ACT, the 5-year overall survival rate was 44.8 ± 12.9 %. **Conclusion.** Primary hepatobiliary carcinomas and colorectal cancer liver metastases are the most common reasons for liver resections. A series of liver resections in a low-volume hospital is feasible with the achievement of good outcomes.

Key words: liver resection, malignant tumor, colorectal carcinoma, metastases.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ: ОПЫТ ОДНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Д.А. Чичеватов¹, В.В. Калентьев², А.Е. Глухов¹, О.М. Селиверстова¹,
Г.А. Родина¹, М.В. Цыганова¹

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия¹

Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40. E-mail: chichevatov69@mail.ru¹

ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр», г. Пенза, Россия²

Россия, 440066, г. Пенза, пр. Строителей, 37а²

Аннотация

Цель исследования – оценка результатов серийного выполнения резекций печени в условиях регионального специализированного онкологического учреждения. **Материал и методы.** В Пензенском областном онкологическом диспансере за 8 лет резекции печени и/или внепеченочных желчных протоков выполнены 89 пациентам. Злокачественные опухоли были у 81 пациента. Обширные резекции (4 и более сегментов) проведены в 58 (65,2 %) наблюдениях. **Результаты.** Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 28 (31,5 %) пациентов. Летальный исход наступил у 6 (6,7 %) из 89 человек. В группе первичных карцином печени из 10 пациентов шестеро живы в сроки от 1 до 76,7 мес. Адъювантная химиотерапия (АХТ) была единственным предиктором (HR=0,4; 95 % ДИ 0,16–0,98) общей

выживаемости в группе больных с метастазами колоректального рака (МКРР). Медианы выживаемости с/без АХТ после резекции печени по поводу МКРР составили 54,5 (95 % ДИ 14,5–94,5) vs 21,8 мес (95 % ДИ 14,2–29,4) соответственно. 5-летняя выживаемость у больных с АХТ – $44,8 \pm 12,9$ %. **Выводы.** В структуре резекций печени преобладают операции по поводу первичных гепато-билиарных опухолей и метастазов колоректального рака. Серийное выполнение резекций печени в условиях медицинской организации 3-го уровня возможно с достижением устойчивого удовлетворительного результата.

Ключевые слова: резекция печени, злокачественная опухоль, колоректальный рак, метастазы.

Introduction

Up to date clinical indications for liver resections are multiple. However, colorectal cancer metastases, primary tumors of the liver and extrahepatic bile ducts are the most frequent reasons for liver resections [1, 2]. Whilst liver resection remains the most efficient curative procedure, it has not become an easily reproduced one. Predominantly it is employed in high-volume centers [3, 4].

The latter is explained by various circumstances relevant to liver resections. Such points as personal experience [5], the anesthesia protocol [6], and complexity of the future liver remnant (FLR) estimation taking account of possible comorbidity and chemotherapy application are critical [7–10]. All these requirements are considered to be more feasible in a high-volume center, which provides high-quality medical care associated with low postsurgical mortality [11]. However, this remains a controversial point [3, 11, 12]. Accumulation of specific patients in special centers is warranted while incidence of malignant pathology is extremely low. As per liver resection such an approach may be not appropriate, because the rate of liver surgical procedures is high and steadily increases.

The objective of the study is the assessment of outcomes after multiple liver resections in a single low-volume regional oncology center.

Material and Methods

Eighty-nine patients underwent liver and/or extrahepatic bile ducts (EBD) resection in the Penza Regional Oncology Center from 2014 to 2021. Patients with the liver surgical extent less than one segment (marginal resections) were excluded. There were 44 (49.4 %) men and 45 (50.6 %) women aged 28 to 81, the mean age being 61.8 ± 8.8 .

Nosological forms are presented in Table 1. Benign liver pathologies were as diverse as the focal nodular hyperplasia (n=3), the hemangioma (n=2), the cystic lesion (n=1), the abscess (n=1), and the parasitic disease (n=1). Metastases of the pancreatic carcinomas (2), the pancreatic neuroendocrine tumor (NET) (n=1), the kidney cancer (n=3), retroperitoneal sarcomas (n=2), the ovarian cancer (n=1), the stomach gastrointestinal tumor (GIST) (n=1), the not otherwise specified (NOS) metastasis (n=1), and the liver fibrosarcoma (n=1) constitute the group of other tumors. Fifty-two (58.4 %) patients were operated for metastases of colorectal carcinomas.

Eighty-one of 89 patients underwent surgery for malignant tumors. Morphological patterns are presented in Table 2. Seventy-eight epithelial tumors were staged in accordance with TNM (8th edition) classification (Table 3). There was the following stage distribution: I – 5 (6.4 %), II – 27 (34.6 %), III – 22 (28.2 %), and IV – 24 (30.8 %). Nineteen of 52 (36.5 %) mCRC patients were operated on synchronous distant metastases. Besides, one patient with HCC, one with hilar cholangiocarcinoma, two with pancreatic carcinomas, and one with carcinoma not otherwise specified have synchronous M1 as well. Three patients with non-staged sarcomas underwent surgery for metachronous distant metastases.

We assessed FLR employing the CT Canon Aquilion One with the Liver Resection Planning package. Surgical extents are shown in Table 4. Anatomical portal liver resection was performed in 69 (77.5 %) of 89 patients. There were 30 (33.7 %) primary liver resections. In 59 (66.3 %) cases a liver surgical procedure was a subsequent step of treatment. None of the patients with mCRC were operated simultaneously.

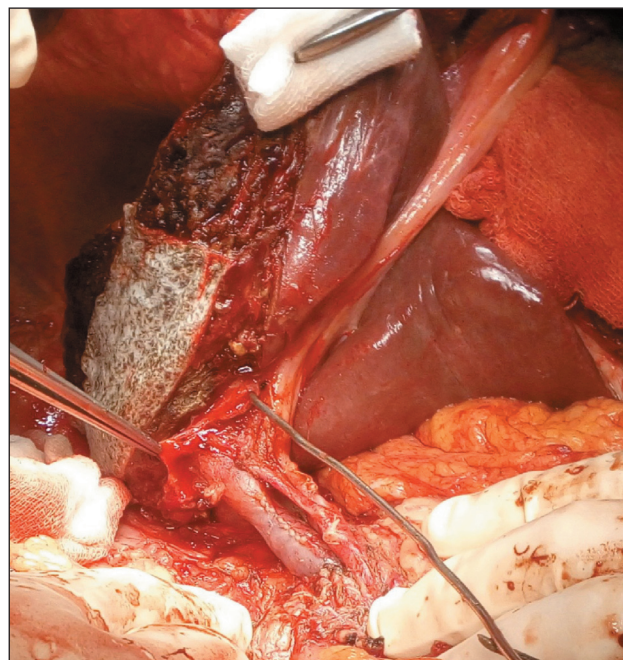


Fig. 1. Right-sided hemihepatectomy with resection of extrahepatic bile ducts. The probe is inserted into the left bile duct
Рис. 1. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией внепеченочных желчных путей. Зонд введен в левый желчный проток

Ten (11.2 %) extended surgical procedures were accomplished by resection of the following organs: EBD (6) (Fig. 1), diaphragm (2), multiple adjacent organs (2). Resection and angioplasty was performed in 4 cases on account of involvement of the inferior cave vein (2), the portal vein (1), and the hepatic artery (1). All liver resections were carried out applying the two-stage restricted infusion protocol with low CVP (up to 2 mmAq) at the first stage. Preliminary identification and ligation of afferent (hilar) and efferent vessels were provided for all large resections. Parenchymal dissection was performed using the US-destructor Söring Sonoca 300 and LigaSure vessel sealing. Cell Saver was employed when the intraoperative risk of bleeding was expected to be high.

Eleven of 52 (21.2 %) patients with mCRC had from 2 to 9 cycles of preoperative chemotherapy (CT). CAP, LF, FOLFOX, FOLFIRI, XELOX + bevacizumab were regimes employed. After liver resection 33 (63.5 %) of 52 patients received adjuvant chemotherapy (ACT) ranged from 1 to 12 courses. The following regimes were applied: CAP, LF, FOLFOX, FOLFIRI, ILF, IRI, XELIRI, XELOX, MitOX, FOLFOX + CAP, IRI + bevacizumab, IRI + FLOX.

Information about patients was collected in the formalized patients' medical cards that constituted the database based on the standard program package Microsoft Office Access. Descriptive statistics, crosstabulation, Kaplan-Meier overall survival (OS), Cox regression were estimated using the IBM SPSS

Table 1/Таблица 1

Nosological Forms Структура нозологий

Diagnosis/Диагноз	Frequency/Частота	Percentage/Процент
Benign liver pathology/Доброкачественная патология печени	8	9.0
Hilar cholangiocarcinoma (CC)/Опухоль Клатскина	6	6.7
Bismuth I	2	
Bismuth III	4	
Primary liver malignancies/Первичные злокачественные опухоли печени	11	12.4
Rectal cancer/Рак прямой кишки	23	25.8
Colon cancer/Рак ободочной кишки	29	32.6
Other metastases/Прочие метастазы	12	13.5
Total/Всего	89	100.0

Table 2/Таблица 2

Morphological Patterns of Tumors Морфологическая структура опухолей

Histological pattern/Гистологическая структура	Frequency/Частота	Percentage/Процент
GIST/ГИСО	1	1.2
Leiomyosarcoma/Лейомиосаркома	1	1.2
Fibrosarcoma/Фибросаркома	1	1.2
NET/НЭО	2	2.5
Renal cell carcinoma/Почечно-клеточный рак	3	3.7
Liver cholangiocarcinoma (LCC)/Холангиоцеллюлярный рак печени (ХЦР)	3	3.7
Hepatocellular carcinoma (HCC)/Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)	8	9.9
Adenocarcinoma/Аденокарцинома	62	76.5
Total/Всего	81	100.0

Table 3/Таблица 3

TNM (8th edition)

	N0	N1	N2	Total/Всего
T1M0	4	0	0	4
T2M0	11	1	1	13
T3M0	8	2	0	10
T4M0	18	8	1	27
Bcero	41	11	2	54
T0M1	2	0		2
T2M1	1	1		2
T3M1	3	0		3
T4M1	6	11		17
Total/Всего	12	12		24

Table 4/Таблица 4

Surgical Extents
Объемы резекций печени

Surgical procedure/Операция	Frequency/Частота	Percentage/Процент
Resection of EBD/Резекция внепеченочных желчных протоков (РВЖП)	3	3.4
Mesohepatectomy/Мезогепатэктомия	4	4.5
ALPPS*	6	6.7
Fissural segmentectomy/Атипичная резекция	7	7.9
Trisectionectomy/Трисекционэктомия	12	13.5
Anatomical segmentectomy/Анатомическая резекция	21	23.6
Hemihepatectomy/Гемигепатэктомия	36	40.4
Total/Всего	89	100.0

* – Associated Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy

Table 5/Таблица 5

Postsurgical complications
Послеоперационные осложнения

Complication/Осложнение	Frequency/Частота	Percentage/Процент
Biloma/Билома	4	14.3
Internal bleeding/ Внутреннее кровотечение	2	7.1
Respiratory failure/Дыхательная недостаточность	1	3.6
Bile fistula/Желчный свищ	10	35.7
Mesenteric ischemia/ Мезентериальный тромбоз	1	3.6
Wound infection/Нагноение операционной раны	2	7.1
External bleeding/Наружное кровотечение	1	3.6
Acute intestinal obstruction/Острая кишечная непроходимость	1	3.6
Pancreonecrosis/Панкреонекроз	1	3.6
Peritonitis/Перитонит	1	3.6
Liver failure/Печеночная недостаточность	2	7.1
Pneumonia/Пневмония	1	3.6
Renal failure/Почечная недостаточность	1	3.6
Total/Всего	28	100.0

Table 6/Таблица 6

Individual lifetime in small groups of cases after liver resection

Индивидуальная продолжительность жизни после резекций печени в малых группах наблюдений

Disease/Заболевание	Frequency/ Частота	Alive without tumor recurrence (term, months)/ Живы без прогрессирования (срок, мес)	Died of tumor recurrence (term, months)/ Умерли от прогрессирования (срок, мес)
Benign liver pathology/ Доброкачественная патология печени	8	1.0 – 104.0	
Hilar cholangiocarcinoma/Опухоль Клатскина	5	18.8; 73.4; 74.0	1.7 and 12.8
Metachronous metastases of kidney cancer/ Метахронные метастазы рака почки	3	31.0; 34.4; 88.8	
Pancreatic ductal carcinoma/ Протоковая карцинома поджелудочной железы	2		11.0 and 39.9
Pancreatic NET/ НЭО поджелудочной железы	1		30.1
Retroperitoneal tumors/ Опухоли забрюшинного пространства	2		8.8 and 64.4
Ovarian cancer/Рак яичников	1		26.7
Gastric GIST/ГИСО желудка	1	4.2	
Liver fibrosarcoma/Фибросаркома печени	1		6.8
No metastasis/ Метастаз в печень без выявленного первичного очага	1		8.9

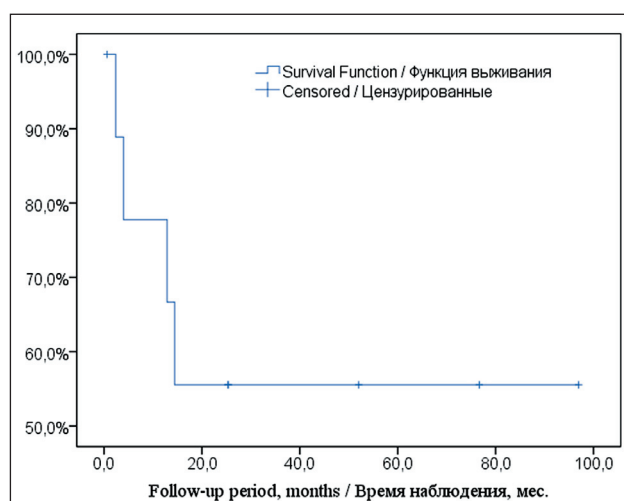


Fig. 2. The Kaplan–Meier curve of OS in the group of primary liver tumors

Рис. 2. Кривая общей выживаемости по методу Каплан–Мейера у больных с первичными опухолями печени

Statistics 23 software. Such notifications as $X \pm m$ must be regarded as a mean $\pm$ SE for survival and a mean $\pm$ SD for other descriptive statistics.

Results

From 10 to 17 (11 at the mean) liver resections were performed in our center annually. Post-surgical complications were registered in 28 (31.5 %) patients. These complications are presented in Table 5. Six (6.7 %) of 89 patients died. Necrosis of the hepatic-choledoch duct after standard hepatectomy and hepaticojejunostomy insufficiency after left bile duct resection that resulted in bile peritonitis were causes of death in two patients. Two patients died due to liver failure after the ALPPS procedure (n=1) and right-sided trisectionectomy for the long-lasting hilar CC complicated with obstructive jaundice and cholangitis (n=1). One case of peritonitis appeared as a result of stomach ulcer perforation. The patient underwent a series of second laparotomies, but the complication was not discharged. Mesenteric ischemia was a sequel of persistent atherosclerosis. Four died patients underwent surgery for mCRC, one for HCC, and one for hilar CC.

Long-term outcomes were assessed in the other 83 patients. Survival in small groups (less than 10) of patients is shown in Table 6. Kaplan-Meier survival was estimated in groups of primary liver carcinomas (n=10) and mCRC (n=48). The curve of OS in the group of primary carcinomas is presented in Fig. 2. Four of 10 patients with HCC/LCC died in the terms from 2.4 to 14.4 months. Six patients were alive without tumor recurrence at the follow-up time ranged from 1.0 to 76.7 months. The median follow-up time was 52.0 months.

The curve of OS in patients with mCRC is shown in Fig. 3. The median follow-up time was 34.7 months. The median OS after liver resection was 36.8 months,

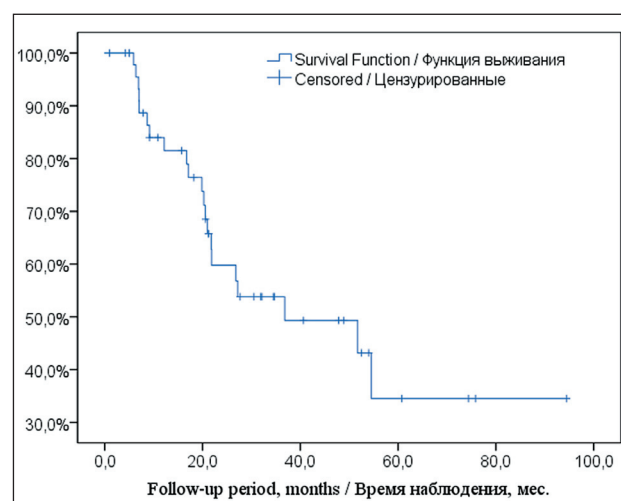


Fig. 3. The Kaplan–Meier curve of OS in the group of mCRC

Рис. 3. Кривая общей выживаемости по методу Каплан–Мейера у больных метастатическим колоректальным раком

(95 % CI: 5.9 – 67.8). The 5-year survival rate was 34.5 ± 10.8 %. There was no tumor progression in 14 (29.2 %) of 48 patients. Secondary liver metastases appeared in 4 (8.3 %). In the other 30 (62.5 %) cases, tumor recurrence including distant metastases in other organs or multiple distant ones was revealed.

In the frame of this investigation the Cox regression analysis was performed. The following variables were regarded as potential predictors: age, sex (male, female), tumor localization (colon, rectum), ACT after colorectal resections (yes, no), neoadjuvant CT prior to liver resection (yes, no), ACT upon liver surgery (yes, no). The single factor affecting OS was ACT after liver resection (model $\chi^2=4.26$; $p=0.04$; HR=0.40; 95 % CI: 0.16–0.98). Curves of OS depending on ACT application are shown in Fig. 4.

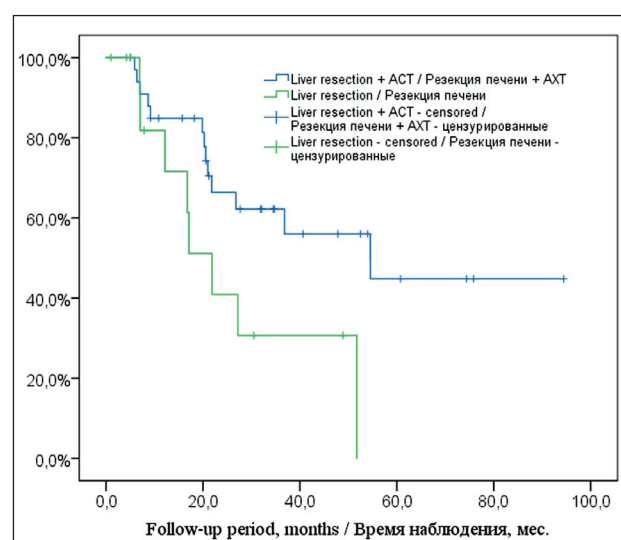


Fig. 4. Kaplan–Meier curves of OS depended on ACT in the group of mCRC

Рис. 4. Кривая общей выживаемости по методу Каплан–Мейера в зависимости от адъювантной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком

The median survival time with/without ACT after liver resection was 54.5 (95 % CI: 14.5–94.5) vs 21.8 months (95 % CI: 14.2–29.4), respectively. The 5-year survival rate in the group of ACT was 44.8 ± 12.9 %. In the group of patients without ACT, the 5-year survival rate was 0 % . After liver resection ACT was not applied to 15 patients due to surgical complications (n=9) and previous preoperative CT (n=6).

Discussion

Performing liver surgery in high-volume centers only remains a controversial point [11]. As per some investigations [4], personal surgical experience, initial patient's condition and a comorbidity level are more important influencing factors. Besides, some specific and quite satisfied results of low-volume centers contribution were published [12]. In our own opinion, a high level of surgical team rapport, affinity for single surgical modality, a stable patient stream, and performing up to 15 resections annually may provide proper skills among surgeons and anesthetists, on the assumption that the center deals with other high-tech operations in the same field.

Almost all types of standard anatomical liver resections are presented in our series, whilst 58 (65.2 %) procedures were large (including 4 or more segments). FLR calculated as 10 g of liver parenchyma per 1 kg of human body weight was considered to be absolutely acceptable. Unfortunately, such proportions could not be always obtained. Taking into account that majority of our patients who underwent large liver resections had received CT earlier, we regarded FLR as large as 40 % of the liver volume to be minimally valid [9]. Simple portal vein ligation (during staged colorectal surgery), embolization of the portal vein with subsequent chemoembolization of the hepatic artery, the ALPPS procedure were employed for induction of FLR hypertrophy [13, 14]. We believe that ALPPS is the most efficient inductor of FLR hypertrophy. Nevertheless, interest in ALPPS is declining nowadays due to a high risk of post-surgical complications and concurrent development of very safe non-inferior endovascular interventions [14]. We did not observe adverse effects after endovascular embolization or simple portal vein ligation. After 6 ALPPS procedures presented there were 3 bile leakages. The left bile duct injury required re-intervention in 1 case. The origin of bile leakage remained unknown in 2 patients as the complication was discharged by prolonged draining. Liver failure resulted in lethal outcome in 1 of 6 ALPPS's. On the whole, we consider ALPPS to be acceptable especially in the case of bi-lobar liver damaging that requires trisectionectomy associated with 1–2 metastasectomies of FLR [8]. In one case we performed ALPPS after inefficient portal embolization.

Transplantation techniques such as resection and plasty of afferent and efferent vessels were applied to 4 patients [15]. All resections were performed under

normothermia. We did not observe specific complications after such procedures.

Several authors reported the rate of post-surgical complications vastly ranging from 4.1 to 47.7 % [16]. In our series this item was as high as 31.5 %. As per Table 4, specific complications (bile leakage, bleeding, liver failure) constituted 64.3 % (18 of 28), whilst bile leakage predominated – 50.0 % (14 of 28). Re-intervention for bile leakage was performed in 4 patients; in two ones the complication was managed. The other 10 bile complications were cured by prolonged draining or US-navigated punctures. Parenchyma leakage was the most probable cause of these bile leakages. In general, the rate and set of post-surgical side events coincides with those reported by other authors [1, 16, 17].

Our colleagues announced the post-surgical mortality range from less than 1.0 % to 10.0 % [16]. We consider our own mortality 6.7 % to be high. However, 2 of 6 patients died due to comorbidity progression (stomach ulcer perforation and mesenteric ischemia). One death was caused by escalation of purulent cholangitis and liver failure developed before liver resection. This severe condition was a sequel of long-lasting non-drained obstructive jaundice and portal vein compression in the patient with hilar CC. Hence, this patient underwent surgery for life-threatening disease. Hence, only 3 patients died due to specific post-surgical complications. We believe the initial status of patients and the high rate of comorbidity undermined the level of mortality in our series. Besides, medical centers of the 3rd level in the Russian Federation cannot select patients most of the time, which adversely affects mortality. Other authors have analogous inference [4, 11].

In terms of long-term outcomes, all patients with benign pathology were expectedly cured successfully and stay alive without pathology progression.

Among 12 patients whom liver resection is not strongly prescribed to by clinical guidelines (neither mCRC nor hepato-biliar tumors), 8 demonstrated satisfied OS ranged from 31.0 to 88.0 mo under condition of additional drug therapy (Table 6). With the limited amount of such tumors we could not carry out a detailed controlled trial and draw strong conclusions. However, these results are believed to be a reason for individual planning of standard low-risk surgery if liver oligometastatic nature of the tumor is scrupulously proven.

Extrahepatic CC is regarded as a rare and very aggressive tumor associated with a poor prognosis. R0 resection is the only comprehensive curative option. Nevertheless, due to unfavorable site resectability of the tumor is low, post-surgical complications develop in 40–70 %, and surgical mortality is ranged within 5–15 % [18]. Even if R0 resection is accomplished, the incidence of tumor recurrence remains as high as 50–70 % and 5-year OS is as low as 10–40 % [18]. We presented the small series of extrahepatic CC

consisting of 6 patients. Excepting Bismuth I tumors all patients had large liver resections with resection of extrahepatic bile ducts. One patient died after surgery due to progression of tumor complications (discussed above). Two died because of early tumor recurrence. Three patients are still alive without evident tumor whereas two have been alive for more than 5 years.

HCC and LCC were not multiple in our series either, that is why they were included in one common group of primary liver carcinomas. HCC expectedly prevailed over LCC (8 of 11 cases) [19, 20]. Only one patient had liver cirrhosis as the background of the cancer. The OS median was not obtained among 10 survived patients. We think the present results coincide with those reported by colleagues [19, 20].

Undoubtedly, long-term outcomes of mCRC surgical treatment are of great interest because this carcinoma constitutes the largest group of liver resections [3, 17]. All our patients underwent staged surgery whilst current meta-analyses do not substantiate significant OS differences after simultaneous or staged procedures (HR=0.97 (95 % CI: 0.88–1.08) with contemporary decreasing of hospital stay by one week (MD=–6.27

(95 % CI: –8.20 –4.34), $p<0.001$, $I^2=94.00$ %) [21]. This phenomenon could be explained by reserved attitude towards simultaneous surgery on the part of coloproctologists. Regression analysis demonstrated significant escalation of OS in patients receiving ACT. A limited quantity of mCRC cases ($n=52$), different regimes of CT, and their unequal number let us analyze the whole mCRC group only in the frame of “intention-to-treat” protocol without stratification and explication. It is noteworthy that the choice of the optimal CT strategy (preoperative, postoperative, perioperative, without CT) is still a discussible subject that requires individual approach [8]. The median OS 36.8 mo and 5-year survival are similar to those reported by colleagues [2, 8, 21].

Conclusion

The set of nosological forms requiring liver resection is various with prevalence of primary hepato-biliar tumors and colorectal metastases. Serial implementation of liver resections in the low-volume 3rd level medical center demonstrates lasting satisfied results.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скипенко О.Г., Завенян З.С., Багмет Н.Н., Царьков П.В., Шатверян Г.А., Полищук Л.О., Абдуллаев А.Г., Макарова В.В. Резекция печени: ближайшие результаты 132 операций. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 11(4): 23–7. [Skipenko O.G., Zavenjan Z.S., Bagmet N.N., Tsarkov P.V., Shatverjan G.A., Polischuk L.O., Abdullaev A.G., Makarova V.V. Hepatic Resection: Immediate Results of 132 Operations. *Annals of HPB Surgery*. 2006; 11(4): 23–7. (in Russian)].
2. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Егоров В.И., Назаренко Н.А., Шевченко Т.В., Ионкин Д.А., Козырин И.А., Казаков И.В. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15(1): 43–52. [Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Egorov V.I., Nazarenko N.A., Shevchenko T.V., Ionkin D.A., Kozirin I.A., Kazakov I.V. Remote Results Influence of the Resections in the Colorectal Cancer Metastasis and Primary Liver Cancer Patients. *Annals of HPB Surgery*. 2010; 15(1): 43–52. (in Russian)].
3. Marwah S., Khan M.M., Chaudhary A., Gupta S., Negi S.S., Soin A., Nundy S. Two hundred and forty-one consecutive liver resections: an experience from India. *HPB (Oxford)*. 2007; 9(1): 29–36. doi: 10.1080/13651820600985259.
4. Lorenzo C.S., Limm W.M., Lurie F., Wong L.L. Factors affecting outcome in liver resection. *HPB (Oxford)*. 2005; 7(3): 226–30. doi: 10.1080/13651820510028864.
5. Lukmonov S., Usmanov O., Ismailov M., Madatov K., Kurbankulov U., Allazarov U. Immediate and long-term results of liver resections with metastatic lesion. *Ann Onc*. 2018; 29(5): 71–2. doi: 10.1093/annonc/mdy151.254.
6. Бельский В.А., Мольков А.М., Уткин И.А., Рабосина И.А., Загайнов В.Е. Протокол анестезии при обширных резекциях печени: смена парадигмы под влиянием опыта трансплантации печени (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(2): 39–51. [Belskiy V.A., Molkov A.M., Utkin I.A., Rabosina I.A., Zagaynov V.E. Belskiy V.A., Molkov A.M., Utkin I.A., Rabosina I.A., Zagaynov V.E. Anaesthesia protocol to extended liver resections: a paradigm shift under the influence of the experience of liver transplantation (literature review). *Annals of HPB Surgery*. 2016; 21(2): 39–51. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2016239-51.
7. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017; 22(1): 25–31. [Grebenkin E.N., Borisova O.A., Fomin D.K., Akhaladze G.G. About the liver functional reserve. *Annals of HPB Surgery*. 2017; 22(1): 25–31. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2017125-31.
8. Krasnodebski M., Bradford K.J., Wei S.H., Velasco J.D., Nishioka Y., Vauthey J.N. Chemotherapy in combination with resection for colorectal liver metastases – current evidence. *Surgery in Practice and Science*. 2020; 3. doi: 10.1016/j.sipas.2020.100021.
9. Загайнов В.Е., Серегин А.А., Зайцев А.И., Комаров Д.В., Шарабрин Е.Г., Рыхтик П.И., Кукош В.М., Загайнов В.Е. Современные методы стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени перед обширной резекцией: оценка эффективности и пути улучшения результатов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(3): 25–33. [Zagaynov V.E., Seregin A.A., Zaytsev A.I., Komarov D.V., Sharabrin E.G., Rykhlik P.I., Kukosh V.M., Zagaynov V.E. Modern Methods of Liver Fragment Vicarious Hypertrophy Stimulation prior to Advanced Resections: Assessment of Efficiency and Ways to Improve the Results. *Annals of HPB Surgery*. 2016; 21(3): 25–33. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2016325-33.
10. Hamady Z.Z., Kotru A., Nishio H., Lodge J.P. Current techniques and results of liver resection for colorectal liver metastases. *Br Med Bull*. 2004; 70: 87–104. doi: 10.1093/bmb/ldh026.
11. Eppsteiner R.W., Csikesz N.G., Simons J.P., Tseng J.F., Shah S.A. High volume and outcome after liver resection: surgeon or center? *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(10): 1709–16; discussion 1716. doi: 10.1007/s11605-008-0627-3.
12. Cawich S.O., Maharaj R., Naraynsingh V., Pearce N., Francis W., Bonadie K.O., Thomas D.A. Clinical outcomes after major hepatectomy are acceptable in low-volume centers in the Caribbean. *World J Hepatol*. 2019; 11(2): 199–207. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.199.
13. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Шабалин М.В., Башков А.Н., Григорьева О.О., Щербин В.В., Журбин А.С. ALPPS в преодолении малого остаточного объема печени при альвеококкозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23(4): 21–32. [Voskanyan S.E., Artemiev A.I., Naydenov E.V., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Shabalin M.V., Bashkov A.N., Grigorieva O.O., Shcherbin V.V., Zhurbin A.S. ALPPS in overcoming small remnant liver volume in alveolar echinococcosis. *Annals of HPB Surgery*. 2018; 23(4): 21–32. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2018421-32.
14. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obel A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right

hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012; 255(3): 405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.

15. Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Вишневский В.А. Трансплантационные технологии в резекционной хирургии местнораспространенных новообразований печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23(4): 11–20. [Efanov M.G., Alikhanov R.B., Vishnevsky V.A. Transplantation techniques in surgery for locally advanced liver tumors (review). *Annals of HPB Surgery*. 2018; 23(4): 11–20. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2018411-20.

16. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А., Карпов А.А. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2020; (3): 5–12. [Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Karpov A.A. Specific complications of liver resection and their prevention. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2020; (3): 5–12. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia20200315.

17. Полищук Л.О., Козмин Л.Д., Стройковский Д.Л., Доровской Е.С., Скипенко О.Г. Непосредственные результаты резекции печени после неoadъювантной химиотерапии колоректального рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; (1): 30–40. [Polishchuk L.O., Kozmin L.D., Stroiakovskiy D.L., Dorovskoy E.S., Skipenko O.G. Liver resection after

neoadjuvant colorectal chemotherapy: short-term results. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2010; (1): 3040. (in Russian)].

18. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(1): 18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.

19. Balogh J., Victor D., Asham E.H., Burroughs S.G., Boktour M., Saharia A., Li X., Ghobrial R.M., Monsour H.P. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016; 3: 41–53. doi: 10.2147/JHC.S61146.

20. Bednarsch J., Czigany Z., Heij L.R., Liu D., den Dulk M., Wiltberger G., Bruners P., Ulmer T.F., Neumann U.P., Lang S.A. Compelling Long-Term Results for Liver Resection in Early Cholangiocarcinoma. *J Clin Med*. 2021; 10(13): 2959. doi: 10.3390/jcm10132959.

21. Gavrilidis P., Sutcliffe R.P., Hodson J., Marudanayagam R., Isaac J., Azoulay D., Roberts K.J. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(1): 11–9. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.008.

Поступила/Received 19.01.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 02.06.2023

Принята к публикации/Accepted 14.06.2023

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Chichevatov, MD, Professor, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Vyacheslav V. Kalentjev, MD, Surgeon, Department of Surgery, Penza Regional Oncology Hospital (Penza, Russia).

Artem E. Glukhov, MD, Assistant of the Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

Olga M. Seliverstova, MD, Resident, Department of surgery, Penza State University (Penza, Russia).

Galina A. Rodina, MD, Resident, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

Mariya V. Tsyganova, student, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry A. Chichevatov: study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation of data, final approval of the version to be submitted.

Vyacheslav V. Kalentjev: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Artem E. Glukhov: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Olga M. Seliverstova: the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

Galina A. Rodina: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content.

Mariya V. Tsyganova: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чичеватов Дмитрий Андреевич, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Калентьев Вячеслав Владимирович, хирург, онколог, ГБУЗ «Пензенский областной онкологический центр» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 3235-6383.

Глухов Артем Евгеньевич, ассистент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 9136-7827.

Селиверстова Ольга Михайловна, ординатор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 1774-8817.

Родина Галина Александровна, ординатор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия).

Цыганова Мария Владимировна, студентка, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Чичеватов Дмитрий Андреевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, формирование дизайна исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение публикации.

Калентьев Вячеслав Владимирович: сбор информации, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение публикации.

Глухов Артем Евгеньевич: сбор информации, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение публикации.

Селиверстова Ольга Михайловна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, формирование дизайна исследования.

Родина Галина Александровна: сбор информации, обработка результатов исследования.

Цыганова Мария Владимировна: сбор информации, обработка результатов исследования.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107
УДК: 616.34-006.6-07-08

Для цитирования: *Gurjeet Singh*. Искусственный интеллект при колоректальном раке: обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107

For citation: *Gurjeet Singh*. Artificial intelligence in colorectal cancer: a review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 99–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN COLORECTAL CANCER: A REVIEW

Gurjeet Singh

Lords University, Chikani, Alwar, India

Abstract

The study objective: the study objective is to examine the use of artificial intelligence (AI) in the diagnosis, treatment, and prognosis of Colorectal Cancer (CRC) and discuss the future potential of AI in CRC. **Material and Methods.** The Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, and eLIBRARY databases were used to search for the publications. A study on the application of Artificial Intelligence (AI) to the diagnosis, treatment, and prognosis of Colorectal Cancer (CRC) was discovered in more than 100 sources. In the review, data from 83 articles were incorporated. **Results.** The review article explores the use of artificial intelligence (AI) in medicine, specifically focusing on its applications in colorectal cancer (CRC). It discusses the stages of AI development for CRC, including molecular understanding, image-based diagnosis, drug design, and individualized treatment. The benefits of AI in medical image analysis are highlighted, improving diagnosis accuracy and inspection quality. Challenges in AI development are addressed, such as data standardization and the interpretability of machine learning algorithms. The potential of AI in treatment decision support, precision medicine, and prognosis prediction is discussed, emphasizing the role of AI in selecting optimal treatments and improving surgical precision. Ethical and regulatory considerations in integrating AI are mentioned, including patient trust, data security, and liability in AI-assisted surgeries. The review emphasizes the importance of an AI standard system, dataset standardization, and integrating clinical knowledge into AI algorithms. Overall, the article provides an overview of the current research on AI in CRC diagnosis, treatment, and prognosis, discussing its benefits, challenges, and future prospects in improving medical outcomes.

Key words: artificial intelligence (AI), deep learning (DL), machine learning (ML), diagnosis, treatment, CRC.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР

Gurjeet Singh

Lords University, Chikani, Alwar, India

Аннотация

Цель исследования – оценка возможностей использования искусственного интеллекта (ИИ) в диагностике, лечении и прогнозировании колоректального рака (КРР), а также обсуждение потенциала ИИ в лечении КРР. **Материал и методы.** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах Web of Science, Scopus, PubMed, Medline и eLIBRARY. Было просмотрено более 100 источников по применению ИИ для диагностики, лечения и прогнозирования КРР. В обзор включены данные из 83 статей. **Результаты.** Проведен анализ литературы, посвященной применению искусственного интеллекта в медицине, особое внимание уделено его использованию при колоректальном раке. Обсуждаются этапы развития ИИ при КРР, включая молекулярную верификацию, лучевую диагностику, разработку

лекарств и индивидуальное лечение. Подчеркнуты преимущества ИИ в анализе медицинских изображений, таких как КТ, МРТ и ПЭТ, что повышает точность диагностики. Рассматриваются такие проблемы развития ИИ, как стандартизация данных и интерпретируемость алгоритмов машинного обучения. Подчеркивается роль ИИ в выборе оптимальной тактики лечения и повышении эффективности хирургического вмешательства. Учитываются этические и нормативные аспекты ИИ, включая доверие пациентов, безопасность данных и ответственность в проведении операций с использованием ИИ. Обсуждаются преимущества ИИ в диагностике, лечении и прогнозировании колоректального рака, проблемы и перспективы улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: искусственный интеллект, глубокое обучение, машинное обучение, диагностика, лечение, колоректальный рак.

Introduction

Heavy scientific and engineering calculations have transitioned from being done primarily by the human brain to being done more rapidly and precisely by computers since the invention of the computer. With the advancement of computer science and technology, artificial intelligence (AI) has progressed quickly. AI is a broad phrase that refers to computer simulation, decision-making, language comprehension, problem-solving, voice and image recognition, and other «intelligent» functions that people accomplish [1–2]. Machine learning (ML), deep learning (DL), anti-learning, quasi-supervised learning (QSL), and active learning (AL) are the several types of AI [3–6]. ML is a type of AI algorithm that adjusts and improves itself using statistical approaches [2]. ML generates algorithms for assessing data and learning to anticipate models, implying that the decision-making process is data-driven with as minimal human interaction as feasible [3, 7]. The model developed by ML can be utilized to predict the clinical phenotype as an independent executable system [8]. Support vector machine (SVM), neural network (NN), random forest (RF), decision tree, and regression analysis are all essential technologies in machine learning [9–13]. ML is split into supervised learning, unsupervised learning, and semi-supervised learning (SSL) based on the association of class labels [7, 8]. The most common applications of supervised learning are classification and regression issues. For a cluster, density estimation, and dimensionality reduction, unsupervised learning is used [8]. When unlabeled data is coupled with a small quantity of labeled data, SSL can greatly increase learning accuracy [14]. At the moment, supervised learning is a key component of AI and machine learning in the medical industry [1]. Because it takes into account the patients' features, supervised learning produces more accurate outcomes than other AI techniques [9]. DL is a type of advanced machine learning (ML) based on an artificial neural network (ANN) [1], which is inspired by the biological properties of the human brain, particularly the connections between neurons [1, 3]. DL can not only locate lesions, provide differential diagnostic recommendations, and create basic medical reports automatically, but it can also learn on its own, i.e., crucial characters and amounts can be extracted without a manual indication if training

data is provided [3]. DL also aspires to replicate the brain's learning process and process massive amounts of high-dimensional data [15]. QSL is a statistical learning technique that eliminates the need for human tagging of normal and malignant tissue samples in classical supervised learning and significantly lowers expert intervention [4]. In most cases, machine learning requires a huge number of annotated training sets, which are costly to produce. AI helps to reduce the amount of the needed annotation set and creates a more accurate categorization model [6]. In certain studies, the anti-learning strategy outperformed a set of ML algorithms in predicting the stage of colorectal cancer (CRC) from immunological characteristics [5]. CRC is the second most common cause of cancer death in men and the third most common cause of cancer death in women [16]. Colonic polyps, which can cause 80 percent to 95 percent of CRC [17], can be discovered and rejected in the precancerous stage by the screening technique, which can help prevent CRC development [18]. Despite the fact that early and thorough screening can reduce cancer incidence and mortality, patients avoid CRC screening because of the difficulty and cost [18–20]. Imaging diagnosis, endoscopy, and pathology diagnosis are the three main approaches for diagnosing CRC. Endoscopic treatment, surgical treatment, and pharmacological treatment are the three types of treatment available. Lymph node dissection is not necessary intra-operatively if lymph node metastases are not established preoperatively [21]. Because AI can learn from a vast data collection, it has a lot of diagnostic potential. AI outperforms medical expertise and known biomarkers in the clinical setting [9]. The use of AI in the diagnosis, treatment, and prognosis of CRC will be discussed in this paper.

Use of artificial intelligence in diagnosis of CRC

Deep Learning in Imaging Diagnosis

Clinical diagnosis and treatment of CRC can be aided by the DL intelligent assistance diagnosis system [22]. The nature of the selected area (cancerous or non-cancerous) is usually determined by the informative aspects of the known prospective (cancerous) structure in a computer-aided diagnosis (CAD) system [23]. Visual signals (CAD markings) related with possible pathology can aid radiologists in diagnosing CRC.

In addition, computer-assisted detection (CADE) can help pinpoint the site of the disease and whether the aberration is benign or malignant. Doctors must finally determine whether or not to “trust” the CAD mark, regardless of the outcome [24]. High detection sensitivity and a low false-positive rate (FP) are essential for radiologists to approve the clinical use of CAD systems [23]. Other colorectal pathological morphologies, aside from polyps and cancer, are uncommon, which may explain why CAD solutions for computed tomography colonography (CTC) have emerged so quickly [25]. Although CTC CAD enhanced sensitivity in detecting polyps without reducing specificity, the lesions mistaken for false-negatives were substantially larger and irregular [24–26]. According to Regge et al. [24], the difficulty of characterisation (irregular and flat shape) was the main factor of radiologists’ rejection of true positive CAD results. Despite the fact that the consequences of CRC misdiagnosis are more worse than those of polyp misdiagnosis, research into CADE for CRC in CTC is currently limited [27]. The absence of research on the detection characteristics of early CRC [28] and the fact that efficiently distinguishing masses from normal colonic anatomy based on the design aspects of mathematical pictures [27] may be the reasons for this. Taylor et al. [28] gathered morphological data of flat tumours by finding tumours in order to distinguish tumours from normal tissue structure, and discovered that the CAD method paired with CTC was relatively successful for diagnosing flat (non-polypoid) cancer. CAD can increase picture interpretation speed, locate polyps missed by specialists, reduce variability between observers, and improve polyp detection sensitivity [29, 30]. The increase in FP created by CAD, on the other hand, may diminish efficiency [25]. In CTC, deep transfer learning can considerably improve polyp detection accuracy [31]. Because the CADE system may employ virtual intra-cavity images of polyps to change the deep convolutional NN (DCNN) trained on millions of non-medical images, the DCNN can detect polyps [31]. Using a visualization method in CTC, it can considerably increase the diagnosis of polyps for unskilled clinicians. The visualization approach, when used in conjunction with the CAD system, can reduce radiologists’ interpretation time and improve the detection of colon cancers in CTC [32]. Van Wijk et al. [33] proposed a method for evaluating polyps larger than or equal to 6 mm by measuring the protrusion of candidate objects in a scale adaptive approach, with a sensitivity of 95 %. It was thought that determining the size of polyps, rather than the shape, could lower the likelihood of missed identification of big polyps [33]. The CTC dataset analyzed by the CAD method was obtained from polyp patients by Kim et al [34]. The CTC dataset was created to describe the lumpy structure that extends into the lumen, and it was able to detect large polyps (>6 mm) with high sensitivity and acceptable FP. Nappi et al. [35] created a CADE approach to detect the location of colonic polyps based

on volume and form features, and utilized this method to evaluate serrated polyps confirmed by colonoscopy and biopsy. The method’s detection accuracy was substantially higher than that of the old CADE system, according to the results [35]. As a result, the use of CAD diagnostics has a bright future. However, more data sets and effective annotations are still required to improve AI diagnosis accuracy [24]. For classifying the contrast enhancement time, the best portal venous phase timing recognition scan was chosen, which may assist assess the radiologic properties of the tumour and evaluate the efficacy of patients with advanced CRC [36]. Soomro et al. [37] discovered that three-dimensional (3D) fully convolutional NNs combined with 3D level-set had a higher sensitivity in the segmentation of CRC on magnetic resonance imaging (MRI) than 3D fully convolutional NNs alone, which aided in the diagnosis of CRC. The 3D full collaborative network architecture based on DL may segment CRC more accurately and effectively than other approaches in 3D-T2 weighted MRI [38]. The use of a faster region-based convolution NN (Faster R-CNN) in a high-resolution MRI picture of rectal cancer has a high accuracy in evaluating tumour borders [39, 40]. One of the most important elements influencing CRC patients’ treatment decisions is the circumferential resection margin. In MRI images of CRC, Joshi et al [41] developed an automatic computation and visualization method of circumferential resection margin distance to partition the middle rectal fascia, corresponding tumour, and lymph node into various sections. The shortest cut edge was automatically analyzed using segmentation, and the findings were nearly equal to the experts’ assessment [41].

DL in Pathological Diagnosis

CRC is virtually completely treatable if caught early. However, because a double evaluation of the biopsy and the colonoscopy picture is necessary to obtain an accurate diagnosis, the cost of diagnosis has doubled [42]. As a result, the usage of DL and automatic image analysis in pathology is expanding, which is referred to as the pathology's third revolution [43]. Although automated coding in DL is useful for extracting multi-layer picture characteristics and deep NNs can categorize them, training artificial neurons takes a long time [44]. In pathological image analysis, convolutional NN (CNN) is a common method. CNN provides the advantages of convenience for end-to-end learning (CNN learning parameters and representations are designed manually), flexibility, and high capacity when compared to other approaches [1]. The colour space used for recognizing cancer tissue is critical since it has a significant impact on the classification model's effectiveness. The tissue classification of distinct colour spaces is analyzed using CNN. S. Tiwari demonstrated that the hue, saturation, and value (HSV) colour space was more suitable for cancer tissue classification than any other colour model [45].

It's difficult to detect and classify nuclei in pathological pictures of cancer tissues stained with hematoxylin and eosin (H&E) because of cell heterogeneity, texture, and cell contact complexity [46, 47]. For nuclear detection, a space-constrained CNN based on DL was developed, which could allow for quantitative study of tissue components and clarification of the tumour microenvironment. Furthermore, when paired with CNN, the neighbour ensemble predictor was able to effectively forecast the discovered nuclear markers and classify the nuclei [46]. Despite the fact that qualitative and quantitative study of histopathological pictures can clarify the tumour and explore alternative cancer treatment choices, cell heterogeneity makes it difficult. When Faster R-CNN was applied in feature extraction, Zhang et al. [48] demonstrated that it had good accuracy and a lower cost of time, giving a valuable quantitative analysis group for pathological practice. CNN, which is frequently used to analyze histopathology pictures, solely works on the histological images itself, ignoring the stain degradation. In colon cancer, Xu et al. [49] developed a new model based on DCNN for classifying H&E and immunohistochemical images of epithelial and stromal cells. The DCNN-based model consistently outperformed the old hand-made model in discriminating stromal from epithelial cells. The malignant degree of adenocarcinoma is determined by the appearance of glands and nuclei. The correct identification and segmentation of the histological picture, which is required for quantitative diagnosis, is difficult due to appearance fluctuation, high resemblance, and tissue degradation. Chen et al. [50] aimed to improve identification and segmentation accuracy by using a depth profile awareness network that could output an accurate probability map of histology items and draw clean contour lines. The field of digital pathology is relatively new. Pathologists may benefit from the growth of digital pathology by improving the quality of routine pathological operations [51]. The CAD system, which is founded on the premise of extracting histopathological traits that pathologists think relevant, is critical to the advancement of digital pathology. The existence of these characteristics was then quantified using computer calculations [52, 53]. There are two major phases to obtaining a CAD: The automatic segmentation of tumours in the H&E staining histological image and tumour segmentation of the complete section image in the histological section [54]. Qaiser et al. [54] discovered that tumour and non-tumour plaques exhibited unique homology, and used connectivity between nucleuses to demonstrate the strength and relevance of persistent homology. Persistent homology maps (PHPs) were presented as a tool for distinguishing tumour from normal areas by imitating the unusual properties of tumour cell nucleus [54]. Other approaches, including classic CNN [54], are outperformed by PHPs. Two distinct tumour segmentation strategies are proposed: faster targeting without sacrificing accuracy and improved targeting

accuracy. Competition algorithms were demonstrated to be inferior to the combination of PHPs and CNN features [54].

DL in Endoscopic Diagnosis

Colonoscopy is a standard procedure for detecting polyps in the colon. CRC incidence and mortality rates can be reduced by detecting and eliminating adenomatous polyps [16]. AI is required to improve machine performance and diagnosis accuracy, as well as to reduce operator variability and aid rapid treatment decision-making [2]. Furthermore, AI has the potential to enhance adenoma detection rates and lower polypectomy costs [55]. The effectiveness of colonoscopy inspection is influenced by the quality of intestinal preparation [56]. When faecal leftovers are present in the colon, the rate of polyps being ignored increases. Although the endoscopic image diagnosis programme based on CNN has produced positive results, the quality and quantity of training data is critical for its diagnostic ability [3, 57]. The use of CNN in conjunction with a colonoscopy technique is predicted to increase polyp identification rates and accuracy [58]. Zhou et al. [56] created a CNN-based system that was trained using images from colonoscopies. The system was proven to be more reliable than endoscopic physicians in diagnosing CRC in a human-machine competition. Taha et al. [59] proposed a DL solution for polyps from colonoscopy, which included a feature extraction pre-training architecture and the traditional SVM classifier. The method beats previous models in the early screening of CRC [59] because it avoids the high computational complexity and resource needs of CNN. Yao et al. [60] demonstrated that the RGB and HSV colour spaces could accurately characterize the frames in colonoscopy recordings. By incorporating prior knowledge based on vision into the data collected by DL, the model's efficiency could be improved. As a result, a feature extraction technique in HSV colour space was developed to increase diagnosis accuracy while lowering costs [60]. By wiping the mucosal wall and reexamining the hurried segment, McNeil et al. [61] suggested an automatic quality control system based on DCNN for increasing colonoscopy quality. The technology has the potential to boost polyp identification rates, which is important for early CRC diagnosis and prevention. Traditional colonoscopy has a missed diagnosis rate of up to 25 % [62, 63], owing to a lack of depth information, inter-observer variance, and contrast on the colon's surface [63, 64]. In endoscopic video, computer-aided technology is critical for polyp diagnosis. In the evolution of algorithm performance, the method based on DL takes the lead [65]. Minimizing the FP of colonic polyps is a difficult objective for CAD [66]. To estimate depth from endoscopic pictures, Mahmood et al. [64] developed a hybrid depth learning and graphics model based approach. Simultaneously, they generated training photos with the texture-free colon model and trained

the model with those images [64]. With a relative error of 0.164, the system was able to estimate the depth of virtual data, which helped to improve the CAD system and locate lesions [64]. Komeda et al. [67] thought CNN had the advantage of learning from vast data and resulting in high precision and quick processing time, therefore they created a CNN-CAD system to analyze endoscopic images retrieved from colonoscopy [67]. The CNNCAD method was found to be useful for the quick diagnosis of colonic polyps and to facilitate the decision-making process for colorectal polypectomy after analysis and cross-validation of 1200 colonoscopy cases [67]. The CAD method (dubbed RYCO) offered the promise for speedy and accurate computer-aided polyp detection in colonoscopy when compared to existing algorithms. The colonoscopy image was fine-tuned using the quick target identification algorithm ResYOLO, which was pre-trained using a huge non-medical image database. Simultaneously, the temporal data was integrated by a tracker called Efficient Convolution Operator to boost ResYOLO's detection performance. RYCO might directly clarify the geographical characteristics of colorectal polyps and improve colorectal polyp detection effectiveness [68]. The optical diagnostic technique established by CNN [69] was proposed to distinguish stage T1b and Tis/T1a CRC. The early CRC digital images without magnification and under a pure white light endoscope were chosen as the training dataset by Zhu et al. [69]. 122 early CRC pictures were utilized to evaluate diagnostic performance at the end of the training phase. The findings revealed that optical diagnoses using CNN had a high sensitivity but a low specificity, which was not the case with humans [69]. Polyp diagnosis in colonoscopy video was difficult due to variations in polyp size and form [70]. The Faster R-CNN, on the other hand, may lower the risk of polyp loss during colonoscopy [65]. Akbari et al. [70] also presented a CNN-based fully convolutional network (FCN) method for polyp segmentation. They executed successful post processing for the probability map created by the network during the test phase. The approach was tested using the CVC-ColonDB database. As a result, FCN was able to obtain more accurate segmentation findings [70]. 3D-FCN exhibited a better recognition ability and could learn more representative spatiotemporal elements from colonoscopy footage than FCN [71]. Felfoul et al. [83] created a nanorobot capable of delivering medications to cancer cells. The robot detected hypoxia and the time endoscopic image diagnosis support system is to apply AI during colonoscopy without interfering with any doctor's work [72]. White light endoscopy alone can be used to perform real-time optical detection and analysis of polyps using the DL approach [73]. Endoscopists can use a real-time automatic polyp identification technology to swiftly and accurately diagnose lesions that could be adenomas [16]. Small-scale colorectal polyps can be resected and discarded thanks to the precision of endoscopic

differential diagnosis [74]. Lund Henriksen et al. [74] investigated a system for automatic polyp detection to aid and automate the inspection procedures in order to alleviate the high cost, long time consuming, and patients' pain. When stochastic gradient descent was utilized as the training optimizer, the detection rate increased but the number of FP remained relatively consistent [74], as compared to root mean square propagation, stochastic gradient descent, and adaptive moment estimation. Tissue biopsy remains the gold standard, despite the fact that visual biopsy is a promising field. Optical biopsy results will be influenced by whether the surface microstructure accurately represents the histological properties of lesions [2, 16, 75, 76]. The widespread use of microscopic technologies in clinical practice, particularly the combination of virtual chromoendoscopy and microscopic imaging, has heightened interest in the field of optical biopsy [77]. Using established optical evaluation criteria, endoscopists may consistently detect and differentiate microadenomatous and hyperplastic polyps [78]. The development of CAD and AI algorithms may be able to overcome the major drawbacks of ocular biopsy and modify the way colorectal lesions are treated [77, 79]. Because of its great resolution, endocytoscopy is a useful approach for thorough diagnosis of CRC [76]. By evaluating the nucleus, crypt structure, and microvasculature in an endoscopic picture, Kudo et al. [80] created an AI-based system called EndoBRAIN that could identify the colon tumour. EndoBRAIN's initial training was accomplished out using endoscopic pictures. Endoscopists' diagnostic efficiency and EndoBRAIN's diagnostic performance were evaluated retrospectively. The results suggested that EndoBRAIN could improve diagnosis accuracy [80].

Discussion

In the domains of computer, internet, and automobile engineering, artificial intelligence (AI) plays a critical role. "Personalization, accuracy, minimal incursion, and remoteness" [81] are the four primary paths of future medical growth. In medical, AI is first demonstrating its benefits in disease diagnosis, therapy, and prognosis. CRC is one of the most common human malignancies, and early detection and treatment have a significant impact on prognosis. The stages of AI development for CRC include: (1) understanding cancer at the molecular and cellular levels through DL; (2) assisting in the diagnosis of CRC based on images and pathological specimens; (3) clinical drug design and screening; and (4) promoting individualization of CRC diagnosis and treatment [81]. Imaging diagnosis and pathological diagnosis are the two main types of CRC diagnosis. The majority of the imaging datasets is objective and has a high level of information standardization. By extracting characteristics from experts, comprehensive picture training, generating classification rules, and establishing mathematical models, the CAD system based on DL enables the automatic analy-

sis and optimization of a variety of images. Second, AI aids in the examination of medical images. Auxiliary judgement results can be swiftly generated because of fast picture processing and analysis. The rate of missed diagnoses can be reduced with high sensitivity. The quality of the basic inspection can be improved by using expert knowledge and quantitative data analysis. Third, many digital sections of CRC have been amassed in clinical pathology, and some have been preliminarily created using image recognition and DL technologies. However, AI cannot be divorced from its auxiliary role at this time. At the functional level, AI applications mostly comprise disease diagnosis and treatment decision assistance. In treatment decision support, the development of illness diagnosis support is active. Advanced technologies are becoming more integrated with medicine, and they are gradually becoming more important in aiding diagnosis and early detection of serious diseases. Although AI is quickly evolving, it is still in its infancy and faces numerous development roadblocks. For starters, AI development overemphasizes “probability association,” because diseases always exist in uncharted territory. Image AI progress hinges on the ability to mix data and medical knowledge. Second, training AI-based DL necessitates a large amount of label data. Although labelled data has a greater impact on training results than algorithms, obtaining high-quality data for training is a major challenge. Third, there is a lack of image data standardization. In different hospitals, the level of imaging system interaction functioning is low. Furthermore, each imaging system’s datasets are dispersed across the country with little interaction. Fourth, data annotation is quite challenging. AI training necessitates a big amount of labelled picture data, and annotation necessitates a significant amount of manual labour, both of which have a direct impact on the training results. Meanwhile, the “black box” issue with ML poses a number of clinical problems. ML can aid in the interpretation of imaging and pathology images, as well as the recommendation of diagnostic and treatment options and the prediction of prognosis. The clinical implementation of AI technologies, however, has been delayed due to the “black box” problem. It is vital to improve the interpretability of machine learning algorithms in order to advance AI medicine. The “black box” problem can be solved gradually by including modest steps of biological interpretation and clinical knowledge into the ML algorithm. Data preparation is required to complete the standardization process, which necessitates the integration and fusion of disparate data sets such as photographs, physiological data, and information texts. Simultaneously, automatic software analyses and extracts a vast number of elements from medical imaging data, including texture analysis, form description, and other quantitative indicators. Surgery and chemotherapy are the most common therapies for CRC. Individual precision medicine is enabled by AI, which selects optimal treatment methods based on big data analysis and comparison. At the same

time, the advancement of robot technology ensures that surgery will be performed with high precision and that chemotherapy medications will be targeted precisely. However, the quality of data collected is insufficient to allow AI to make treatment decisions on its own. The complexity of the human body also slows down AI’s operational analysis and decision-making. Furthermore, due to their high cost, robots cannot be widely deployed. Patients are frequently concerned about the unknown survival period following surgery, so providing a defined survival term might alleviate this psychological burden. Through patient information, surgery, and pathology, AI can forecast survival time and recurrence risk, as well as advice patients’ prognosis and nursing. As a result, high-quality, precise data as well as standard operational criteria are necessary. To put it another way, the accuracy of risk prediction is determined by the quality of prognosis data, which is determined by the quality of data created by diagnosis and therapy. The information available to clinicians is growing increasingly complex as diagnostic technology advances. In terms of treatment, new medications are being created all the time, as well as novel treatment schemes and approaches. It is difficult for busy professionals to find the time and energy to gather, filter, and apply data. With the advancement of AI technology and image recognition, as well as other areas, AI will play an increasingly crucial role in CRC diagnosis and therapy. As a result, the development of an AI standard system will be a high priority in the future. The standardization of pictures, characteristics, medical record data, and other datasets will help doctors diagnose and treat patients more accurately. DL and ML will be fully integrated to allow robots to perform surgery on their own. Medical services involve not just medical technology but also mental health counselling. Robots will provide nursing and change the psychological condition of patients in the future. However, in order to properly deploy AI robots in today’s medical context, moral and ethical considerations must be carefully explored. Various governments have attempted to set AI development ethical, legal, and regulatory compliance criteria. However, there are other obstacles to overcome before AI robots are totally accepted. To begin, patients’ trust and acceptance will be crucial in the development of AI robotic surgery. In many non-surgical applications, the “black box” has minimal theoretical transparency. Lack of openness in the medical area undermines doctors’ and patients’ trust in and adoption of AI. Second, the safety of AI-assisted robotic surgery remains a major worry. Patient information security, network security, robot autonomy, and machine failure are all issues that must be addressed in the development of AI robot surgery. The incalculable loss will occur if the AI robot’s control is lost owing to external reasons such as network transmission delay and hacker assault. Third, determining who is to blame for medical negligence is still a challenge. Given the limitations of AI robots, the problem of medical malpractice liability

will spark a discussion about the legal grey area. The answer to this issue will have a positive impact on AI progress [82].

Conclusion

AI is currently at a period of weak AI, with no communication skills. As a result, present AI technology is

primarily employed for image identification and auxiliary analysis, rather than in-depth patient dialogue. With the advancement of AI technology, AI's role in the diagnosis and treatment of CRC will continue to grow until the robot is capable of doing surgery on its own. AI will revolutionize medical technologies and even the medical model at that time.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Acs B., Rantalainen M., Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med.* 2020; 288(1): 62–81. doi: 10.1111/joim.13030.
2. El Hajjar A., Rey J.F. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(3): 326–34. doi: 10.1097/CM9.0000000000000623.
3. Min J.K., Kwak M.S., Cha J.M. Overview of Deep Learning in Gastrointestinal Endoscopy. *Gut Liver.* 2019; 13(4): 388–93. doi: 10.5009/gnl18384.
4. Onder D., Sarioglu S., Karacali B. Automated labelling of cancer textures in colorectal histopathology slides using quasi-supervised learning. *Micron.* 2013; 47: 33–42. doi: 10.1016/j.micron.2013.01.003.
5. Roadknight C., Aickelin U., Qiu G., Scholefield J., Durrant L. Supervised learning and anti-learning of colorectal cancer classes and survival rates from cellular biology parameters. *Proceedings 2012 IEEE international conference on systems, man, and cybernetics.* 2012: 797–802. doi: 10.1109/icsmc.2012.6377825.
6. Chen Y., Carroll R.J., Hinz E.R., Shah A., Eyler A.E., Denny J.C., Xu H. Applying active learning to high-throughput phenotyping algorithms for electronic health records data. *J Am Med Inform Assoc.* 2013; 20(2): 253–9. doi: 10.1136/amiajnl-2013-001945.
7. Le Berre C., Sandborn W.J., Aridhi S., Devignes M.D., Fournier L., Smail-Tabbone M., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology.* 2020; 158(1): 76–94. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.058.
8. Jagga Z., Gupta D. Machine learning for biomarker identification in cancer research – developments toward its clinical application. *Per Med.* 2015; 12(4): 371–87. doi: 10.2217/pme.15.5.
9. Low S.K., Nakamura Y. The road map of cancer precision medicine with the innovation of advanced cancer detection technology and personalized immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(7): 596–603. doi: 10.1093/jjco/hyz073.
10. Singh G., Nager P. A case Study on Nutek India Limited Regarding Deep Falling in Share Price. *Researches World–Journal of Arts, Science & Commerce.* 2012; 3(2): 64–8.
11. Nager P., Singh G. An Analysis of Outliers For Fraud Detection in Indian Stock Market. *Researches World–Journal of Arts, Science & Commerce.* 2012; 3(4): 10–5.
12. Nagar P., Issar G.S. Detection of outliers in stock market using regression analysis. 2021. doi: 10.5281/zenodo.6047417.
13. Singh G. Machine Learning Models in Stock Market Prediction. *arXiv e-prints, arXiv-2202.* 2022.
14. Shi M., Zhang B. Semi-supervised learning improves gene expression-based prediction of cancer recurrence. *Bioinformatics.* 2011; 27(21): 3017–23. doi: 10.1093/bioinformatics/btr502.
15. Gulati S., Patel M., Emmanuel A., Haji A., Hayee B., Neumann H. The future of endoscopy: Advances in endoscopic image innovations. *Dig Endosc.* 2020; 32(4): 512–22. doi: 10.1111/den.13481.
16. Wang P., Berzin T.M., Glissen Brown J.R., Bharadwaj S., Becq A., Xiao X., Liu P., Li L., Song Y., Zhang D., Li Y., Xu G., Tu M., Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68(10): 1813–9. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317500.
17. Kang J., Gwak J. Ensemble of instance segmentation models for polyp segmentation in colonoscopy images. *IEEE Access.* 2019; 7: 26440–7. doi: 10.1109/access.2019.2900672.
18. Eisner R., Greiner R., Tso V., Wang H., Fedorak R.N. A machine-learning predictor of colonic polyps based on urinary metabolomics. *Biomed Res Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/303982.
19. Kökier M., Naguib R.N., Jancovic P., Younghusband H.B., Green R.C. Cancer risk analysis in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2006; 10(3): 581–7. doi: 10.1109/titb.2006.872054.
20. Bell C.S., Puerto G.A., Mariottini G.L., Valdastrì P. Six DOF motion estimation for teleoperated flexible endoscopes using optical flow: A comparative study. 2014 IEEE international conference on robotics and automation (ICRA). 2014: 5386–92. doi: 10.1109/icra.2014.6907651.
21. Liu Z., Wang S., Dong D., Wei J., Fang C., Zhou X., Sun K., Li L., Wang M., Tian J. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics.* 2019; 9(5): 1303–22. doi: 10.7150/thno.30309.
22. Yang T., Liang N., Li J., Yang Y., Li Y., Huang Q., Li R., He X., Zhang H. Intelligent imaging technology in diagnosis of colorectal cancer using deep learning. *IEEE Access* 2019; 7: 178839–47. doi: 10.1109/access.2019.2958124.
23. Dalca A., Danagouliau G., Kikinis R., Schmidt E., Golland P. Sparse classification for computer aided diagnosis using learned dictionaries. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* 2011; 537–45.
24. Regge D., Halligan S. CAD: how it works, how to use it, performance. *Eur J Radiol.* 2013; 82(8): 1171–6. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.022.
25. Summers R.M., Handwerker L.R., Pickhardt P.J., Van Uitert R.L., Deshpande K.K., Yeshwant S., Yao J., Franaszek M. Performance of a previously validated CT colonography computer-aided detection system in a new patient population. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(1): 168–74. doi: 10.2214/AJR.07.3354.
26. Chowdhury T.A., Whelan P.F., Ghita O. A fully automatic CAD-CTC system based on curvature analysis for standard and low-dose CT data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008; 55(3): 888–901. doi: 10.1109/TBME.2007.909506.
27. Nappi J.J., Hironaka T., Yoshida H. Detection of colorectal masses in CT colonography: Application of deep residual networks for differentiating masses from normal colon anatomy. *Medical imaging 2018: Computer-aided diagnosis.* Bellingham: Spie-Int Soc Optical Engineering. doi: 10.1117/12.2293848.
28. Taylor S.A., Iinuma G., Saito Y., Zhang J., Halligan S. CT colonography: computer-aided detection of morphologically flat T1 colonic carcinoma. *Eur Radiol.* 2008; 18(8): 1666–73. doi: 10.1007/s00330-008-0936-7.
29. Summers R.M. Current concepts in computer-aided detection for CT colonography. 2010 7th IEEE international symposium on biomedical imaging: From nano to macro. 2010: 269–72. doi: 10.1109/isbi.2010.5490363.
30. Lee J.G., Hyo Kim J., Hyung Kim S., Sun Park H., Ihn Choi B. A straightforward approach to computer-aided polyp detection using a polyp-specific volumetric feature in CT colonography. *Comput Biol Med.* 2011; 41(9): 790–801. doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.06.015.
31. Nappi J.J., Hironaka T., Regge D., Yoshida H. Deep transfer learning of virtual endoluminal views for the detection of polyps in CT colonography. *Medical imaging 2016: Computer-aided diagnosis.* Bellingham: Spie-Int Soc Optical Engineering, 2015. doi: 10.1117/12.2217260.
32. Nappi J., Frimmel H., Yoshida H. Virtual endoscopic visualization of the colon by shape-scale signatures. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2005; 9(1): 120–31. doi: 10.1109/titb.2004.837834.
33. van Wijk C., van Ravesteijn V.F., Vos F.M., van Vliet L.J. Detection and segmentation of colonic polyps on implicit isosurfaces by second principal curvature flow. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010; 29(3): 688–98. doi: 10.1109/TMI.2009.2031323.
34. Kim S.H., Lee J.M., Lee J.G., Kim J.H., Lefere P.A., Han J.K., Choi B.I. Computer-aided detection of colonic polyps at CT colonography using a Hessian matrix-based algorithm: preliminary study. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(1): 41–51. doi: 10.2214/AJR.07.2072.
35. Nappi J.J., Pickhardt P., Kim D.H., Hironaka T., Yoshida H. Deep learning of contrast-coated serrated polyps for computer-aided detection in CT colonography. *Medical imaging 2017: Computer-aided diagnosis.* 2017. doi: 10.1117/12.2255634.
36. Ma J., Dercle L., Lichtenstein P., Wang D., Chen A., Zhu J., Piessevaux H., Zhao J., Schwartz L.H., Lu L., Zhao B. Automated Identification of Optimal Portal Venous Phase Timing with Convolutional Neural Networks. *Acad Radiol.* 2020; 27(2): 10–18. doi: 10.1016/j.acra.2019.02.024.
37. Soomro M.H., De Cola G., Conforto S., Schmid M., Giunta G., Guidi E., Neri E., Caruso D., Ciolina M., Laghi A. Automatic segmentation of colorectal cancer in 3D MRI by combining deep learning and 3D level-set algorithm—a preliminary study. 2018 IEEE 4th middle east conference on biomedical engineering. 2018; 198–203. doi: 10.1109/mechme.2018.8402433.

38. Soomro M.H., Coppotelli M., Conforto S., Schmid M., Giunta G., Del Secco L., Neri E., Caruso D., Rengo M., Laghi A. Automated Segmentation of Colorectal Tumor in 3D MRI Using 3D Multiscale Densely Connected Convolutional Neural Network. *J Healthc Eng.* 2019. doi: 10.1155/2019/1075434.
39. Wang D., Xu J., Zhang Z., Li S., Zhang X., Zhou Y., Zhang X., Lu Y. Evaluation of Rectal Cancer Circumferential Resection Margin Using Faster Region-Based Convolutional Neural Network in High-Resolution Magnetic Resonance Images. *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(2): 143–51. doi: 10.1097/DCR.0000000000001519.
40. Wu Q.Y., Liu S.L., Sun P., Li Y., Liu G.W., Liu S.S., Hu J.L., Niu T.Y., Lu Y. Establishment and clinical application value of an automatic diagnosis platform for rectal cancer T-staging based on a deep neural network. *Chin Med J (Engl).* 2021; 134(7): 821–8. doi: 10.1097/CM9.0000000000001401.
41. Joshi N., Bond S., Brady M. The segmentation of colorectal MRI images. *Med Image Anal.* 2010; 14(4): 494–509. doi: 10.1016/j.media.2010.03.002.
42. Dabass M., Vashisth S., Vig R. Review of classification techniques using deep learning for colorectal cancer imaging modalities. 2019 6th International Conference on Signal Processing and Integrated Networks. 2019; 105–10. doi: 10.1109/spin.2019.8711776.
43. Shiraishi T., Shinto E., Nearchou I.P., Tsuda H., Kajiura Y., Einama T., Caie P.D., Kishi Y., Ueno H. Prognostic significance of mesothelin expression in colorectal cancer disclosed by area-specific four-point tissue microarrays. *Virechows Arch.* 2020; 477(3): 409–20. doi: 10.1007/s00428-020-02775-y.
44. Pham T.D. Scaling of texture in training autoencoders for classification of histological images of colorectal cancer. *Advances in neural networks.* 2017; 524–32. doi: 10.1007/978-3-319-59081-3_61.
45. Tiwari S. An analysis in tissue classification for colorectal cancer histology using convolution neural network and colour models. *IJISMD.* 2018; 9: 1–19. doi: 10.4018/ijismd.2018100101.
46. Sirinukunwattana K., Ahmed Raza S.E., Tsang Y.W., Snead D.R., Cree I.A., Rajpoot N.M. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016; 35(5): 1196–206. doi: 10.1109/TMI.2016.2525803.
47. Koohababni N.A., Jahanifar M., Gooya A., Rajpoot N. Nuclei detection using mixture density networks. *Machine learning in medical imaging.* 2018; 241–8. doi: 10.1007/978-3-030-00919-9_28.
48. Zhang X., Chen G., Saruta K., Terata Y. An end-to-end cells detection approach for colon cancer histology images. 10th international conference on digital image processing. 2018. doi: 10.1117/12.2503067.
49. Xu J., Luo X., Wang G., Gilmore H., Madabhushi A. A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing.* 2016; 191: 214–23. doi: 10.1016/j.neucom.2016.01.034.
50. Chen H., Qi X., Yu L., Dou Q., Qin J., Heng P.A. DCAN: Deep contour-aware networks for object instance segmentation from histology images. *Med Image Anal.* 2017; 36: 135–46. doi: 10.1016/j.media.2016.11.004.
51. Yoshida H., Yamashita Y., Shimazu T., Cosatto E., Kiyuna T., Taniguchi H., Sekine S., Ochiai A. Automated histological classification of whole slide images of colorectal biopsied specimens. *Oncotarget.* 2017; 8(53): 90719–29. doi: 10.18632/oncotarget.21819.
52. Saito A., Cosatto E., Kiyuna T., Sakamoto M. Dawn of the digital diagnosis assisting system, can it open a new age for pathology? Medical imaging. *Digital pathology.* 2013. doi: 10.1117/12.2008967.
53. Jin Y., Zhou C., Teng X., Ji J., Wu H., Liao J. Pai-wsit: An AI service platform with support for storing and sharing whole-slide images with metadata and annotations. *IEEE Access.* 2019; 7: 54780–6. doi: 10.1109/access.2019.2913255.
54. Qaiser T., Tsang Y.W., Taniyama D., Sakamoto N., Nakane K., Epstein D., Rajpoot N. Fast and accurate tumor segmentation of histology images using persistent homology and deep convolutional features. *Med Image Anal.* 2019; 55: 1–14. doi: 10.1016/j.media.2019.03.014.
55. Chao W.L., Manickavasagan H., Krishna S.G. Application of Artificial Intelligence in the Detection and Differentiation of Colon Polyps: A Technical Review for Physicians. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9(3): 99. doi: 10.3390/diagnostics9030099.
56. Zhou J., Wu L., Wan X., Shen L., Liu J., Zhang J., Jiang X., Wang Z., Yu S., Kang J., Li M., Hu S., Hu X., Gong D., Chen D., Yao L., Zhu Y., Yu H. A novel artificial intelligence system for the assessment of bowel preparation (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020; 91(2): 428–35. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.026.
57. de Almeida Thomaz V., Sierra-Franco C.A., Raposo A.B. Training data enhancements for robust polyp segmentation in colonoscopy images. 2019 IEEE 32nd International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). 2019; 192–7. doi: 10.1109/cbms.2019.00047.
58. Azer S.A. Challenges Facing the Detection of Colonic Polyps: What Can Deep Learning Do? *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(8): 473. doi: 10.3390/medicina55080473.
59. Taha B., Dias J., Werghi N. Convolutional neural network as a feature extractor for automatic polyp detection. 2017 24th IEEE international conference on image processing. 2017; 2060–4. doi: 10.1109/icip.2017.8296644.
60. Yao H., Stidham R.W., Soroushmehr R., Gryak J., Najarian K. Automated Detection of Non-Informative Frames for Colonoscopy Through a Combination of Deep Learning and Feature Extraction. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019; 2402–6. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856625.
61. McNeil M.B., Gross S.A. Siri here, cecum reached, but please wash that fold: Will artificial intelligence improve gastroenterology? *Gastrointest Endosc.* 2020; 91(2): 425–7. doi: 10.1016/j.gie.2019.10.027. Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2021; 93(2): 538.
62. Bravo D., Ruano J., Gomez M., Romero E. Automatic detection of colorectal polyps larger than 5 mm during colonoscopy procedures using visual descriptors. 14th international symposium on medical information processing and analysis. 2018. doi: 10.1117/12.2511577.
63. de Lange T., Halvorsen P., Riegler M. Methodology to develop machine learning algorithms to improve performance in gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(45): 5057–62. doi: 10.3748/wjg.v24.i45.5057.
64. Mahmood F., Durr N.J. Deep learning-based depth estimation from a synthetic endoscopy image training set. *Medical imaging 2018: Image processing.* Bellingham: Spie-Int Soc Optical Engineering. 2018. doi: 10.1117/12.2293785.
65. Mo X., Tao K., Wang Q., Wang G. An efficient approach for polyps detection in endoscopic videos based on faster R-CNN. 2018 24th international conference on pattern recognition. 2018; 3929–34. doi: 10.1109/icpr.2018.8545174.
66. Zhu H., Fan Y., Lu H., Liang Z. Improving initial polyp candidate extraction for CT colonography. *Phys Med Biol.* 2010; 55(7): 2087–102. doi: 10.1088/0031-9155/55/7/019.
67. Komeda Y., Handa H., Watanabe T., Nomura T., Kitahashi M., Sakurai T., Okamoto A., Minami T., Kono M., Arizumi T., Takenaka M., Hagiwara S., Matsui S., Nishida N., Kashida H., Kudo M. Computer-Aided Diagnosis Based on Convolutional Neural Network System for Colorectal Polyp Classification: Preliminary Experience. *Oncology.* 2017; 93s1: 30–4. doi: 10.1159/000481227.
68. Zhang R., Zheng Y., Poon C.C.Y., Shen D., Lau J.Y.W. Polyp detection during colonoscopy using a regression-based convolutional neural network with a tracker. *Pattern Recognit.* 2018; 83: 209–19. doi: 10.1016/j.patcog.2018.05.026.
69. Zhu X., Nemoto D., Mizuno T., Nakajima Y., Utano K., Aizawa M., Takezawa T., Sagara Y., Hayashi Y., Katsuki S., Yamamoto H., Hewett D.G., Togashi K. Identification of deeply invasive colorectal cancer on non-magnified endoscopic images using artificial intelligence. *Gastrointest Endosc.* 2019.
70. Akbari M., Mohrekeh M., Nasr-Esfahani E., Soroushmehr S.M.R., Karimi N., Samavi S., Najarian K. Polyp Segmentation in Colonoscopy Images Using Fully Convolutional Network. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 69–72. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512197.
71. Yu L., Chen H., Dou Q., Qin J., Heng P.A. Integrating Online and Offline Three-Dimensional Deep Learning for Automated Polyp Detection in Colonoscopy Videos. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017; 21(1): 65–75. doi: 10.1109/JBHI.2016.2637004.
72. Yamada M., Saito Y., Imaoka H., Saiko M., Yamada S., Kondo H., Takamaru H., Sakamoto T., Sese J., Kuchiba A., Shibata T., Hamamoto R. Development of a real-time endoscopic image diagnosis support system using deep learning technology in colonoscopy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14465. doi: 10.1038/s41598-019-50567-5.
73. Allescher H.D., Weingart V. Optimizing Screening Colonoscopy: Strategies and Alternatives. *Visc Med.* 2019; 35(4): 215–25. doi: 10.1159/000501835.
74. Lund Henriksen F., Jensen R., Kvale Stensland H., Johansen D., Riegler M.A., Halvorsen P. Performance of data enhancements and training optimization for neural network: A polyp detection case study. 2019 IEEE 32nd International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). 2019. 287–93. doi: 10.1109/cbms.2019.00067.
75. Ahmad O.F., Soares A.S., Mazomenos E., Brandao P., Vega R., Seward E., Stoyanov D., Chand M., Lovat L.B. Artificial intelligence and computer-aided diagnosis in colonoscopy: current evidence and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(1): 71–80. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30282-6.
76. Takamaru H., Wu S.Y.S., Saito Y. Endocytoscopy: technology and clinical application in the lower GI tract. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 40. doi: 10.21037/tgh.2019.12.04.
77. Rath T., Morgenstern N., Vitali F., Atreya R., Neurath M.F. Advanced Endoscopic Imaging in Colonic Neoplasia. *Visc Med.* 2020; 36(1): 48–59. doi: 10.1159/000505411.

78. Shahidi N., Rex D.K., Kaltenbach T., Rastogi A., Ghalehjegh S.H., Byrne M.F. Use of Endoscopic Impression, Artificial Intelligence, and Pathologist Interpretation to Resolve Discrepancies Between Endoscopy and Pathology Analyses of Diminutive Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 783–5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.024.
79. Djinbachian R., Dubé A.J., von Renteln D. Optical Diagnosis of Colorectal Polyps: Recent Developments. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019; 17(1): 99–114. doi: 10.1007/s11938-019-00220-x.
80. Kudo S.E., Misawa M., Mori Y., Hotta K., Ohtsuka K., Ikematsu H., Saito Y., Takeda K., Nakamura H., Ichimasa K., Ishigaki T., Toyoshima N., Kudo T., Hayashi T., Wakamura K., Baba T., Ishida F., Inoue H., Itoh H., Oda M., Mori K. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(8): 1874–81. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.009.
81. Wang Y., He X., Nie H., Zhou J., Cao P., Ou C. Application of artificial intelligence to the diagnosis and therapy of colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2020; 10(11): 3575–98.
82. O'Sullivan S., Nevejans N., Allen C., Blyth A., Leonard S., Pagallo U., Holzinger K., Holzinger A., Sajid M.I., Ashrafian H. Legal, regulatory, and ethical frameworks for development of standards in artificial intelligence (AI) and autonomous robotic surgery. *Int J Med Robot*. 2019; 15(1). doi: 10.1002/rcs.1968.
83. Felfoul O., Mohammadi M., Taherkhani S., de Lanauze D., Zhong Xu Y., Loghin D., Essa S., Jancik S., Houle D., Lafleur M., Gaboury L., Tabrizian M., Kaou N., Atkin M., Vuong T., Batist G., Beauchemin N., Radzioch D., Martel S. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nat Nanotechnol*. 2016; 11(11): 941–7. doi: 10.1038/nnano.2016.137.

Поступила/Received 09.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 10.05.2023

Принята к публикации/Accepted 29.05.2023

ABOUT THE AUTHOR

Gurjeet Singh, Dr, PhD degree in Computer Science, Associate Professor, Dean in the department of Lords School of Computer Applications & IT, Lords University (Alwar, Rajasthan, India). E-mail: research.gurjeet@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9826-3375.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Gurjeet Singh, Dr, PhD degree in Computer Science доцент, декан факультета информационных технологий Лордского университета (Алвар, Раджастхан, Индия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петерсен Е.В., Чудакова Д.А., Эрдынеева Д.Б., Калинин А.А., Кларос Р., Шабалина Е.Ю., Гудков Д.А., Мынбаев О.А., Решетов И.В. Неинвазивные методы молекулярной диагностики и клинического наблюдения и подходы к подбору персональной терапии при высокозлокачественных диффузных глиомах ствола мозга. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 108–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-108-118

For citation: Petersen E.V., Chudakova D.A., Erdynееva D.B., Kalinkin A.A., Claros R., Shabalina E.Y., Gudkov D.A., Mynbaev O.A., Reshetov I.V. Non-invasive methods of molecular diagnosis, clinical monitoring and approaches to the personalized therapy of diffuse midline glioma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 108–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-108-118

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ПОДБОРУ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ СТВОЛА МОЗГА

Е.В. Петерсен¹, Д.А. Чудакова¹, Д.Б. Эрдынеева¹, А.А. Калинин²,
Р. Кларос¹, Е.Ю. Шабалина¹, Д.А. Гудков¹, О.А. Мынбаев¹, И.В. Решетов³

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»,
г. Долгопрудный, Россия¹

Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: daya-na@mail.ru¹

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России», г. Москва, Россия²

115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Россия²

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2³

Аннотация

Цель исследования – обобщение и анализ современных данных о неинвазивной молекулярной диагностике и соответствующих подходах к персонализированной терапии высокозлокачественных диффузных глиом ствола мозга (ДГСМ). **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Google Scholar, Pubmed, Elsevier, Web of Science, Elibrary. В обзор включены публикации с 2011 по 2022 г. Из 102 найденных статей 59 были использованы для написания обзора. **Результаты.** В обзоре рассмотрены спектр соматических драйверных мутаций, присутствующих в опухолевых клетках ДГСМ, и их связь с чувствительностью опухолевых клеток к определенным видам терапии – фармакогенетический подход к подбору индивидуальных методов лечения (таргетная терапия). Обсуждаются новые методы таргетной терапии ДГСМ, находящиеся на стадии доклинической лабораторной разработки. Рассмотрены примеры использования 3D-клеточных культур для разработки таргетной терапии, в том числе с применением перфузионных систем. Описаны методы анализа жидкостной биопсии, позволяющие обнаружить опухоль-специфичные биомаркеры при неинвазивной диагностике ДГСМ, в том числе ряд методов, еще не протестированных в клинике. Приведен список опухоль-специфичных биомаркеров для диагностики, мониторинга и выбора таргетной терапии ДГСМ. В заключение обсуждается возможность внедрения данных методов в клинику, с представлением результатов нескольких клинических испытаний. **Заключение.** В онкологии новые методы молекулярной генетики, такие как анализ жидкостной биопсии, позволяют производить диагностику и мониторинг лечения в случаях, когда классические методы, требующие забора ткани, оказываются не применимы (к примеру, анализ генетически гетерогенных опухолей и опухолей хирургически недоступной локализации). К таким опухолям относится ДГСМ – первичная опухоль головного мозга, наиболее часто встречающаяся у детей. Имеющиеся данные подтверждают актуальность поиска новых специфических опухолевых биомаркеров, а также мишеней для таргетной терапии детских диффузных глиом.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика, опухоли центральной нервной системы, диффузные глиомы ствола мозга, молекулярно-генетические маркеры, НЗК27М, цифровая капельная ПЦР, жидкостная биопсия, 3D-клеточные культуры, перфузионная система клеточного культивирования, биобанкинг.

NON-INVASIVE METHODS OF MOLECULAR DIAGNOSIS, CLINICAL MONITORING AND APPROACHES TO THE PERSONALIZED THERAPY OF DIFFUSE MIDLINE GLIOMA

E.V. Petersen¹, D.A. Chudakova¹, D.B. Erdyneeva¹, A.A. Kalinkin², R. Claros¹,
E.Y. Shabalina¹, D.A. Gudkov¹, O.A. Mynbaev¹, I.V. Reshetov³

Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Russia¹
9, Institutskiy per., 141701, Dolgoprudny, Russia. E-mail: daya-na@mail.ru¹

Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies,
Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia²
28, Orekhovy bulvar, 115682, Moscow, Russia²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,
Moscow, Russia³
8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to summarize and analyze modern data about non-invasive methods of molecular diagnosis and approaches to the personalized therapy of diffuse midline glioma (DMG). **Material and Methods.** The search and analysis of publications was carried out using Google Scholar, Pubmed, Elsevier, Web of Science, Elibrary systems. The review includes publications published from 2011 to 2022. Of the 102 articles found, 59 were used to write the review. **Results.** In this review, we discuss the spectrum of somatic driver mutations present in DMG tumor cells and their relationship with the sensitivity of tumor cells to certain types of therapy – a pharmacogenetic approach to the selection of individual treatments (targeted therapy). We provide examples of new methods of targeted therapy for DMG, which are currently at the stage of preclinical laboratory development. Also, we discuss examples of the use of 3D cell cultures for the development of targeted therapies, including the use of perfusion systems. The review describes the methods of analysis of liquid biopsy, which allow the detection of tumor-specific biomarkers in the non-invasive diagnosis of DMG, including a number of methods that have not yet been tested in the clinic. The following is a list of tumor-specific biomarkers for diagnosing, monitoring, and selecting targeted therapy for DMG. Finally, we discuss the possibility of implementing these methods in the clinic and present the results of several clinical trials. **Conclusion.** In oncology, new methods of molecular genetics, such as analysis of liquid biopsy, allow diagnosis and monitoring of treatment in cases where classical methods that require tissue sampling are not applicable (for example, the analysis of genetically heterogeneous tumors and tumors of surgically inaccessible localization). These tumors include DMG, a primary brain tumor most common in children. The available data confirm the relevance of the search for new specific tumor biomarkers, as well as targets for targeted therapy of the paediatric-type diffuse gliomas.

Key words: non-invasive diagnostics, tumors of the central nervous system, diffuse brainstem gliomas, molecular genetic markers, H3K27M, digital droplet PCR, liquid biopsy, ex-vivo 3D cell cultures, 3D cell models, biobanking.

Введение

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – самые распространенные опухоли в онкопедиатрии. К высокозлокачественным опухолям ЦНС относятся глиомы ствола мозга (ГСМ). Частота ГСМ составляет до 15 % от общего числа опухолей мозга. В зависимости от локализации опухоли ГСМ подразделяются на опухоли спинномозговые, среднего мозга, продолговатого мозга и моста, а в зависимости от данных МРТ – на ограниченные или диффузные [1]. Прогноз наиболее неблагоприятен для пациентов с диффузной опухолью, так как хирургическое удаление опухоли невозможно.

Согласно новой классификации ВОЗ 2021 г. (табл. 1), диффузные глиомы подразделяются на те, что преимущественно встречаются у взрослых

либо у детей, при этом опухоли детского типа иногда могут встречаться у взрослых и наоборот [2]. Тем не менее разделение опухолей на данные типы необходимо ввиду наличия значимых прогностических и молекулярно-биологических различий. Классификация 2021 г. отражает текущее состояние молекулярной диагностики опухолей головного мозга, поэтому некоторые опухоли характеризуются конкретными генетическими нарушениями, позволяющими поставить полный диагноз, а некоторые – более общими молекулярными характеристиками (изменения сигнального пути MAPK). К детским диффузным глиомам ствола мозга относятся диффузная срединная глиома с повреждением H3K27 и диффузная глиома высокой степени злокачественности, H3-дикий тип и IDH-дикий тип. При этом в новой класси-

Таблица 1/Table 1

Классификация детских диффузных глиом [3]
Classification of paediatric-type diffuse gliomas [3]

Тип опухоли/Tumor type	Генетический профиль опухоли/ Genetic profile of tumor
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности, детский тип/Paediatric-type diffuse low-grade gliomas	
Диффузная астроцитома, с альтерацией MYB- или MYBL1/ Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered	<i>MYB, MYBL1</i>
Ангиоцентрическая глиома/Angiocentric glioma	<i>MYB</i>
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста/ Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	<i>BRAF</i> , гены семейства <i>FGFR</i> / <i>FGFR</i> gene family
Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением МАРК-сигнального пути/ Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	<i>FGFR1, BRAF</i>
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности, детский тип/Paediatric-type diffuse high-grade gliomas	
Диффузная срединная глиома с повреждением H3K27/ Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	<i>H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP</i>
Диффузная полушарная глиома, H3G34-мутантный тип/ Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	<i>H3G34, TP53, ATRX</i>
Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, H3-дикий тип и IDH-дикий тип/ Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype)	IDH-дикий тип/ IDH-wildtype, H3-дикий тип/ H3-wildtype, <i>PDGFRA, MYCN, EGFR</i> (метилом/methylome)
Инфантильная полушарная глиома/Infant-type hemispheric glioma	<i>ALK, ROS, MET</i> , гены семейства <i>NTRK</i> / <i>NTRK</i> gene family

Таблица 2/Table 2

Диагностические критерии детских ДГСМ
Diagnostic criteria of paediatric-type diffuse gliomas

Тип опухоли/ Tumor Type	Критерии/Criteria	Вспомогательные/ Desirable
	Основные/Essential	
Диффузная срединная глиома с повреждением H3K27/ K27 M-altered diffuse glioma	Диффузная глиома срединной линии с потерей K27me3, подтвержденная иммуногистохимией/diffuse midline glioma with loss of K27me3 by immunohistochemistry И/AND ; Мутация K27M для H3K27-мутантного подтипа/ K27M mutation for H3 K27-mutant subtype ИЛИ/OR ; Патогенная мутация или амплификация <i>EGFR</i> для EGFR-мутантного подтипа/ pathogenic mutation or amplification of <i>EGFR</i> for the <i>EGFR</i> -mutant subtype ИЛИ/OR ; Гиперэкспрессия <i>EZH1</i> для подтипа с гиперэкспрессией <i>EZH1</i> , H3-дикий тип/ overexpression of <i>EZH1</i> for the H3-wildtype with <i>EZH1</i> overexpression subtype ИЛИ/OR ; Профиль метилирования одного из подтипов диффузной глиомы срединной линии/methylation profile of one of the subtypes of diffuse midline glioma	Результаты молекулярно- биологических исследований, отличающие подтип H3.1 или H3.2 от подтипа H3.3/ Results of molecular-biological analysis discriminating the H3.1 or H3.2 subtype from the H3.3 subtype
Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, H3-дикий тип и IDH-дикий тип/ Diffuse paediatric-type high-grade glioma H3-wildtype and IDH-wildtype	Диффузная глиома у детей или молодых людей с высокой митотической активностью/a diffuse glioma in a child or young adult with high mitotic activity И/AND ; Отсутствие мутаций <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i> /absence of <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i> mutations И/AND ; Отсутствие мутаций в гене, кодирующем H3/absence of H3 mutations И/AND ; Профиль метилирования: pHGG RTK1, RTK2 или MYCN/ methylation profile: pHGG RTK1, RTK2 or MYCN ИЛИ/OR ; Повреждение генов <i>PDGFRA, EGFR</i> или амплификация гена <i>MYCN</i> / <i>PDGFRA</i> alteration, <i>EGFR</i> alteration, or <i>MYCN</i> amplification	– микроваскулярная пролифе- рация/ microvascular prolifera- tion; – некроз (обычно с наличием палисадных структур)/necrosis (generally palisading); – сохранено триметилирование гистона H3 (K27me3)/K27me3 retained

фикации первый тип изменил свое название с H3 K27M-mutant на H3 K27-altered, чтобы отразить дополнительные механизмы повреждения H3 в данных опухолях.

При H3 K27-altered и глиоме инфантильного типа иногда может быть обнаружена морфология низкой степени злокачественности. Однако в целом диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа являются агрессивными опухолями с неблагоприятным прогнозом с присвоением 4-й степени (за исключением инфантильной полушарной глиомы) вне зависимости от морфологии опухоли [4].

Основной метод лечения диффузных злокачественных ГСМ (ДГСМ) – радиотерапия в сочетании с химиотерапией (адьювантной, неоадьювантной и другими типами химиотерапии) [5]. В большинстве случаев после такого лечения наблюдается прогрессирование. На данный момент сочетание классической химиотерапии с радиотерапией при ДГСМ особых преимуществ не дает и мало отличается по результату от радиотерапии. В настоящее время ДГСМ неизлечимы, но активно ведутся разработки новых методов лечения, в том числе основанных на новаторских технологиях. Также известны случаи долговременного выживания пациентов, и они не единичны [6].

Основной метод диагностики ДГСМ – МРТ или КТ и комплексное клиническое обследование пациента. Мониторинг течения болезни может проводиться с использованием МРТ, также применяется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [7]. В ряде случаев диагноз ДГСМ, поставленный на основании МРТ и клинических данных, не подтверждался после биопсии. Хотя забор биопсийного материала при ДГСМ возможен и во многих случаях безопасен [7], при любом инвазивном методе забора ткани существует вероятность диссеминации клеток опухоли [8], а многократная биопсия может существенно снижать качество жизни. Кроме того, в ряде случаев генотипирование опухолевой ткани при ДГСМ не выполнимо из-за невозможности получения биопсии, особенно в случае метастатической опухоли. Наконец, из-за генетической гетерогенности клеток опухоли, характерной для ДГСМ, необходимо определять весь спектр присутствующих в ней соматических онкогенных мутаций, что затруднительно при анализе биопсии ткани [9]. Таким образом, становятся актуальными разработка и клиническая апробация принципиально новых, неинвазивных подходов к молекулярной диагностике и клиническому наблюдению больных ДГСМ.

Существует несколько методов в молекулярной диагностике заболеваний, в том числе подходы, основанные на обнаружении онкомаркеров в крови, спинномозговом ликворе или любой другой биологической жидкости (жидкостной биопсии). Онкомаркеры, присутствующие в жидкостной

биопсии, – циркулирующие клетки опухоли (цКО), внеклеточная циркулирующая ДНК и РНК опухолевых клеток (цвДНК и цвРНК), циркулирующие нуклеосомы опухоли (цНО) и другие опухоль-специфичные биомаркеры [10–12]. Анализ жидкостной биопсии имеет ряд очевидных преимуществ по сравнению с классическим анализом тканевой биопсии, жидкостная биопсия менее инвазивна и позволяет оценить спектр мутаций во всех субпопуляциях генетически гетерогенной опухоли.

Применимость молекулярного анализа жидкостной биопсии в клинической диагностике ДГСМ продемонстрирована в нескольких исследованиях, проведенных в ряде стран [13, 14]. Данное направление активно развивается, с момента недавней публикации подробного обзора, посвященного молекулярной диагностике на основе жидкостной биопсии в нейроонкопедиатрии [14], менее чем за год опубликованы результаты десятков клинических и лабораторных исследований на эту тему.

Молекулярная характеристика высокозлокачественных ДГСМ

Детские ДГСМ можно подразделить на типы, которые отличаются профилем экспрессии генов и/или набором онкогенных мутаций: диффузная срединная глиома с повреждением H3K27 (Diffuse midline glioma, H3 K27-altered) и диффузная глиома высокой степени злокачественности, H3-дикий тип и IDH-дикий тип (Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype). В классификации ВОЗ 2021 г. представлены критерии диагностики данных типов (табл. 2) [4].

Выявление сигнальных путей клеток опухоли и медикаментозное воздействие на мишени в таких путях – основа таргетной терапии. Например, один из основных сигнальных путей при ДГСМ – это сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR, также важную роль играет MEK/ERK путь, терапевтический потенциал ингибирования этих путей при ДГСМ продемонстрирован в нескольких исследованиях. Онкогенная активация или инактивация сигнальных путей в большинстве случаев связана с наличием мутаций в генах, кодирующих белки данных сигнальных путей. К настоящему времени охарактеризован спектр мутаций, присутствующих в опухолях ДГСМ, и этот список мутаций растет. Наиболее часто соматические мутации при ДГСМ встречаются в генах *H3F3A*, *HIST1H3B/C*, *HIST2H3A/C*, *ACVR1*, *TP53*, *PDGFRA*, *PIK3CA* и *MYC* [15], также обнаружены мутации в генах *PPM1D*, *EGFR*, *BRAF*, *PDGFRA*, *MED12*, *KIT*, *MET*, *ARID1B*, *CHEK2*, *FGFR1*, *PIK3R1*, *ASXL1* [16].

В обзоре мы подробно рассматриваем H3K27-altered тип диффузной глиомы с локализацией в стволе головного мозга. Диффузные срединные глиомы детского типа характеризуются потерей триметилирования лизина 27 гистона H3

Значимые мутации при высокозлокачественных ДГСМ
Significant mutation of paediatric-type diffuse high-grade gliomas

Ген/Gene	Мутации/Mutations
<i>H3F3A</i>	K27M, K27I
<i>ACVR1</i>	G356D, G328W, R206H, Q207E, R258G, G328E, G328V
<i>PIK3CA</i>	H1047R
<i>TP53</i>	C135W, R248W, R273H, V157F, R273, R273L, R282W, R141C, R116W
<i>PDGFRA</i>	D842V, G79D, C235Y, T276P, T345H, W449C, R479Q, T281P, N659K, T281P, A341T, A529fs
<i>PPM1D</i>	Мутации, приводящие к укороченной форме белка/ Mutations leading to a truncated protein

(H3K27me3) и делятся на 3 подтипа: 1) ДГСМ с мутацией H3K27M/I, 2) ДГСМ с гиперэкспрессией *EZH1P*, H3-дикий тип, т.е. отсутствием мутации в гене гистона H3, 3) диффузные глиомы таламуса ДГСМ с повреждением (в т.ч. амплификацией) гена *EGFR* [4].

Прогноз течения болезни наиболее неблагоприятен для пациентов с ДГСМ с повреждением H3K27, у которых в опухоли присутствует соматическая мутация, приводящая к аминокислотной замене лизина на метионин в позиции 27 белковой цепи гистонов H3.1 и H3.3 (K27M мутация в генах *H3F3A*, *HIST1H3B/C*, *HIST2H3A/C*) [17] или, в редких случаях, замене лизина на изолейцин (H3.3-K27I) [16]. Мутация H3K27M встречается в ~ 80 % случаев ДГСМ. Данная мутация приводит к ингибированию комплекса эпигенетической регуляции PRC2, вовлеченного в модификацию хроматина [18]. При этом механизм подтипа ДГСМ со сверхэкспрессией *EZH1P* также связан с потерей триметилирования H3K27 посредством ингибирования активности PRC2 [4]. Так как при отсутствии мутации лизин гистона H3 в позиции 27 (K27) подвергается эпигенетическим модификациям, в клетках опухоли с заменой K27M происходят глобальные и локальные изменения профиля метилирования и ацетилирования этого сайта, в свою очередь, приводящие к изменению экспрессии множества генов. Таким образом, гистон становится «онкогистоном» [19].

Мутация K27M при ДГСМ часто встречается вместе с мутациями (табл. 3) в онкосупрессорных генах и генах регуляции клеточного цикла (*TP53*, *PPM1D*) или генах, кодирующих белки сигнальных путей (*ACVR1*, *PIK3CA*), и считается, что одна мутация инициирует опухоль, но наличие второй мутации необходимо для развития опухоли [9, 20]. Например, показано, что мутация R206H гена *ACVR1* «кооперирует» с K27M и наличие этих двух мутаций стимулирует и ускоряет развитие глиомы [17]. Присутствие K27M приводит к фенотипу, характерному для менее дифференцированных стволовых клеток [21], в то время как удаление K27M из клеток ДГСМ приводит к дифференциации и снижению уровня виментина – маркера клеток с мезенхимальным (метастатическим) фенотипом [22]. Еще одна мутация в генах

гистона H3.3 при ДГСМ – мутация, приводящая к аминокислотной замене G34R/V (также обнаружен в глиобластомах у детей) [23]. Примечательно, что K27M тоже встречается в ряде других опухолей, т.е. область клинического применения методов детекции этих мутаций не ограничивается ДГСМ [24]. Наиболее часто встречающиеся при ДГСМ соматические мутации гена *ACVR1*, кодирующего ALK2-киназу, – это мутации, приводящие к аминокислотным заменам G356D, G328W, R206H, Q207E, R258G, G328E, G328V (некоторые из них также характерны для оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии) [25]. Мутации гена *ACVR1* присутствуют у ~ 30 % пациентов с ДГСМ [26]. Ген *PIK3CA* кодирует одну из субъединиц фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). При ДГСМ в нем наиболее часто обнаружена мутация H1047R, которая приводит к гиперактивации PI3K-киназы и по некоторым фенотипическим характеристикам приближает клетки к стволовым [27]. Мутации в гене *TP53*, кодирующем белок p53, вовлеченный в процессы распознавания поврежденной ДНК, регуляции клеточного цикла и запуска апоптоза, встречаются во многих видах опухолей. При ДГСМ в гене *TP53* обнаружены мутации, приводящие к аминокислотным заменам C135W, R248W, R273H, V157F, R273, R273L, R282W, R141C, R116W и ряда других [28]. Также при ДГСМ часто происходит амплификация гена *PDGFRA* и обнаружены мутации, приводящие к аминокислотным заменам D842V, G79D, C235Y, T276P, T345H, W449C, R479Q, T281P, N659K, T281P, A341T, A529fs (и ряда других) в *PDGFRA* [29, 30]. Соматические мутации в гене *PPM1D*, кодирующем протеинфосфатазу 1D, обнаружены у ~ 25 % ДГСМ, чаще всего это мутация, приводящая к образованию укороченной формы белка (*PPM1D truncated*) [31].

Таргетная терапия ДГСМ

В рамках персонализированной медицины таргетная химиотерапия подбирается с учетом молекулярных характеристик конкретного новообразования, в зависимости от присутствующих мутаций опухоль по-разному отвечает на химиотерапию. Этот подход применяется, в том числе, и при опухолях ЦНС. Например, исследование, проведенное на группе из семи пациентов с ДГСМ

и наличием мутации H3K27M, чей возраст был менее 20 лет, указывает на возможную перспективность адъювантной химиотерапии малой молекулой ONC201 (селективный антагонист рецептора дофамина DRD2/3) [32]. Так как клетки ДГСМ с мутацией H3K27M экспрессируют большое количество дисиалоганглиозида GD2, предполагается, что для иммунотерапии ДГСМ с данной мутацией можно использовать Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T) GD2 [33]. Также ингибирование синтеза ганглиозидов с помощью элиглустата (ингибитора глюкозилцерамидсинтазы, используемого для лечения детей с болезнью Гоше) полностью ингибировало пролиферацию H3K27M клеток *in vitro*, и GD2 может оказаться терапевтической мишенью при данном заболевании [34]. В случае ДГСМ с мутацией H3K27M перспективной может оказаться и иммунотерапия CAR-T, направленная на комплекс $\alpha_v\beta_3$ -интегринов [35]. Также в клетках ДГСМ с H3K27M наблюдается усиление гликолиза, глутаминолиза и метаболизма трикарбоновых кислот с повышенной продукцией альфа-кетоглутарата, при этом на животных моделях было показано, что ингибирование ключевых ферментов гликолиза или глутаминолиза увеличивало выживаемость [36]. Недавние исследования, в том числе клинические, показали эффективность малой молекулы ONC201 (ингибитора Akt- и ERK-киназ) при H3K27M ДГСМ, общая выживаемость пациентов, получавших терапию ONC201, – 18 мес, а если они дополнительно получали повторное облучение, то 22 мес, в то время как средняя общая выживаемость при данном заболевании составляет 9–11 мес [37].

Предполагается, что для пациентов с ДГСМ с мутациями гена *PPM1D* может оказаться успешной терапия ингибиторами белка PPM1D в сочетании с радиотерапией [31], а также терапия ингибиторами PARP [38]. Наличие мутации в гене *PPM1D* при ДГСМ приводит к подавлению экспрессии гена *NAPRT*, кодирующего никотинат фосфорибозил трансферазу – один из ключевых ферментов, осуществляющих биосинтез НАД, поэтому клетки с такой мутацией особенно чувствительны к ингибированию этого фермента [39]. Предполагается, что в случае пациентов с ДГСМ с мутациями гена *ACVR1* можно применять терапию ингибиторами ALK2 (например, LDN-193189 и LDN-214117, проходящими через гемато-энцефалический барьер), хотя предполагается, что наиболее эффективной она будет в сочетании с другими видами терапии, например, ингибиторами mTOR в случае, если в опухоли также присутствуют мутации в сигнальном пути PI3K/mTOR [40].

Таким образом, определение мутационного статуса клеток опухоли ДГСМ имеет значение в клинике. Так как люмбальная пункция для анализа ликвора более инвазивна по сравнению с забором периферической крови, врачей привлекают мето-

ды, основанные на анализе крови. Метод цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) позволяет обнаруживать крайне малые количества ДНК в образце. Показано, что с помощью метода цкПЦР можно обнаружить внеклеточную циркулирующую опухолевую ДНК (цвоДНК) в жидкостной биопсии пациента, в том числе в цереброспинальной жидкости и крови при ДГСМ [13, 14, 41]. Также продемонстрировано, что мутацию H3K27M в цвоДНК, выделенной из спинномозгового ликвора, можно обнаружить с использованием секвенирования по Сэнгеру либо методом nested-ПЦР [42]. Секвенирование цвоДНК для обнаружения в жидкостной биопсии мутаций, специфичных для опухоли, было использовано еще в одном исследовании. В нем было проведено сравнение результатов генотипирования тканевой биопсии опухоли и жидкостной биопсии в группе пациентов с ДГСМ и мутациями K27M и *ACVR1* G328E. Чувствительность и специфичность секвенирования с использованием платформы Nanopore – 100 и 98,8 % соответственно [43]. Глубокое секвенирование цвоДНК, выделенной из плазмы крови или спинномозгового ликвора пациентов с ДГСМ, показало, что метод секвенирования более чувствителен в случае использования спинномозгового ликвора, нежели плазмы [44].

Помимо применения в диагностике, определение мутационного статуса цвоДНК и количественное измерение опухоль-специфичной цвоДНК в ходе терапии позволяют подобрать персонализированный курс лечения и по изменению уровня цвоДНК проводить мониторинг ответа опухоли на терапию. Известно, что один из побочных эффектов многих видов терапии – это стимулирование «эволюции опухоли» (изменение спектра соматических мутаций опухоли, за счет чего она приобретает устойчивость к терапии). Более того, изменения в геноме происходят в клетках опухоли ДГСМ намного чаще в ходе лечения, чем на стадии диагностики. Поэтому целесообразно использование жидкой биопсии для мониторинга эволюции опухоли ДГСМ, так как спектр присутствующих в ней мутаций может меняться в ходе лечения. Так, количественное измерение цвоДНК в ходе лечения позволило пронаблюдать за снижением уровня цвоДНК в ответ на терапию [41, 45, 46]. Важно отметить, что на количество цвоДНК может влиять ряд факторов, таких как терапия или местоположение опухоли, и их надо учитывать при мониторинге цвоДНК у пациента [47]. Недавняя работа показала, что лучшие результаты по детекции H3K27M цифровой ПЦР достигаются при вентрикулярном взятии ликвора, нежели люмбальном, в связи с большей концентрацией цвоДНК [48].

Возможно также использование циркулирующих микроРНК как биомаркеров. Описано 13 микроРНК, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров для неинвазивной прогностики ДГСМ по образцам крови. Повышенная

экспрессия miR-4714-3p, miR-551b и miR-4505 связана с лучшим прогнозом выживаемости пациентов. Напротив, повышенная экспрессия miR-6090, miR-6089, miR-3960, miR-936, miR-1207-5p, miR-202-3p, miR-3676-5p, miR-4634, miR-4539 и miR-4299 ассоциирована с худшим прогнозом. Однако важно учитывать, что изменения уровней экспрессии данных микроРНК встречаются и при других опухолевых и неопухолевых заболеваниях головного мозга [49].

Особого внимания заслуживают внеклеточные везикулы опухоли (вВо). Внеклеточные везикулы секретируются как нормальными, так и опухолевыми клетками, и их молекулярный состав (молекулярное карго) динамично меняется в зависимости от протекающих в клетке процессов [12]. Поэтому они могут быть использованы как диагностические и прогностические маркеры, в том числе и при злокачественных новообразованиях головного мозга, включая ДГСМ. Внеклеточные везикулы подразделяют на несколько классов, например экзосомы, микровезикулы, апоптотические тельца. Обнаружено, что репертуар белков и микроРНК в составе экзосом, секретируемых клетками ДГСМ, отличается от состава экзосом, секретируемых нормальными тканями [50], что также можно использовать для неинвазивной диагностики. Наконец, анализ протеома спинномозгового ликвора у пациентов с ДГСМ с использованием масс-спектрометрии выявил 528 уникальных опухоль-специфичных белков [27]. Практическое применение этого подхода в клинике станет возможным при удешевлении и упрощении методов масс-спектрометрического анализа.

Использование клеточных моделей

Учитывая важность 3D-архитектуры опухоли, ее микроокружения и внеклеточного матрикса (ВКМ) в патогенезе злокачественных новообразований [51], ведутся разработки клеточных и тканевых моделей ДГСМ, которые позволяют изучать поведение клеток опухоли *ex vivo* в 3D-культуральных моделях и тканевом микроокружении опухоли, выявлять новые диагностические и прогностические биомаркеры, проводить скрининг биологически активных веществ для таргетной терапии [52]. Так, 3D-система, состоящая из клеток ДГСМ, астроцитов мыши, выделенных из ствола головного мозга, а также синтетического внеклеточного матрикса (сВКМ), воспроизводящего некоторые особенности ВКМ мозга, была использована для изучения инвазии клеток ДГСМ и поиска терапевтических подходов, нацеленных на их инвазивное поведение [53]. Разработана система совместного культивирования клеток нейробластомы и 3D-органойдов DMG для персонализированной оценки новых противоопухолевых иммунотерапевтических подходов [54]. Скрининг 400 одобренных химиотерапевтических препаратов

и малых молекул на первичных культурах клеток, полученных от пациентов с ДГСМ, в том числе 3D-культурах (нейросферы), выявил индивидуальную чувствительность клеток к некоторым протестированным веществам в зависимости от носительства специфических молекулярных маркеров. Так, на чувствительность к ингибиторам ATM/DNA-РК влияла амплификация гена *MYCN*, на ответ на ингибиторы MDM2 или PARP1 – транскирующие мутации в гене *PPM1D*, а некоторые мутации в гене *PDGFRA* придавали чувствительность к ряду ингибиторов RTK [55]. Не только клетки опухоли, но и компоненты опухолевого микроокружения являются мишенями для терапии и потенциальными диагностическими и прогностическими маркерами [51]. Биоинформатический анализ выявил гены, кодирующие компоненты ЕСМ и дифференциально экспрессирующиеся при ДГСМ [56, 57], их потенциальная роль в качестве биомаркеров нуждается в дальнейшей оценке.

Наконец, 3D-культуральные системы позволяют *ex vivo* изучать биологию цКО, а также проводить подбор персонализированной терапии на основе анализа ответа цКО пациента на различные терапевтические препараты, как было продемонстрировано на раке молочной железы в недавней работе [58]. Выделение цКО из крови или спинномозгового ликвора пациента относительно неинвазивно по сравнению с игольной биопсией, что делает такой подход особенно привлекательным. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) препятствует выходу большинства онкомаркеров в кровоток, поэтому, к примеру, опухоль-специфичная цвоДНК обнаруживается в крови, как правило, на поздних стадиях болезни. Эта проблема может быть решена за счет применения сверхчувствительных методов обнаружения онкомаркеров, а также за счет воздействий на ГЭБ, временно изменяющих его проницаемость. Многокомпонентные 3D-системы, моделирующие ГЭБ [59], в особенности системы с проточными ячейками (перфузионные системы), включающие в себя опухоль, опухолевое микроокружение, ГЭБ и циркулирующую среду, позволяют подобрать подходы, временно меняющие проницаемость ГЭБ. Эти же системы могут быть использованы для оценки индивидуальных характеристик цКО пациента, их метастатического потенциала, чувствительности к терапии, особенностей взаимодействия с другими клетками и тканями-мишенями при метастазировании.

Заключение

Неинвазивное определение молекулярно-генетического профиля опухоли ДГСМ на этапах диагностики и лечения, а также использование 3D-клеточных моделей ДГСМ для разработки таргетной терапии и поиска опухоль-специфичных маркеров позволяют: 1) подбирать таргетную терапию в зависимости от мутационного статуса клеток

опухоли, 2) менять терапию в случае «эволюции» опухоли и 3) обнаружить новые биомаркеры и новые терапевтические мишени. Все это указывает на актуальность разработки и внедрения в

клинику тест-систем для диагностики, клинического наблюдения и подбора персональной терапии ДГСМ на основе анализа жидкостной биопсии и 3D-клеточных моделей.

ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Хухлаева Е.А., Коновалов А.Н., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Гавриушин А.В. Нейрорадиология и принципы классификации опухолей ствола головного мозга. Медицинская визуализация. 2011; 6: 62–74. [Khuhlaeva E.A., Kononov A.N., Pronin I.N., Kornienko V.N., Gavriushin A.V. Neuroradiology and Classification Principles of Brain Stem Tumors. Medical Visualization. 2011; 6: 62–74. (in Russian)].
2. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
3. Динкина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(4): 77–90. [Dinikina Y.V., Belogurova M.B. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022; 2(4): 77–90. (in Russian)]. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90.
4. Gianno F., Giovannoni I., Cafferata B., Diemedi-Camassei F., Minasi S., Barresi S., Buttarelli F.R., Alesi V., Cardoni A., Antonelli M., Puggioni C., Colafati G.S., Carai A., Vinci M., Mastronuzzi A., Miele E., Alaggio R., Giangaspero F., Rossi S. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica.* 2022; 114(6): 422–35. doi: 10.32074/1591-951X-830.
5. Регентова О.С., Щербенко О.И. Современное состояние проблемы диагностики и лечения диффузно растущих глиом ствола мозга у детей и подростков. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2019; 19(1): 95–130. [Regentova O.S., Shcherbenko O.I. The current state of the problem of diagnosing and treating diffusely growing gliomas of the brainstem in children and adolescents. *Vestnik of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2019; 19(1): 95–130. (in Russian)].
6. Hoffman L.M., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Colditz N., et al. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9308.
7. Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Sewing A.C.P., van Lingen A., Hoekstra O.S., Wesseling P., Meel M.H., van Vuuren D.G., Kaspers G.J.L., Hulleman E., Bugiani M. Multiregional Tumor Drug-Uptake Imaging by PET and Microvascular Morphology in End-Stage Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *J Nucl Med.* 2018; 59(4): 612–5. doi: 10.2967/jnumed.117.197897.
8. Lobon-Iglesias M.J., Santa-Maria Lopez V., Puerta Roldan P., Candela-Cantó S., Ramos-Albiac M., Gomez-Chiari M., Puget S., Bolle S., Goumnerova L., Kieran M.W., Cruz O., Grill J., Morales La Madrid A. Tumor dissemination through surgical tracts in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurosurg Pediatr.* 2018; 22(6): 678–83. doi: 10.3171/2018.6.PEDS17658.
9. Hoffman L.M., DeWire M., Ryall S., Buczkowicz P., Leach J., Miles L., Ramani A., Brudno M., Kumar S.S., Drissi R., Dexheimer P., Salloum R., Chow L., Hummel T., Stevenson C., Lu Q.R., Jones B., Witte D., Aronow B., Hawkins C.E., Fouladi M. Spatial genomic heterogeneity in diffuse intrinsic pontine and midline high-grade glioma: implications for diagnostic biopsy and targeted therapeutics. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4: 1. doi: 10.1186/s40478-015-0269-0. Erratum in: *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4: 13.
10. Bronkhorst A.J., Ungerer V., Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif.* 2019; 17. doi: 10.1016/j.bdq.2019.100087.
11. Lu Y.M., Power E.A., Zhang L., Daniels D.J. Unlocking the translational potential of circulating nucleosomes for liquid biopsy in diffuse intrinsic pontine glioma. *Biomark Med.* 2019; 13(8): 597–600. doi: 10.2217/bmm-2019-0139.
12. Garnier D., Jabado N., Rak J. Extracellular vesicles as prospective carriers of oncogenic protein signatures in adult and paediatric brain tumours. *Proteomics.* 2013; 13(10-11): 1595–607. doi: 10.1002/pmic.201200360.
13. Nobre L., Zapotocky M., Johnson M., Wasserman J., Abila O., Whitlock J., Tabori U., Hawkins C. Abstract 2226: Validation of a liquid biopsy tool to identify point mutations in pediatric brain tumor patients. *Cancer Res.* 2019; 79: 2226. doi:10.1158/1538-7445.AM2019-2226.
14. Назарян Д., Друй А., Ясько Л., Папуша Л., Новичкова Г. Жидкостные биопсии в детской нейроонкологии: в преддверии возможностей тераностики. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17(1): 133–5. [Nazarian J., Druy A.E., Yasko L.A., Papusha L.I., Novichkova G.A. Liquid Biopsy in Pediatric Brain Cancers: A Theragnostic Opportunity. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018; 17(1): 133–5. (in Russian)]. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-133-135.
15. Lapin D.H., Tsoli M., Ziegler D.S. Genomic Insights into Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Front Oncol.* 2017; 7: 57. doi: 10.3389/fonc.2017.00057.
16. Dufour C., Vasseur R., Perbet R., Leblond P., Vinchon M., Reyns N., Touzet G., Maura C.A., Fabienne E., Florence R. DIPG-44. Molecular And Chromosomal Characterization Of A Unique Series Of Diffuse Midline Gliomas In Children And Young Adults. *Neuro Oncol.* 2018; 20s2: 57–8. doi: 10.1093/neuonc/ny059.137.
17. Wu G., Broniscer A., McEachron T.A., Lu C., Paugh B.S., Beckwith J., Qu C., Ding L., Huether R., Parker M., Zhang J., Gajjar A., Dyer M.A., Mullighan C.G., Gilbertson R.J., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Ellison D.W., Zhang J., Baker S.J.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet.* 2012; 44(3): 251–3. doi: 10.1038/ng.1102.
18. Lewis P.W., Müller M.M., Koletsky M.S., Cordero F., Lin S., Banaszynski L.A., Garcia B.A., Muir T.W., Becher O.J., Allis C.D. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science.* 2013; 340(6134): 857–61. doi: 10.1126/science.1232245.
19. Mohammad F., Helin K. Oncohistones: drivers of pediatric cancers. *Genes Dev.* 2017; 31(23–24): 2313–24. doi: 10.1101/gad.309013.117.
20. Salloum R., McConechy M.K., Mikael L.G., Fuller C., Drissi R., DeWire M., Nikbakht H., De Jay N., Yang X., Boue D., Chow L.M.L., Finlay J.L., Gayden T., Karamchandani J., Hummel T.R., Olshefski R., Osorio D.S., Stevenson C., Kleinman C.L., Majewski J., Fouladi M., Jabado N. Characterizing temporal genomic heterogeneity in pediatric high-grade gliomas. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5(1): 78. doi: 10.1186/s40478-017-0479-8.
21. Park Y., An P., Ding D., Eberhart C.G., Raabe E.H. DIPG-34. A Human Neural Stem Cell Dipg Model Identifies The Relative Contribution Of Different Oncogenic Elements To Invasive Malignant Transformation. *Neuro Oncol.* 2018; 20 (s2): 55–6. doi: 10.1093/neuonc/ny059.127.
22. Silveira A.B., Kasper L.H., Fan Y., Jin H., Wu G., Shaw T.I., Zhu X., Larson J.D., Easton J., Shao Y., Yergeau D.A., Rosencrance C., Boggs K., Rusch M.C., Ding L., Zhang J., Finkelstein D., Noyes R.M., Russell B.L., Xu B., Broniscer A., Wetmore C., Pounds S.B., Ellison D.W., Zhang J., Baker S.J. H3.3 K27M depletion increases differentiation and extends latency of diffuse intrinsic pontine glioma growth in vivo. *Acta Neuropathol.* 2019; 137(4): 637–55. doi: 10.1007/s00401-019-01975-4. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2019; 137(6): 1021.
23. Chan K.M., Fang D., Gan H., Hashizume R., Yu C., Schroeder M., Gupta N., Mueller S., James C.D., Jenkins R., Sarkaria J., Zhang Z. The histone H3.3K27M mutation in pediatric glioma reprograms H3K27 methylation and gene expression. *Genes Dev.* 2013; 27(9): 985–90. doi: 10.1101/gad.217778.113.
24. Louis D.N., Giannini C., Capper D., Paulus W., Figarella-Branger D., Lopes M.B., Batchelor T.T., Cairncross J.G., van den Bent M., Wick W., Wesseling P. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018; 135(4): 639–42. doi: 10.1007/s00401-018-1826-y.
25. Han H.J., Jain P., Resnick A.C. Shared ACVR1 mutations in FOP and DIPG: Opportunities and challenges in extending biological and clinical implications across rare diseases. *Bone.* 2018; 109: 91–100. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.001.
26. Carvalho D., Taylor K.R., Olaciregui N.G., Molinari V., Clarke M., Mackay A., Ruddle R., Henley A., Valenti M., Hayes A., Brandon A.H., Eccles S.A., Raynaud F., Boudhar A., Monje M., Popov S., Moore A.S., Mora J., Cruz O., Vinci M., Brennan P.E., Bullock A.N., Carcaboso A.M., Jones C. ALK2 inhibitors display beneficial effects in preclinical models of ACVR1 mutant diffuse intrinsic pontine glioma. *Commun Biol.* 2019; 2: 156. doi: 10.1038/s42003-019-0420-8.
27. Saratsis A.M., Yadavilli S., Magge S., Rood B.R., Perez J., Hill D.A., Hwang E., Kilburn L., Packer R.J., Nazarian J. Insights into pediatric dif-

fuse intrinsic pontine glioma through proteomic analysis of cerebrospinal fluid. *Neuro Oncol.* 2012; 14(5): 547–60. doi: 10.1093/neuonc/nos067.

28. Werbruggen C., Evangelista C.C.S., Lobón-Iglesias M.J., Barret E., Le Teuff G., Merlevede J., Brusini R., Kergrohen T., Mondini M., Bolle S., Varlet P., Beccaria K., Boddaert N., Puget S., Grill J., Debily M.A., Castel D. TP53 Pathway Alterations Drive Radioresistance in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG). *Clin Cancer Res.* 2019; 25(22): 6788–6800. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0126.

29. Paugh B.S., Broniscer A., Qu C., Miller C.P., Zhang J., Tatevosian R.G., Olson J.M., Geyer J.R., Chi S.N., da Silva N.S., Onar-Thomas A., Baker J.N., Gajjar A., Ellison D.W., Baker S.J. Genome-wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell-cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(30): 3999–4006. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5677.

30. Paugh B.S., Zhu X., Qu C., Endersby R., Diaz A.K., Zhang J., Bax D.A., Carvalho D., Reis R.M., Onar-Thomas A., Broniscer A., Wetmore C., Zhang J., Jones C., Ellison D.W., Baker S.J. Novel oncogenic PDGFRA mutations in pediatric high-grade gliomas. *Cancer Res.* 2013; 73(20): 6219–29. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1491.

31. Akamandisa M.P., Nie K., Nahta R., Hambardzumyan D., Castellino R.C. Inhibition of mutant PPM1D enhances DNA damage response and growth suppressive effects of ionizing radiation in diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2019; 21(6): 786–99. doi: 10.1093/neuonc/noz053.

32. Chi A.S., Tarapore R.S., Hall M.D., Shonka N., Gardner S., Umehara Y., Sumrall A., Khatib Z., Mueller S., Kline C., Zaky W., Khatua S., Weathers S.P., Oda Y., Niaz T.N., Daghistani D., Cherrick I., Korones D., Karajannis M.A., Kong X.T., Minturn J., Waanders A., Arillaga-Romany I., Batchelor T., Wen P.Y., Merdinger K., Scholop L., Stogniew M., Allen J.E., Oster W., Mehta M.P. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. *J Neurooncol.* 2019; 145(1): 97–105. doi: 10.1007/s11060-019-03271-3.

33. Mount C.W., Majner R.G., Sundaresh S., Arnold E.P., Kadapakkam M., Haile S., Labanieh L., Hulleman E., Woo P.J., Rietberg S.P., Vogel H., Monje M., Mackall C.L. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas. *Nat Med.* 2018; 24(5): 572–9. doi: 10.1038/s41591-018-0006-x.

34. Wingerter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K.B.M., Sommer C.J., Traub F., Kindler T., Russo A., Otto H., Lollert A., Staats G., Roth L., Paret C., Faber J. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *Cancers (Basel).* 2021; 13(3): 520. doi: 10.3390/cancers13030520.

35. Cobb D.A., de Rossi J., Liu L., An E., Lee D.W. Targeting of the alphav beta3 integrin complex by CAR-T cells leads to rapid regression of diffuse intrinsic pontine glioma and glioblastoma. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(2). doi: 10.1136/jitc-2021-003816.

36. Chung C., Sweha S.R., Pratt D., Tamrazi B., Panwalkar P., Banda A., Bayliss J., Hawes D., Yang F., Lee H.J., Shan M., Cieslik M., Qin T., Werner C.K., Wahl D.R., Lyssiotis C.A., Bian Z., Shottwell J.B., Yadav V.N., Koschmann C., Chinnaiyan A.M., Blüml S., Judkins A.R., Veneti S. Integrated Metabolic and Epigenomic Reprograming by H3K27M Mutations in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. *Cancer Cell.* 2020; 38(3): 334–49. doi: 10.1016/j.ccell.2020.07.008.

37. Duchatel R.J., Mannan A., Woldu A.S., Hawtrey T., Hindley P.A., Douglas A.M., Jackson E.R., Findlay I.J., Germon Z.P., Staudt D., Kearney P.S., Smith N.D., Hindley K.E., Cain J.E., André N., La Madrid A.M., Nixon B., De Iulius G.N., Nazarian J., Irish K., Alvaro F., Eisenstat D.D., Beck A., Vitanza N.A., Mueller S., Morris J.C., Dun M.D. Preclinical and clinical evaluation of German-sourced ONC201 for the treatment of H3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma. *Neurooncol Adv.* 2021; 3(1). doi: 10.1093/naojnl/vdab169.

38. Mackay A., Molinari V., Carvalho D., Pemberton H., Temelso S., Burford A., Clarke M., Fofana M., Boulton J., Izquierdo E., Taylor K., Bjerke L., Salom J.F., Kessler K., Rogers R., Chandler C., Zebian B., Martin A., Stapleton S., Hettige S., Marshall L., Carceller F., Mandeville H., Vaidya S., Bridges L., Al-Sarraj S., Pears J., Mastronuzzi A., Carai A., del Bufalo F., de Torres C., Sunol M., Cruz O., Mora J., Moore A., Robinson S., Lord C., Carcaboso A.M., Vinci M., Jones C. HGG-23: drug screening linked to molecular profiling identifies novel dependencies in patient-derived primary cultures of paediatric high grade glioma and dipg. *Neuro Oncol.* 2018; 20(S2): 93–4. doi: 10.1093/neuonc/noy059.295.

39. Fons N.R., Sundaram R.K., Breuer G.A., Peng S., McLean R.L., Kalathil A.N., Schmidt M.S., Carvalho D.M., Mackay A., Jones C., Carcaboso A.M., Nazarian J., Berens M.E., Brenner C., Bindra R.S. PPM1D mutations silence NAPRT gene expression and confer NAMPT inhibitor sensitivity in glioma. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 3790. doi: 10.1038/s41467-019-11732-6.

40. Carvalho D., Olaciregui N.G., Ruddell R., Donovan A., Pal A., Raynaud F., Richardson P.J., Carcaboso A.M., Jones C. DIPG-29. Pre-clinical efficacy of combined acvrl and PI3K/mTOR inhibition in diffuse

intrinsic pontine glioma (DIPG). *Neuro Oncol.* 2018; 20: 54–5. doi: 10.1093/neuonc/noy059.122.

41. Panditharatna E., Kilburn L.B., Aboian M.S., Kambhampati M., Gordish-Dressman H., Magge S.N., Gupta N., Myseros J.S., Hwang E.I., Kline C., Crawford J.R., Warren K.E., Cha S., Liang W.S., Berens M.E., Packer R.J., Resnick A.C., Prados M., Mueller S., Nazarian J. Clinically Relevant and Minimally Invasive Tumor Surveillance of Pediatric Diffuse Midline Gliomas Using Patient-Derived Liquid Biopsy. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(23): 5850–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1345.

42. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatfard A., Saratsis A.M. Detection of Histone H3 mutations in cerebrospinal fluid-derived tumor DNA from children with diffuse midline glioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5(1): 28. doi: 10.1186/s40478-017-0436-6.

43. Bruzek A.K., Tunkle L., Stallard S., Thamilselvan V., Qin T., Wolfe I., Mody R., Muraszko K.L., Robertson P.L., Maher C.O., Garton H.J.L., Koschmann C. DIPG-06: rapid, ultra-deep sequencing of pediatric DIPG from cerebrospinal fluid using a novel hand-held electronic dna analysis platform. *Neuro Oncol.* 2019; 21s2: 69. doi: 10.1093/neuonc/noz036.027.

44. Pan C., Diplas B.H., Chen X., Wu Y., Xiao X., Jiang L., Geng Y., Xu C., Sun Y., Zhang P., Wu W., Wang Y., Wu Z., Zhang J., Jiao Y., Yan H., Zhang L. Molecular profiling of tumors of the brainstem by sequencing of CSF-derived circulating tumor DNA. *Acta Neuropathol.* 2019; 137(2): 297–306. doi: 10.1007/s00401-018-1936-6.

45. Cantor E., Wierzbicki K., Tarapore R.S., Ravi K., Thomas C., Cartaxo R., Nand Yadav V., Ravindran R., Bruzek A.K., Wadden J., John V., May Babila C., Cummings J.R., Rahman Kawakibi A., Ji S., Ramos J., Paul A., Walling D., Leonard M., Robertson P., Franson A., Mody R., Garton H.J.L., Veneti S., Oda Y., Kline C., Vitanza N.A., Khatua S., Mueller S., Allen J.E., Gardner S.L., Koschmann C. Serial H3K27M cell-free tumor DNA (cf-tDNA) tracking predicts ONC201 treatment response and progression in diffuse midline glioma. *Neuro Oncol.* 2022; 24(8): 1366–74. doi: 10.1093/neuonc/noac030.

46. Регентова О.С., Щербенко О.И., Джикия Е.Л., Захаренко М.В., Сенчукова А.Л., Измаилов Т.Р., Кулинич Т.М., Боженко В.К. Содержание и динамика в процессе лечения некоторых молекулярно-генетических маркеров в плазме крови у больных глиальными опухолями мозга по данным «жидкостной биопсии». Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2020; 20(2): 117–28. [Regentova O.S., Shcherbenko O.I., Dzhikiya E.L., Zakharenko M.V., Senchukova A.L., Izmailov T.R., Kulnich T.M., Bozhenko V.K. Content and dynamics of certain molecular genetic markers in blood plasma of patients with glial brain tumors during treatment according to “liquid biopsy” data. Vestnik of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2020; 20(2): 117–28. (in Russian)].

47. Wadden J., Ravi K., John V., Babila C.M., Koschmann C. Cell-Free Tumor DNA (cf-tDNA) Liquid Biopsy: Current Methods and Use in Brain Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.882452.

48. Zaytseva M., Usman N., Salnikova E., Sanakoeva A., Valiakhmetova A., Chervova A., Papusha L., Novichkova G., Druy A. Methodological Challenges of Digital PCR Detection of the Histone H3 K27M Somatic Variant in Cerebrospinal Fluid. *Pathol Oncol Res.* 2022; 28. doi: 10.3389/pore.2022.1610024.

49. Iannó M.F., Biassoni V., Schiavello E., Carenzo A., Boschetti L., Gandola L., Diletto B., Marchesi E., Vegetti C., Molla A., Kramm C.M., van Vuurden D.G., Gasparini P., Gianno F., Giangaspero F., Modena P., Bison B., Anichini A., Vennarini S., Pignoli E., Massimino M., De Cecco L. A microRNA Prognostic Signature in Patients with Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas through Non-Invasive Liquid Biopsy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(17): 4307. doi: 10.3390/cancers14174307.

50. Pericoli G., Galardi A., Lisa Petrilli L., Colletti M., Ferretti R., Paolini A., Masotti A., Levi Mortera S., Petrini S., de Billy E., Pascucci L., Court W., Caccione A., Carai A., Camassei F.D., Moore A., Carcaboso A.M., Jones C., Mastronuzzi A., Locatelli F., Di Giannatale A., Vinci M. PDTM-09: diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric glioblastoma derived-exosomes have specific oncogenic signatures. *Neuro Oncol.* 2018; 20 s6: 205. doi:10.1093/neuonc/noy148.851.

51. Petersen E.V., Chudakova D.A., Skorova E.Y., Anikin V., Reshetov I.V., Mynbaev O.A. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Front Oncol.* 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.575569.

52. Li Z., Langhans S.A. In Vivo and Ex Vivo Pediatric Brain Tumor Models: An Overview. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.620831.

53. Rota C.M., Brown A.T., Addleson E., Ives C., Trumper E., Pelton K., Teh W.P., Schniederjan M.J., Castellino R.C., Buhrlage S., Lauffenburger D.A., Ligon K.L., Griffith L.G., Segal R.A. Synthetic extracellular matrices and astrocytes provide a supportive microenvironment for the cultivation and investigation of primary pediatric gliomas. *Neurooncol Adv.* 2022; 4(1). doi: 10.1093/naojnl/vdac049.

54. Kholosy M.W., Derieppe M., van den Ham F., Ober K., Su Y., Custers L., Schild L., van Zogchel M. J. L., M Wellens L., R Ariese H., Szanto C.L., Wienke J., Dierselhuys M.P., van Vuurden D., Dolman E.M., Molenaar J.J. Neuroblastoma and DIPG Organoid Coculture System for Personalized Assessment of Novel Anticancer Immunotherapies. *J Pers Med*. 2021; 11(9): 869. doi: 10.3390/jpm11090869.
55. Carvalho D.M., Temelso S., Mackay A., Pemberton H.N., Rogers R., Kessler K., Izquierdo E., Bjerke L., Salom J.F., Clarke M., Grabovska Y., Burford A., Olaciregui N.G., Boulton J.K.R., Molinari V., Fofana M., Proszek P., Potente E.F., Taylor K.R., Chandler C., Zebian B., Bhangoo R., Martin A.J., Dabbous B., Stapleton S., Hettige S., Marshall L.V., Carceller F., Mandeville H.C., Vaidya S.J., Al-Sarraj S., Bridges L.R., Johnston R., Cryan J., Farrell M., Crimmins D., Caird J., Pears J., Pericoli G., Miele E., Mastronuzzi A., Locatelli F., Carai A., Robinson S.P., Hubank M., Monje M., Moore A.S., Hassall T.E.G., Carcaboso A.M., Lord C.J., Vinci M., Jones C. Drug screening linked to molecular profiling identifies novel dependencies in patient-derived primary cultures of paediatric high grade glioma and DIPG. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.12.29.424674.
56. Kozhushko N., Jedrysik M., Fillmore H. OTME-22. Bioinformatic evaluation of ECM molecules and angiogenic associate genes in diffuse midline glioma (DMG): mapping the tumour microenvironment. *Neurooncol Adv*. 2021; 3(s2): 18. doi: 10.1093/oaajnl/vdab070.073.
57. Jedrysik M., Loveson K.L., Kozusko N., Singh P., Allison K., Fillmore H.L. OPTC-4. Bioinformatic analysis of COL1A1 gene expression and its alternative splicing regulation in Paediatric Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPGs). *Neurooncol Adv*. 2021; 3(S2): 6. doi: 10.1093/oaajnl/vdab070.025.
58. De T., Goyal S., Balachander G., Chatterjee K., Kumar P., Babu K G., Rangarajan A. A Novel Ex Vivo System Using 3D Polymer Scaffold to Culture Circulating Tumor Cells from Breast Cancer Patients Exhibits Dynamic E-M Phenotypes. *J Clin Med*. 2019; 8(9): 1473. doi: 10.3390/jcm8091473.
59. Sherman H., Rossi A.E. A Novel Three-Dimensional Glioma Blood-Brain Barrier Model for High-Throughput Testing of Tumoricidal Capability. *Front Oncol*. 2019; 9: 351. doi: 10.3389/fonc.2019.00351.

Поступила/Received 28.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 10.04.2023

Принята к публикации/Accepted 24.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петерсен Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). SPIN-код: 6309-6054. Researcher ID (WOS): L-2254-2013. Author ID (Scopus): 56496310300. ORCID: 0000-0002-8150-7553.

Чудакова Дарья Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). ORCID: 0000-0002-9354-6824.

Эрдынеева Даяна Батоевна, аспирант лаборатории молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). E-mail: daya-na@mail.ru. Author ID (Scopus): 57218872794. ORCID: 0000-0003-2279-0157.

Калинкин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, нейрохирург, онкохирург, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9919-5834. ORCID: 0000-0002-1605-9088.

Кларос Роберто, студент 3-го курса Физтех-школы биологической и медицинской физики, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). ORCID: 0000-0002-2495-9772.

Шабалина Евгения Юрьевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). SPIN-код: 1868-1436. Researcher ID (WOS): AAB-2911-2019. Author ID (Scopus): 57212492791. ORCID: 0000-0002-8184-7363.

Гудков Денис Андреевич, кандидат химических наук, исполнительный директор Центра внедрения геномных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). ORCID: 0000-0003-2582-1166.

Мынбаев Оспан Абдрахманович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических и нейробиологических проблем и биоскрининга, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (г. Долгопрудный, Россия). SPIN-код: 1993-8183. Researcher ID (WOS): K-5326-2013. Author ID (Scopus): 6602811094. ORCID: 0000-0002-9309-1938.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3888-8004.

ВКЛАД АВТОРОВ

Петерсен Елена Владимировна: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Чудакова Дарья Александровна: планирование концепции обзора, поиск и анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Эрдынеева Даяна Батоевна: поиск и анализ литературы по теме обзора, оформление текста статьи.

Калинкин Александр Александрович: окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи

Кларос Роберто: поиск литературы по теме обзора.

Шабалина Евгения Юрьевна: планирование концепции обзора, оформление текста статьи.

Гудков Денис Андреевич: планирование концепции обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Мынбаев Оспан Абдрахманович: планирование концепции обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Решетов Игорь Владимирович: планирование концепции обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Финансирование.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ гранты №21-15-00411 и РФФИ №18-15-00391.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Исследование было выполнено при использовании ресурсов ЦКП МФТИ «Прикладная генетика» (грант №075-15-2021-684, госзадание 730000Ф.99.1.ББ10АА00006).

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Petersen, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular-Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). Researcher ID (WOS): L-2254-2013. Author ID (Scopus): 56496310300. ORCID: 0000-0002-8150-7553.

Daria A. Chudakova, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Molecular-Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). ORCID: 0000-0002-9354-6824.

Daiana B. Erdynееva, MD, Postgraduate, Laboratory of Molecular-Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). E-mail: daya-na@mail.ru. Author ID (Scopus): 57218872794. ORCID: 0000-0003-2279-0157.

Aleksandr A. Kalinkin, MD, PhD, neurosurgeon, oncosurgeon, Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Moscow, Russia). SPIN-код: 9919-5834. ORCID: 0000-0002-1605-9088.

Roberto Claros, Student, Phystech School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). ORCID: 0000-0002-2495-9772.

Evgeniya Y. Shabalina, Postgraduate, Junior Researcher, Laboratory of Molecular-Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-2911-2019 Author ID (Scopus): 57212492791. ORCID: 0000-0002-8184-7363.

Denis A. Gudkov, PhD, Executive Director of the Center for the Implementation of Genomic Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). ORCID: 0000-0003-2582-1166.

Ospan A. Mynbaev, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular-Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University) (Dolgoprudny, Russia). Researcher ID (WOS): K-5326-2013. Author ID (Scopus): 6602811094. ORCID: 0000-0002-9309-1938.

Igor V. Reshetov, MD, DSc, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3888-8004.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena V. Petersen: study conception and design, literature analysis, writing of the manuscript, final editing and approval of the manuscript.

Daria A. Chudakova: study conception and design, literature search and analysis, writing of the manuscript, final editing and approval of the manuscript.

Daiana B. Erdynееva: literature search, formatting of the text of the manuscript.

Aleksandr A. Kalinkin: final editing and approval of the manuscript.

Roberto Claros: literature search.

Evgeniya Y. Shabalina: study conception, formatting of the text of the manuscript.

Denis A. Gudkov: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Ospan A. Mynbaev: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Igor V. Reshetov: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant №21-15-00411 and grant №18-15-00391.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The study was supported by resources of the MIPT Research Equipment Sharing Center «Applied Genetics» (grant №075-15-2021-684, state assignment 730000Ф.99.1.ББ10АА00006).

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124

For citation: *Mustafin R.N.* Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 119–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РОССИИ

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Уфа, Россия

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruji79@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – анализ имеющихся данных о современных методах диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) и их применения в Российской Федерации. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с февраля 1992 г. по декабрь 2022 г. Из 1873 найденных научных статей 48 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Нейрофиброматоз 1-го типа обусловлен герминальными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, который кодирует белок нейрофибромин, подавляющий митоген-активируемые сигнальные пути, необходимые для пролиферации клеток. Клинические проявления НФ1 сходны с синдромами Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Баннаяна–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматозом 2-го типа и липоматозами, поэтому для подтверждения диагноза болезни важнейшим критерием является выявление генной мутации методом секвенирования, так как в гене *NF1* нет горячих точек мутагенеза. Для обнаружения микроделений локуса 17q11.2 используется мультиплексная лигазная цепная реакция. В России такие методы молекулярно-генетической идентификации НФ1 применялись в Москве и Республике Башкортостан. Для лечения опухолевого синдрома наиболее эффективны хирургические вмешательства с помощью неодимового лазера и терапия ингибиторами митоген-активированной протеинкиназы. В России опубликованы работы о применении хирургического лазера в лечении плеksiформных нейрофибром и экстремедуллярных опухолей спинного мозга. Лечение НФ1 селуметинибом в России анонсировано Межрегиональной общественной организацией содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17», которая бесплатно обеспечивает препаратом детей с неоперабельными нейрофибромами. **Заключение.** В современной медицине необходимо широкое использование методов идентификации мутаций в гене *NF1* с помощью создания универсальных панелей таргетного секвенирования. Это позволит не только проводить дифференциальную диагностику НФ1, но и выявлять причину химиорезистентности sporadических злокачественных новообразований для внедрения ингибиторов митоген-активированной протеинкиназы в их лечение. Наиболее оптимальна комбинация с хирургическим иссечением нейрофибром с помощью неодимового лазера.

Ключевые слова: лазер, митоген-активированная протеинкиназа, нейрофибромы, нейрофиброматоз 1-го типа, опухоли, селуметиниб.

PROSPECTS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN RUSSIA

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Ufa, Russia

3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia. E-mail: ruji79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Analysis of available data on modern methods of diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1 (NF1) and their application in the Russian Federation. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary systems, including publications from February 1992 to December 2022. Of the 1873 scientific articles found, 48 were used to write a systematic review. **Results.** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is caused by germline heterozygous mutations in the *NF1* gene, which encodes the neurofibromin protein, which suppresses mitogen-activated signaling pathways necessary for cell proliferation. Clinical manifestations of NF1 are similar to Peutz–Jeghers, Laugier–Hunziker, Rusalka–Muret–Smith, Bannayan–Zonnana, LEOPARD syndromes, neurofibromatosis type 2 and lipomatosis; therefore, to confirm the diagnosis, the most important criterion is the detection of a gene mutation by sequencing, since there are no mutagenesis hotspots in the *NF1* gene. To detect 17q11.2 locus microdeletions, MLPA method is used. In Russia, such methods of molecular genetic identification of NF1 were carried out in Moscow and in the Republic of Bashkortostan. Surgical interventions using a neodymium laser and therapy with mitogen-activated protein kinase inhibitors are the most effective for the treatment of tumor syndrome. Scientific results of the use of a surgical laser in the treatment of plexiform neurofibromas and extramedullary tumors of the spinal cord have been published in Russia. Treatment of NF1 with selumetinib in Russia was announced by the interregional public organization for assistance to patients with neurofibromatosis “22/17”, which provides the drug to children with inoperable neurofibromas free of charge. **Conclusion.** In modern medicine, it is necessary to widely use methods for identifying mutations in the *NF1* gene by creating universal panels of targeted sequencing. This will allow not only the differential diagnosis of NF1, but also the identification of the cause of chemoresistance of sporadic malignant neoplasms for the introduction of mitogen-activated protein kinase inhibitors in their treatment. Combination of this method with surgical excision of neurofibromas using a neodymium laser is optimal.

Key words: laser, mitogen-activated protein kinase, neurofibromas, type 1 neurofibromatosis, tumors, selumetinib.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – моногенная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающаяся со средней частотой в мире 1:3000 населения. Поскольку основным клиническим проявлением НФ1 являются множественные неоплазмы, данное заболевание относится к группе наследственных опухолевых синдромов [1]. Этиология НФ1 – герминальные (в половых клетках) гетерозиготные мутации в онкосупрессорном гене *NF1*. Данный ген расположен в локусе 17q11.2, продукт его экспрессии – белок нейрофибромин, обладающий ГТФаз-активирующим свойством. Нейрофибромин ингибирует онкогены Ras, подавляя митоген-активируемые сигнальные пути, необходимые для пролиферации клеток [2].

Ген *NF1* характеризуется выраженной мутабельностью, в связи с чем от 50 до 74 % случаев НФ1 обусловлены вновь возникшими мутациями в половых клетках [1, 3]. Соотношение больных НФ1 мужчин и женщин – 1:1 [4]. Установка диагноза НФ1 возможна при наличии не менее двух критериев, к которым относятся веснушчатость в подмышечной или паховой областях, 6 или более пятен цвета кофе-с-молоком (CALM – café-au-lait macules) диаметром более 5 мм в допубертате и более 15 мм в постпубертате, 2 или более кожных нейрофибром или одна плексиформная нейрофиброма, наличие НФ1 у родственников 1-й степени родства, узелки Лиша (гамартозы радужной оболочки глаза), глиома зрительного нерва, специфические костные дисплазии [1]. Наиболее важным методом диагностики НФ1 является идентификация мутации

в гене *NF1* вследствие наличия атипичных форм болезни, не соответствующих данным критериям [5]. У 99 % больных НФ1 старше 1 года выявляются CALM, у 90 % старше 7 лет – веснушчатость, у 81 % – поведенческие нарушения, у 40 % – дефицит внимания и гиперактивность, у 49 % – сколиоз, у 5 % – псевдоартроз [6].

Хотя НФ1 – наследственный опухолевый синдром, нейрофибромы обнаруживаются у 60 % больных, узелки Лиша – у 70 %, плексиформные нейрофибромы – у 30 % больных НФ1. У половины пациентов определяется интеллектуальный дефицит (среднее IQ 85), глиомы зрительных нервов – у 20 %, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов – в среднем у 10 % [7]. Несмотря на преимущественное опухолевое поражение периферической нервной системы, для НФ1 характерны опухоли ствола головного мозга (10 %) [8], гидроцефалия (7,7 %) [9] и эпилепсия (5,4 %) [10]. Таким образом, клинические проявления НФ1 характеризуются широким разнообразием тяжелых поражений всех органов и тканей, что требует пожизненного лечения. Особенно важен подход в лечении опухолевого синдрома, так как множественные кожные и подкожные нейрофибромы обезображивают больных, причиняя им и их родственникам психологический дискомфорт и социальную дезадаптацию.

Диагностика нейрофиброматоза 1-го типа в России

Важнейшим критерием постановки диагноза НФ1 является идентификация мутации в гене *NF1*, поскольку симптомы НФ1 сходны с другими

болезнями, включая синдромы Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Банная–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматоз 2-го типа, липоматозы [5]. В гене *NF1* нет горячих точек мутагенеза, с чем связана сложность диагностики НФ1, поскольку необходимо секвенирование всех экзонов с прилегающими интронными участками. В настоящее время в базе данных мутаций человека (HGMD) имеются сведения о более чем 3000 мутаций в гене *NF1*, при этом 27,7 % составляют замены нуклеотидов, ведущие к образованию стоп-кодонов или замене аминокислот, 26,9 % – делеции нескольких пар нуклеотидов (до 20), 16,3 % – сплайсинговые мутации сайтов сплайсинга, 13,3 % – крупные (более 20 пар нуклеотидов) делеции, 13,1 % – инсерции, 0,6 % – сложные генетические перестройки. Около 5 % всех случаев НФ1 можно отнести к микроделеционным синдромам вследствие мутации локуса 17q11.2 с захватом гена *NF1* с соседними генами [11]. Для их выявления используется метод MLPA [12].

Несмотря на трудоемкость и дороговизну выявления неизвестных мутаций в гене *NF1* (содержит 57 экзонов), создание универсальной панели для таргетного секвенирования гена имеет важное значение в современной онкологии ввиду высокой частоты встречаемости НФ1 (1:3000 населения) и развития химиорезистентности опухолей с мутациями в гене *NF1*. Идентификация изменений *NF1* в таких спорадических новообразованиях может стать основой для использования современных способов лечения НФ1 в их комплексной химиотерапии путем воздействия на митоген-активируемые пути и их компоненты. Действительно, мутации *NF1* являются причиной резистентности нейробластомы к ретиноевой кислоте [13], рака легкого – к дазатинибу [14], эрлотинибу и гефитинибу [15], рака яичника – к препаратам платины [16], рака молочной железы – к гормональной терапии [17, 18], колоректального рака – к ингибиторам EGFR [19].

В настоящее время в России молекулярно-генетическая диагностика НФ1 проводится главным образом в Москве с помощью секвенирования по Сэнгеру (выявление внутригенных мутаций) и MLPA (микроделений локуса 17q11.2). В 2018 г. опубликованы результаты исследования ДНК периферической крови при помощи NGS и MLPA в генах *NF1* и *NF2* у 617 больных НФ1 и нейрофиброматозом 2-го типа. Выявлены 303 мутации в гене *NF1* [12]. В Республике Башкортостан также была проведена молекулярно-генетическая диагностика у больных НФ1, выявлены 14 мутаций в гене *NF1* у 20 пациентов [20].

Хирургическое лечение нейрофиброматоза 1-го типа

Иссечение опухолей остается наиболее эффективным методом лечения фенотипических прояв-

ний НФ1 [21], хотя часто наблюдаются рецидивы, особенно при плексиформных нейрофибромах вследствие их инфильтративного роста и невозможности удаления всех частей неоплазм [22, 23]. Анализ эффективности хирургического лечения плексиформных нейрофибром в одном исследовании в течение 20 лет после вмешательства показал частоту рецидивов, равную 46 % [24]. В другом исследовании в течение 10 лет рецидивы отмечены у 43 % больных НФ1 [25], за 74 мес – у 57,1 % [26]. Кроме того, повреждение ткани плексиформной нейрофибромы вследствие ее неполного иссечения повышает риск малигнизации, более чем в половине таких случаев наблюдается перерождение в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [22, 23], 5-летняя выживаемость при которых, несмотря на лечение, составляет 21 % [27]. Ретроспективный анализ лечения НФ1 за 30-летний период показал частоту резекций глиом зрительных нервов, равную 16,5 % [28].

Для предотвращения рецидивов удаление кожных нейрофибром при НФ1 рекомендуется проводить с иссечением более глубоких слоев дермы [29]. Дополнительным приемом, позволяющим минимизировать повторное появление опухолей и диссеминацию нейрофибром после операции, является эмболизация артерий, питающих опухоль [30]. Наиболее перспективно соблюдение принципов абластики и антиблаستيку путем применения хирургического лазера и электродиссекции. Последняя обезбоживает и денатурирует опухоли вместе с окружающей клетчаткой. За один сеанс электродиссекция позволяет удалять более 450 нейрофибром с минимальным риском рецидивов и видимых послеоперационных рубцов [31].

Хирургический лазер наиболее оптимален для лечения НФ1, так как дает возможность избавиться от большинства кожных нейрофибром за один сеанс, прижигает сосуды, обеспечивает принцип антибластики и не оставляет рубцов или депигментации кожи [22]. Об этом свидетельствуют публикации результатов использования хирургического лазера на выборках из 21 [32], 13 [33] и 119 больных НФ1 [34]. Наиболее безопасен неодим-иттрий-алюминиево-гранатовый (Nd:YAG) лазер, поскольку глубина повреждения дермы с его помощью до 230 мкм, тогда как для углекислого лазера – до 920 мкм, электрокоагуляции – до 780 мкм [35].

Анализ российских научных публикаций свидетельствует об эффективности применения лазерной хирургии при лечении опухолевого синдрома у больных НФ1. Получены сведения об успешном применении Nd:YAG лазера в лечении плексиформных нейрофибром лица у 23 больных НФ1 в ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ» [36] и в контролируемом исследовании лечения экстрамедуллярных опухолей спинного мозга у 145 больных в клинике нейрохирургии Новосибирского НИИТО [37]. Согласно данным ФГБУ «Новосибирский

НИИТО им. Я.Л. Цивьяна», в контролируемых исследованиях при хирургическом лечении опухолей спинного мозга типа «песочные часы» (n=83) [38], экстрamedулярных опухолей спинного мозга (n=412) [39] и невриномах корешков спинного мозга (n=203) применение неодимового лазера позволяет повысить частоту радикального удаления опухолей [40], улучшить функциональные показатели [38] и получить значимо более высокие отдаленные результаты лечения [39].

Современные методы химиотерапии нейрофиброматоза 1-го типа

Поскольку патогенез нейрофибром при НФ1 связан с дефицитом нейрофибромина, который инактивирует онкоген RAS за счет его трансформации из ГТФ- в ГДФ-связанное состояние, что ведет к активации путей Raf/MEK/ERK [41], в лечении оказались эффективными ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы MEK. Из данной группы препаратов для лечения плексиформных нейрофибром в 2020 г. FDA (Food and Drug Administration) был одобрен селуметиниб [42]. В 2016 г. опубликованы результаты терапии селуметинибом 24 детей, больных НФ1, согласно которым в 71 % уменьшались размеры нейрофибром [43]. При лечении 25 пациентов с НФ1 у 38 % выявлена эффективность в отношении опухолей головного мозга [44]. В 2020 г. рядом авторов опубликованы данные о снижении объема плексиформных нейрофибром: у 16 из 17 [42], 18 из 19 [45], 35 из 44 больных НФ1 [46] и уменьшении размеров спинальных нейрофибром у 18 из 24 пациентов [47].

В 2021 г. опубликованы результаты исследования, проведенного с 2014 по 2017 г., 383 детей с НФ1, страдающих плексиформными нейрофибромами, согласно которому у 7,1 % пациентов опухоли удалены хирургическим путем, а ингибиторы MEK использованы у 1,6 % из них [48], что свидетельствует о необходимости широкого внедрения высокоэффективных методов лечения данного заболевания. В России, согласно данным Агентства социальной информации (<https://www.asi.org.ru/report/2020>), Межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17» (<https://nf2217.ru>) в ноябре 2020 г. анонсировала программу доступа к препарату селуметиниб для детей с НФ1 в России. Данная программа рассчитана на больных НФ1 с неоперабельными нейрофибромами в возрасте от 2 до 18 лет с бесплатным обеспечением лекарством. В настоящее время для получения селуметиниба пациент должен обратиться в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Возможна онлайн-консультация через лечащего врача. На сайте «22/17» (<https://nf2217.ru>)

размещена информация о возможности бесплатного генетического анализа на НФ1 (поиск точковых мутаций и протяженных делеций в генах *NF1* и *NF2* с помощью секвенирования нового поколения (NGS), подтверждение выявленной мутации с помощью секвенирования по Сенгеру) в ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова» по направлению 057/у. Кроме того, на сайте «22/17» можно ознакомиться с последними новостями об эффективном лечении НФ1. Среди последних сообщений имеется важная информация о завершении 2а фазы исследования геля для лечения кожных нейрофибром. Методика основана на местном применении нового MEK-ингибитора NFX-179 непосредственно на области поражения. Преимуществом является отсутствие побочных эффектов при системном применении селуметиниба.

Заключение

Важнейшим критерием постановки диагноза НФ1 служит молекулярно-генетическая идентификация мутации в гене *NF1* с помощью секвенирования или выявления микроделеции в локусе 17q11.2 методом MLPA. Это позволит исключить синдромы Пейтца–Егерса, Ложье–Хунцикера, Русалкаба–Мюре–Смита, Банная–Зоннаны, LEOPARD, нейрофиброматоз 2-го типа, липоматозы. Поскольку ген *NF1* имеет большие размеры (57 экзонов) и характеризуется отсутствием горячих точек мутагенеза, перспективна разработка универсальной панели молекулярно-генетической верификации НФ1, что позволило бы упростить и снизить затраты на подтверждение диагноза болезни. Мутации в гене *NF1* являются причинами химиорезистентности sporadических злокачественных новообразований, поэтому их выявление с помощью универсальной панели диагностики позволит использовать современные методы терапии, эффективные при НФ1 (использование ингибиторов MEK). В лечении НФ1 необходим комплексный подход с использованием хирургических методов и терапии одобренным FDA селуметинибом. Для удаления нейрофибром, во избежание рецидивов и осложнений, рационально применение электродиссекции и хирургического лазера (наиболее оптимально использовать неодим-иттрий-алюминиево-гранатовый (Nd:YAG) лазер). Перспективно широкое внедрение в клинику эффективных для лечения НФ1 ингибиторов MEK, для чего необходимо привлечь общественные организации с целью бесплатного обеспечения препаратами больных НФ1. В Российской Федерации с ноября 2020 г. работает Межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17», которая анонсировала программу доступа к препарату селуметиниб для детей с НФ1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
- Kang E., Kim Y.M., Seo G.H., Oh A., Yoon H.M., Ra Y.S., Kim E.K., Kim H., Heo S.H., Kim G.H., Osborn M.J., Tolar J., Yoo H.W., Lee B.H. Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to NF1 mutation types. *J Hum Genet*. 2020; 65(2): 79–89. doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
- van Minkelen R., van Bever Y., Kromosoeto J.N., Withagen-Hermans C.J., Nieuwlaet A., Halley D.J., van den Ouweland A.M. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet*. 2014; 85(4): 318–27. doi: 10.1111/cge.12187.
- Bata B.M., Hodge D.O., Mohney B.G. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019; 56(4): 243–7. doi: 10.3928/01913913-20190321-02.
- Мустафин Р.Н. Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(4): 98–109. (In Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109.
- Ly K.I., Blakeley J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019; 103(6): 1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015; 132: 75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv*. 2020; 2: 85–7. doi: 10.1093/oaajnl/vdz040.
- Glombova M., Petrak B., Lisy J., Zamecnik J., Sumerauer D., Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev*. 2019; 41(8): 678–90. doi: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.
- Bernardo P., Cinalli G., Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(10): 2333–50. doi: 10.1007/s00381-020-04710-7.
- Philpott C., Tovell H., Frayling I.M., Cooper D.N., Upadhyaya M. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics*. 2017; 11(1): 13. doi: 10.1186/s40246-017-0109-3.
- Пащенко М.С., Карандашева К.О., Кузнецова Е.Б., Анисимова И.В., Бессонова Л.А., Галкина В.А., Гусева Д.М., Демина Н.А., Макенко О.Н., Маркова Т.В., Матющенко Г.Н., Петухова М.С., Семенова Н.А., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Молекулярно-генетический анализ 617 российских пациентов с клиническим диагнозом «нейрофиброматоз»: новые патогенные и редкие непатогенные генетические варианты. Медицинская генетика. 2018; 17(11): 20–4. [Pashchenko M.S., Karandasheva K.O., Kuznetsova E.B., Anisimova I.V., Bessonova L.A., Galkina V.A., Guseva D.M., Demina N.A., Makienko O.N., Markova T.V., Matyushchenko G.N., Petuhova M.S., Semenova M.A., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Genetic analysis of 617 Russian neurofibromatosis patients: novel pathogenic and rare non-pathogenic mutations. *Medical Genetics*. 2018; 17(11): 20–4. (in Russian)]. doi: %2010.25557/2073-7998.2018.11.20-24.
- Hölzel M., Huang S., Koster J., Ora I., Lakeman A., Caron H., Nijkamp W., Xie J., Callens T., Asgharzadeh S., Seeger R.C., Messiaen L., Versteeg R., Bernards R. NF1 is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell*. 2010; 142(2): 218–29. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.004.
- Beauchamp E.M., Woods B.A., Dulak A.M., Tan L., Xu C., Gray N.S., Bass A.J., Wong K.K., Meyerson M., Hammerman P.S. Acquired resistance to dasatinib in lung cancer cell lines conferred by DDR2 gatekeeper mutation and NF1 loss. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(2): 475–82. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0817.
- de Bruin E.C., Cowell C., Warne P.H., Jiang M., Saunders R.E., Melnick M.A., Gettinger S., Walther Z., Wurtz A., Heynen G.J., Heide-man D.A., Gómez-Román J., García-Castaño A., Gong Y., Ladanyi M., Varmus H., Bernards R., Smit E.F., Politi K., Downward J. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014; 4(5): 606–19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0741.
- Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D., Garsed D.W., George J., Fereday S., Nones K., Cowin P., Alsop K., Bailey P.J., Kas-sahn K.S., Newell F., Quinn M.C., Kazakoff S., Quek K., Wilhelm-Benartzi C., Curry E., Leong H.S.; Australian Ovarian Cancer Study Group; Hamilton A., Mileskin L., Au-Yeung G., Kennedy C., Hung J., Chiew Y.E., Harnett P., Friedlander M., Quinn M., Pyman J., Cordner S., O'Brien P., Leditschke J., Young G., Strachan K., Waring P., Azar W., Mitchell C., Traficante N., Hendley J., Thorne H., Shackleton M., Miller D.K., Arnau G.M., Tothill R.W., Holloway T.P., Semple T., Harliwong I., Nourse C., Nourbakhsh E., Manning S., Idrisoglu S., Bruxner T.J., Christ A.N., Poudel B., Holmes O., Anderson M., Leonard C., Lonie A., Hall N., Wood S., Taylor D.F., Xu Q., Fink J.L., Waddell N., Drapkin R., Stronach E., Gabra H., Brown R., Jewell A., Nagaraj S.H., Markham E., Wilson P.J., Ellul J., McNally O., Doyle M.A., Vedururu R., Stewart C., Lengyel E., Pearson J.V., Waddell N., deFazio A., Grimmond S.M., Bowtell D.D. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*. 2015; 521(7553): 489–94. doi: 10.1038/nature14410. Erratum in: *Nature*. 2015; 527(7578): 398.
- Sokol E.S., Feng Y.X., Jin D.X., Basudan A., Lee A.V., Atkinson J.M., Chen J., Stephens P.J., Frampton G.M., Gupta P.B., Ross J.S., Chung J.H., Oesterreich S., Ali S.M., Hartmaier R.J. Loss of function of NF1 is a mechanism of acquired resistance to endocrine therapy in lobular breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 115–23. doi: 10.1093/annonc/mdy497.
- Pearson A., Proszek P., Pascual J., Fribbens C., Shamsher M.K., Kingston B., O'Leary B., Herrera-Abreu M.T., Cutts R.J., Garcia-Murillas I., Bye H., Walker B.A., Gonzalez De Castro D., Yuan L., Jamal S., Hubank M., Lopez-Knowles E., Schuster E.F., Dowsett M., Osin P., Nerurkar A., Parton M., Okines A.F.C., Johnston S.R.D., Ring A., Turner N.C. Inactivating NF1 Mutations Are Enriched in Advanced Breast Cancer and Contribute to Endocrine Therapy Resistance. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(3): 608–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4044.
- Georgiou A., Stewart A., Cunningham D., Banerji U., Whittaker S.R. Inactivation of NF1 Promotes Resistance to EGFR Inhibition in KRAS/NRAS/BRAFV600-Wild-Type Colorectal Cancer. *Mol Cancer Res*. 2020; 18(6): 835–46. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1201.
- Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валеев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Нейрофиброматоз 1-го типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан). Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8(1): 17–25. [Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Valiev R.R., Khunutdinova E.E. Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan). *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(1): 17–25. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25.
- Friedrich R.E., Tuzcu C.T. Surgery for Peripheral Nerve Sheath Tumours of the Buttocks, Legs and Feet in 90 Patients With Neurofibromatosis Type 1. *In Vivo*. 2021; 35(2): 889–905. doi: 10.21873/invivo.12329.
- Gottfried O.N., Viskochil D.H., Fuhs D.W., Coudwell W.T. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery*. 2006; 58(1): 1–16. doi: 10.1227/01.neu.0000190651.45384.8b.
- Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multi-disciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8): 834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
- Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J., Chatten J., Phillips P.C., Shochat S., Sutton L.N., Vaughan S.N., Zackai E.H., Zhao H., Molloy P.T. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr*. 1997; 131(5): 678–82. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1.
- Prada C.E., Rangwala F.A., Martin L.J., Lovell A.M., Saal H.M., Schorry E.K., Hopkin R.J. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
- Diao X., Liu W., Zhang B., Yan D. [Head and neck neurofibromas: analysis of 46 cases]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015; 37(7): 526–9.
- Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(35): 57171–85. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
- Hill C.S., Khan M., Phipps K., Green K., Hargrave D., Aquilina K. Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2021; 37(6): 1917–29. doi: 10.1007/s00381-021-05060-8.
- Chamseddin B.H., Hernandez L., Solorzano D., Vega J., Le L.Q. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight*. 2019; 5(11). doi: 10.1172/jci.insight.128881.
- Yuan S.M., Cui L., Guo Y., Wang J., Hu X.B., Jiang H.Q., Hong Z.J. Surgical management of giant neurofibroma in soft tissue: a single-center retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 5245–53.
- Levine S.M., Levine E., Taub P.J., Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61(8): 958–62. doi: 10.1016/j.bjps.2007.03.035.
- Katalinic D. Laser surgery of Neurofibromatosis 1 (NF 1). *J Clin Laser Med Surg*. 1992; 10(3): 185–92. doi: 10.1089/clm.1992.10.185.
- Moreno J.C., Mathoret C., Lantieri L., Zeller J., Revuz J., Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol*. 2001; 144(5): 1096–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04214.x.
- Algermissen B., Muller U., Katalinic D., Berlien H.P. CO2 Laser Treatment of Neurofibromas of Patients with Neurofibromatosis Type 1: Five Years Experience. *Medical Laser Application*. 2001; 16(4): 265–74. <https://doi.org/10.1078/1615-1615-00031>.

35. Kriebchaumer L.K., Susani M., Kircher S.G., Happak W. Vaporization of cutaneous neurofibromas with an erbium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative histologic evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(3): 602–4. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182419d22.

36. Неробеев А.И., Голубева С.Н. Возможности применения лазерных технологий при лечении пациентов с нейрофиброматозом 1 типа. Институт стоматологии. 2011; 2(51): 58–9. [Nerobeev A.I., Golubeva S.N. Laser technologies in the treatment of patients with type 1 neurofibromatosis. *Institute of Dentistry.* 2011; 2(51): 58–9. (in Russian)].

37. Ступак В.В., Моисеев В.В. ND-YAG-лазер в хирургии экстрамедуллярных опухолей. Хирургия позвоночника 2004; (1): 71–7. [Stupak V.V., Moiseev V.V. ND-YAG laser in extramedullary tumor surgery. *Spine Surgery.* 2004; (1): 71–7. (in Russian)].

38. Елисеенко И.А., Ступак В.В. Неодимовый лазер в хирургии опухолей спинного мозга типа «песочные часы». Лазерная медицина 2019; 23(S3): 36–7. [Eliseenko I.A., Stupak V.V. Neodymium laser in surgery for hourglass-type spinal cord tumors. *Laser Medicine* 2019; 23(S3): 36–7. (in Russian)].

39. Елисеенко И.А., Лукинов В.Л., Струц С.Г., Ступак В.В. Результаты применения неодимового лазера в хирургии экстрамедуллярных опухолей: многоцентровое ретроспективное исследование 412 клинических случаев. Современные проблемы науки и образования. 2021; 5: 98. [Eliseenko I.A., Lukinov V.L., Struts S.G., Stupak V.V. Results of neodymium laser application in extramedullary tumor surgery: a multicenter retrospective study of 412 clinical cases. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 5: 98. (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.31161.

40. Елисеенко И.А., Струц С.Г., Васильев И.А., Ступак В.В. Хирургия неврином спинного мозга: анализ отдаленных результатов 203 больных. Современные проблемы науки и образования. 2022; 1: 92. [Eliseenko I.A., Struts S.G., Vasiliev I.A., Stupak V.V. Surgery for spinal neuromas: analysis of long-term results of 203 patients. *Modern Problems of Science and Education.* 2022; 1: 92. (in Russian)].

41. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5): 290–301. doi: 10.1038/nrc3911.

42. Baldo F., Grasso A.G., Cortellazzo Wiel L., Maestro A., Trojniak M.P., Murru F.M., Basso L., Magnolato A., Bruno I., Barbi E. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020; 22(4): 417–23. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.

43. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Whitcomb P., Martin S., Aschbacher-Smith L.E., Rizvi T.A., Wu J., Ershler R.,

Wolters P., Therrien J., Glod J., Belasco J.B., Schorry E., Brofferio A., Starosta A.J., Gillespie A., Doyle A.L., Ratner N., Widemann B.C. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016; 375(26): 2550–60. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.

44. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Pfister S.M., Vezina G., Stern J.S., Panigrahy A., Patay Z., Tamrazi B., Jones J.Y., Haque S.S., Enterline D.S., Cha S., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.

45. Espirito Santo V., Passos J., Nzwalo H., Carvalho I., Santos F., Martins C., Salgado L., Silva C.E., Vinhas S., Vileas M., Salgado D., Nunes S. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020; 147(2): 459–63. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.

46. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 382(15): 1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1290.

47. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M., Whitcomb P., Baldwin A., Dordak J., Tibery C., Desanto J., Carbonell A., Yohay K., O'Sullivan G., Chen A.P., Widemann B.C., Dombi E. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv.* 2020; 2(1). doi: 10.1093/naajnl/vdaa095.

48. Yang X., Desai K., Agrawal N., Mirchandani K., Chatterjee S., Sarpong E., Sen S. Characteristics, treatment patterns, healthcare resource use, and costs among pediatric patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a retrospective database analysis of a medicaid population. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37(9): 1555–61. doi: 10.1080/03007995.2021.1940907.

Поступила/Received 01.01.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 25.01.2023

Принята к публикации/Accepted 10.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). E-mail: ruji79@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Шеберова Е.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Потапов А.Л., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Роль компьютерной томографии в диагностике саркопении. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 125–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133

For citation: Sheberova E.V., Silanteva N.K., Agababian T.A., Potapov A.L., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Role of computed tomography in sarcopenia detection. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 125–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ

Е.В. Шеберова¹, Н.К. Силантьева¹, Т.А. Агабабян¹, А.Л. Потапов¹,
А.А. Невольских¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия⁴

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁴

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о значимости компьютерной томографии для выявления саркопении в клинической практике, в частности у онкологических больных. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Scopus, Pubmed, Elibrary, включались публикации с 2008 по 2022 г. Найдено более 100 зарубежных и российских публикаций, из которых 45 источников включены в данный литературный обзор. **Результаты.** Согласно Европейскому консенсусу, под саркопенией понимают сложный клинический синдром, который включает в себя уменьшение мышечной массы тела, снижение функций мышц. В основе саркопении лежит комплекс возрастных и нейрогуморальных изменений, нарушение питания. Трудно переоценить значение саркопении, так как она является одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет. Саркопения часто встречается при воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, при органной недостаточности. По мнению большинства исследователей, золотой стандарт неинвазивного определения количества мышц – это КТ, которая является достоверным методом количественного анализа, что показано в работе, основанной на сравнении количественной оценки по данным КТ различных групп мышц с объемом мышц, измеренных на трупных тканях. Анализ литературы показал, что саркопения является важной клинической проблемой современной онкологии. Ее наличие негативным образом влияет на прогноз заболевания и качество жизни пациентов. В основе развития данного патологического состояния лежат изменения метаболизма, обусловленные влиянием опухоли и проводимого лечения, в результате чего деградация мышечного белка начинает преобладать над его синтезом. **Заключение.** Учитывая большую распространенность и прогностическую значимость саркопении в онкологии, становится очевидной необходимость ее ранней диагностики и последующего лечения. Использование данных рутинных КТ-исследований, проводимых в повседневной практике для диагностики саркопении, позволит найти возможные причины, определить вероятность рисков и тактику лечения на раннем этапе, когда терапия может быть наиболее эффективной.

Ключевые слова: саркопения, КТ-саркометрия, компьютерная томография, лучевая диагностика, онкология, осложнения в онкологии, прогноз в онкологии.

ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN SARCOPENIA DETECTION

E.V. Sheberova¹, N.K. Silanteva¹, T.A. Agababian¹, A.L. Potapov¹,
A.A. Nevolskikh¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia¹

10, Marshal Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru¹

RUDN University, Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia³

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia³

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia⁴

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia⁴

Abstract

The study aimed to summarize the available data on the role of computed tomography in sarcopenia detection in cancer patients. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the Medline, Scopus, Pubmed, and Elibrary systems. More than 100 articles published in 2008-2022 were analyzed. We included 45 articles in this review. **Results.** According to the European Consensus, sarcopenia is a syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength due to age-related, neurohumoral changes, malnutrition or muscle catabolism. It is difficult to overestimate the importance of sarcopenia, since this syndrome is one of the five main risk factors for morbidity and mortality in people over 65 years of age. Sarcopenia is mainly observed in inflammatory diseases, malignancy or organ failure. According to most researchers, CT is considered the gold standard method to assess muscle mass and quality. It is a reliable method for quantitative analysis, which was shown in a study based on the comparison of quantitative assessment of various muscle groups based on CT with muscle volume measured on cadaveric tissues. The purpose of this literature review was to highlight the importance of computed tomography for the detection of sarcopenia in clinical practice. Based on the results of the literature analysis, sarcopenia is still a challenge for modern oncology. Sarcopenia negatively affects the prognosis of the disease and quality of life of cancer patients. Sarcopenia may develop due to metabolic changes caused by cancer treatment, as a result of which the degradation of muscle protein begins to prevail over its synthesis. **Conclusion.** Given the high prevalence and prognostic significance of sarcopenia in oncology, the need for its early diagnosis and active treatment becomes obvious. The use of routine CT examinations for the diagnosis of sarcopenia will allow us to search for possible causes and optimize treatment, determine the likelihood of risks and determine the treatment strategy at an early stage, when therapy can be most effective.

Key words: sarcopenia, CT-sarcometry, computed tomography, radiology, oncology, complications in oncology, prognosis in oncology.

Введение

Согласно Европейскому консенсусу, под саркопенией понимают сложный клинический синдром, который включает в себя уменьшение мышечной массы тела, снижение функции и силы мышц. В основе этого сложного клинического синдрома лежит комплекс возрастных и нейрогуморальных изменений, нарушение питания [1, 2]. Трудно переоценить значение саркопении, так как этот синдром является одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [3]. Саркопения часто встречается при воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях или при органной недостаточности [4].

В настоящее время для оценки саркопении и ее подтверждения используют такие диагности-

ческие методы, как ультразвуковая диагностика (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [1]. По мнению большинства исследователей, золотым стандартом неинвазивного определения количества мышц является КТ [4–6], которая точно отражает реальное распределение мышц в теле человека и является достоверным методом для количественного анализа, что было показано в работе, основанной на сравнении КТ-данных количественной оценки различных групп мышц с объемом мышц, измеренных на трупных тканях [7].

Цель исследования – оценка значимости компьютерной томографии для выявления саркопении в клинической практике, в частности у онкологических больных.

КТ – инструмент саркометрии

Согласно классификации, принятой в 2018 г. Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2) (Европейский консенсус), саркопении подразделяются на следующие категории:

1. «Первичная» – саркопении, которая связана с возрастом и отсутствует какая-либо иная ее причина.

2. «Вторичная» – случаи, когда есть факторы кроме старения или в сочетании со старением.

3. «Острые» саркопении – процесс длительностью менее 6 мес.

4. «Хронические» саркопении – длительностью 6 и более мес.

Выделяют особое состояние – «саркопеническое» ожирение, при котором наблюдается снижение мышечной массы тела при условии избыточного веса [4].

При диагностике саркопении следует учитывать цели и задачи такого анализа. Так, в соответствии с новыми рекомендациями EWGSOP2, в клинической практике при скрининге наиболее уместно использовать недорогой и эффективный метод – SARC-F-опросник для пациентов с предполагаемой саркопенией [4]. При уточняющей диагностике или подтверждении данных, полученных в процессе скрининга, или по результатам клинических данных наиболее точный и достоверный метод – компьютерная томография.

Выбор КТ для оценки состояния мышечной массы у онкологических больных логически вытекает из того, что КТ – стандарт предоперационного обследования этой категории больных и дальнейшего динамического наблюдения за их состоянием [8]. Как у здоровых, так и у онкологических больных показана надежная корреляция площади мышечной и жировой ткани на уровне поясничных позвонков, измеренной при КТ, с общим объемом скелетной мускулатуры и жировой клетчатки всего тела [9–11]. Хотя В.Л. Масенко и соавт. полагают,

что среди наиболее распространенных визуализационных методик выявления и оценки саркопении, таких как ДРА, КТ, МРТ и УЗИ, сложно выделить определенный золотой стандарт в силу особенностей их использования и имеющихся ограничений, в обзоре авторы дали подробную характеристику каждого из этих методов, считая одним из главных преимуществ КТ возможность оценки изменения плотности мышц, которая линейно зависит от количества жировой ткани в мышцах [1].

В настоящее время КТ является обязательным методом для планового предоперационного обследования, что имеет большое значение, так как позволяет с большой точностью выявить изменения в мышечной массе больного [12]. Результаты КТ, полученные на дооперационном этапе обследования, можно использовать для выявления саркопении, то есть такой анализ не требует проведения дополнительных исследований или, что очень важно, не увеличивает лучевую нагрузку [13].

Методика КТ заключается в изучении данных, полученных на уровне третьего поясничного позвонка (LIII) (рис. 1) [2]. Анализ данных КТ включает в себя определение следующих показателей:

– SMA (Skeletal Muscle Area, cm^2) – площадь поперечного сечения скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка (LIII);

– SMI (Skeletal Muscle Index, cm^2/m^2) – площадь поперечного сечения на уровне третьего поясничного позвонка (LIII) с поправкой на квадрат роста [$= \text{SMA} (\text{cm}^2)/\text{высота}^2 (\text{m}^2)$].

– MRA (Mean Attenuation, ед.Н) – усредненный коэффициент затухания выбранных пикселей (денситометрическая плотность).

В настоящее время для оценки саркопении при КТ чаще всего используется методика измерения площади поперечного сечения поясничной мышцы с поправкой на квадрат роста на уровне LIII (SMI) [1, 2, 14–16]. Большинство авторов считают пороговым значением SMI, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопении,

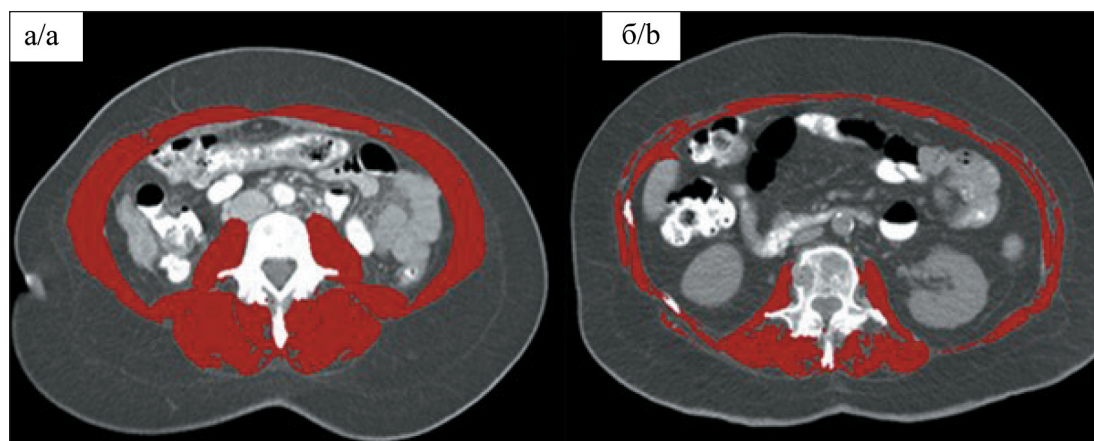


Рис. 1. Нормальная мышечная масса (а) и саркопении у онкологического пациента (б).

ИМТ (индекс массы тела) в обоих случаях – $26 \text{ кг}/\text{м}^2$

Fig. 1. Normal muscle mass (a) and sarcopenia in a cancer patient (b). BMI (body mass index) in both cases $26 \text{ kg}/\text{m}^2$

SMI в норме, по данным разных авторов
Healthy reference values for SMI according to different authors

Авторы (год)/ Authors (year)	Показатели SMI у женщин, см ² /м ² / Healthy reference values for SMI in females, cm ² /m ²	Показатели SMI у мужчин, см ² /м ² / Healthy reference values for SMI in males, cm ² /m ²
В.Л. Масенко и соавт./ V.L. Masenko et al. (2019) [1]; Y. Kawaguchi et al. (2019) [15]; J.S. Lee et al. (2018) [16]; K. Jones et al. (2020) [17]	38,5	52,4
F. Ufuk et al. (2019) [2]	39–41	52–55
S.-K. Hung et al. (2021) [18]	38,9	55,4

52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин [1, 14–16]. Ряд исследователей использует в качестве пороговых значений SMI менее 55,4 см²/м² для мужчин и менее 38,9 см²/м² для женщин [17]. Проведенный в 2019 г. метаанализ показал, что наиболее распространенные ключевые значения SMI для определения мышечной массы при обследовании на КТ составляют от 52 до 55 см²/м² для мужчин и от 39 до 41 см²/м² для женщин [2] (таблица).

Некоторые авторы считают, что поясничная мышца не является репрезентативной для оценки общей саркопении [4], тогда как другие исследователи утверждают, что имеется корреляция между показателем, основанным на измерении поясничной мышцы, и общей массой скелетной мускулатуры и это является предиктором летального исхода для определенной группы больных [3]. Ряд исследователей считает, что лучше использовать методики анализа саркопении, основанные на оценке мышц средней трети бедра, голени и предплечья [4, 18, 19], однако велика вариабельность между пациентами, кроме того, в настоящее время при использовании данной методики нет единых пороговых значений и стандартов исследования.

A. Brian et al. показали, что при невозможности определения индекса скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка допустимо использование таких уровней позвонков, как: II поясничный, IV поясничный, V поясничный, I поясничный, XII грудной, XI грудной и X грудной [20]. Значимость показателей, по мнению авторов, снижается именно в такой последовательности – от LII до ThX. U. Furkan et al. установили прямую зависимость индекса скелетных мышц на уровне третьего поясничного позвонка (LIIIMI) и второго (CIIIMI), третьего (CIIIIMI) и четвертого (CIVIMI) шейных позвонков, поэтому данный метод можно назвать альтернативным для диагностики саркопении у пациентов с онкологическими заболеваниями области головы и шеи [2].

Исследования, выполненные при изучении саркопении, показали ее влияние на течение многих заболеваний. Распространенность саркопении, выявленной при КТ, составляет от 15 до 50 % у паци-

ентов с онкологическими заболеваниями, от 30 до 45 % у больных с печеночной недостаточностью и от 60 до 70 % у пациентов в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии [21]. У тяжелых больных, находящихся на ИВЛ, низкая площадь скелетных мышц, выявленная при КТ-саркометрии на ранней стадии, является фактором риска смерти независимо от пола и данных шкалы APACHE II [22]. Выявлено, что 90-дневная летальность при абсцессе селезенки у пациентов с саркопенией была значительно выше, чем у пациентов без саркопении [17]. J. Bunzel et al. в систематическом обзоре и мета-анализе продемонстрировали значимость показателя SMI для оценки прогноза осложнений, в том числе летальных, у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости [23]. O. Diogo et al. показали, что пациенты с саркопенией имели более низкую 30-дневную выживаемость по сравнению с группой больных без саркопении, а также наличие саркопении было связано с более высокой распространенностью осложнений, в том числе инфекционных, и с летальным исходом [24].

Саркопения – прогностический фактор исходов у онкологических пациентов

Прогрессирующая малнутриция – неизбежный спутник онкологического заболевания. Снижение аппетита и общая слабость являются наиболее ранними и частыми симптомами рака, у 20–25 % пациентов ведущим фактором летальности на финальной стадии онкологического процесса становится рефрактерная кахексия. В настоящее время убедительно доказано, что нутритивная недостаточность (НН) ухудшает функциональный статус и качество жизни пациентов, переносимость специфического лечения, общую и канцерспецифическую выживаемость [26]. Для оценки риска и выраженности НН используется ряд шкал (NRS-2002, SGA, MUST, ESMO и др.), в основу которых положены количество и качество потребляемой пищи, антропометрические и лабораторные данные. Основными антропометрическими показателями являются индекс массы тела (ИМТ), величина и скорость снижения веса, которые коррелируют с выживаемостью онкологических пациентов [27].

В последние годы в литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что существенное прогностическое значение имеет не только факт снижения общей массы тела, но и изменения ее компонентного состава. Саркопения – это и есть прогрессирующее генерализованное снижение тощей массы за счет мышечного компонента. У пациентов с ожирением может наблюдаться ситуация, когда ИМТ повышен, но мышечная масса снижена, – так называемое саркопеническое ожирение [28]. Развитие саркопении в большей мере характерно для солидных опухолей, в первую очередь головы, шеи и верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при которых частота встречаемости данного синдрома может достигать 70 %.

Считается, что оценка саркопении при раке желудка на дооперационном этапе имеет такое же значение, как категория Т первичной опухоли и наличие положительного края резекции [29]. Наличие саркопении у больных раком желудка повышает риск тяжелых послеоперационных осложнений и ухудшает переносимость неoadъювантной химиотерапии. S.S. Shachar et al. в метаанализе доказали, что наличие саркопении является фактором снижения общей выживаемости при солидных опухолях [30].

Несмотря на то, что потеря мышечной массы является составной частью синдрома анорексии-кахексии онкологического пациента, саркопения может быть единственным и наиболее ранним проявлением НН при злокачественном новообразовании без потери жировой ткани, анемии и общей астенизации. В ее основе лежит ряд молекулярных механизмов, нарушающих баланс синтеза/деградации мышечного белка [31]. Медиаторы воспаления (IL-1, TNF- α), миостатин и фактор, стимулирующий протеолиз (PIF), вырабатываемые опухолью и иммунными клетками организма, активируют ряд внутриклеточных сигнальных механизмов, способствующих усилению убиквитин-протеасомной и каспазной деградации мышечного белка. Эти же механизмы ответственны за развитие митохондриальной дисфункции, проявляющейся одновременным повышением основного обмена и снижением синтеза АТФ, в результате чего усугубляется энергетический дисбаланс. Снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) приводит к замедлению белкового синтеза. Наконец, сама опухоль активно конкурирует за пул свободных аминокислот, в первую очередь глутамина, который необходим для синтеза мышечных волокон [8].

Проведение специального лечения в онкологии может сопровождаться усугублением саркопении, что может быть связано с развитием побочных эффектов химио- и лучевой терапии (диарея, мукозит), а также со стрессовой реакцией и невозможностью пациентов адекватно питаться в послеоперацион-

ном периоде. Интересным является тот факт, что некоторые препараты для лекарственного лечения опухолей сами по себе провоцируют снижение мышечной массы. Подобный эффект описан для некоторых химиотерапевтических (таксаны, цисплатин, доксорубин, этопозид, FOLFIRI) и таргетных (сорафениб, эверолимус) препаратов [32]. Механизм саркопении, индуцированной лекарственным лечением, до конца не изучен, но в его основе лежит активация тех же внутриклеточных сигнальных путей, нарушающих баланс синтеза/деградации мышечного белка [33].

P. Begini et al. при многофакторном анализе установили, что у больных с циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком с наличием саркопении наблюдалось снижение общей выживаемости. Авторы предложили ввести в повседневную практику измерение показателей саркопении у данной категории больных при КТ-исследованиях [34]. По данным немецких исследователей, у больных раком легких саркопения является фактором плохого прогноза независимо от стадии процесса, поскольку у них отмечено увеличение количества послеоперационных осложнений, большая токсичность и меньшая реакция на химиотерапию [14, 17]. N. Jennifer et al. в метаанализе показали, что у пациентов с саркопенией, оперированных по поводу рака легкого, наблюдались увеличение послеоперационных осложнений, а также уменьшение предполагаемой продолжительности жизни по сравнению с аналогичной группой больных без саркопении [35]. В.К. Лядов и соавт. в 2012 г. доказали, что у больных раком поджелудочной железы высока частота саркопении (у 70 %); отсутствует связь между ИМТ и наличием саркопении; послеоперационная летальность отмечена лишь у больных с сопутствующей саркопенией. Авторы сделали вывод о возможном прогностическом значении феномена саркопении в этой группе больных [13].

По данным систематического обзора и метаанализа, представленным H. Su et al., предоперационная частота саркопении является фактором риска как общей, так и безрецидивной выживаемости, а также ранних общих и тяжелых местных послеоперационных осложнений во всей популяции онкологических больных. При анализе разных подгрупп оказалось, что саркопения связана с более высокими показателями послеоперационных осложнений, рецидивов и смертности у пациентов с колоректальным раком и раком желудка [36].

Саркопения существенно влияет на результаты химиотерапии. Так, у больных раком желудка определение саркопении позволяет предсказать в дальнейшем меньшую выживаемость и худший ответ на планируемое химиотерапевтическое лечение [21]. По данным B.M. Linda et al., снижение SMI при распространенных новообразованиях панкреатодуоденальной зоны является предиктором

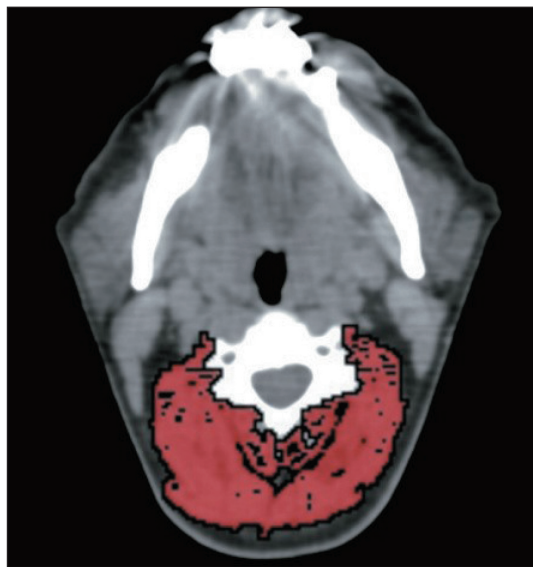


Рис. 2. Измерение массы скелетных мышц на уровне CIII
Fig. 2. Measurement of the skeletal muscle mass at the level of the CIII vertebrae

худшей выживаемости при химиотерапии [25]. В публикации, посвященной анализу токсичности химиотерапии у больных с метастатическим раком молочной железы, отмечено, что токсическое влияние препаратов было выше у пациенток с сопутствующей саркопенией [37].

Многочисленные исследования доказали, что саркопения является фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов с поздними стадиями рака легкого и опухолями желудочно-кишечного тракта. V.E. Baracos et al. по данным КТ выявили саркопению у 47 % больных с III–IV стадиями немелкоклеточного рака легкого, при этом не отмечено зависимости от исходного ИМТ. Также показано, что саркопения слабо коррелирует с площадью тела больного. Именно площадь тела больного в настоящее время служит для подсчета дозировки большинства цитостатиков. С этим связано мнение ряда авторов о том, что показатель саркопении SMI может быть более точным прогностическим фактором токсичности, так как распределение химиопрепаратов и связанная с ними токсичность обусловлены преимущественно безжировой массой тела [38, 39].

У пациентов с опухолями головы и шеи выявлена хорошая корреляция ($r=0,891$) площади по-

перечного сечения мышц на уровне СШ (рис. 2) и LIII [40]. Эти данные позволяют использовать сегментацию массы скелетных мышц на этом уровне у больных с опухолями головы и шеи. Выявление саркопении у этой категории больных чрезвычайно важно. С чем это связано? Анализ литературы показывает, что у пациентов с опухолями головы и шеи с саркопенией чаще возникает токсичность при химио- и химиолучевой терапии на основе цисплатина, что приводит к частым перерывам в лечении и снижению дозировок цитостатиков [41]. Саркопения также является прогностическим фактором послеоперационных осложнений у данных больных [41–44]. Кроме того, доказано снижение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями головы и шеи [45].

Таким образом, саркопения является фактором риска смерти, предиктором худшего ответа на химиотерапию и повышения ее токсичности, увеличения частоты послеоперационных осложнений.

Заключение

Саркопения является важной клинической проблемой современной онкологии. Ее наличие негативным образом влияет на прогноз заболевания и качество жизни пациентов. В основе развития данного патологического состояния лежат изменения метаболизма, обусловленные влиянием опухоли и проводимого лечения, в результате чего деградация мышечного белка начинает преобладать над его синтезом. Учитывая большую распространенность и прогностическую значимость саркопении в онкологии, становится очевидной необходимость ее ранней диагностики и последующего лечения. Использование данных рутинных КТ-исследований для диагностики саркопении позволит провести поиск возможных ее причин и оптимизировать терапию, определить вероятность рисков и стратегию лечения на раннем этапе, когда оно может быть наиболее эффективным. Определение саркопении при помощи расчета SMI по данным КТ у пациентов онкологического и хирургического профиля является неотъемлемой частью диагностического поиска, определяющего ход лечения и течение основного заболевания, а своевременное определение наличия саркопении может способствовать лучшему прогнозу лечения и увеличению продолжительности жизни у пациентов со снижением мышечной массы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И., Кривошапова К.Е. Лучевые методы диагностики саркопении. Исследования и практика в медицине 2019; 6(4): 127–37. [Masenko V.L., Kokov A.N., Grigoreva I.I., Krivoschapova K.E. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. Research and Practical Medicine Journal. 2019; 6(4): 127–37. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13.
2. Ufuk F., Herek D., Yüksel D. Diagnosis of Sarcopenia in Head and Neck Computed Tomography: Cervical Muscle Mass as a Strong Indicator of Sarcopenia. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019; 12(3): 317–24. doi: 10.21053/ceo.2018.01613.

3. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Масенко Л.В., Коков А.Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4(4): 105–16. [Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malyshechenko O.S., Averkieva Yu.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4(4): 105–16. (in Russian)]. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
4. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People

- 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019; 48(1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019; 48(4): 601.
5. Кукоси М.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Саркопения в практике онколога. Медицинский алфавит. 2018; 1(15): 37–43. [Kukosh M.Yu., Ter-Ovanesov M.D. Sarcopenia in oncology practice. Medical Alphabet. 2018; 1(15): 37–43. (in Russian)].
6. Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., Cesari M., Rolland Y., Rizzoli R., Araujo de Carvalho I., Amuthavalli Thiagarajan J., Bautmans I., Bertièrre M.C., Brandi M.L., Al-Daghri N.M., Burlet N., Cavalier E., Cerreta F., Cherubini A., Fielding R., Gielen E., Landi F., Petermans J., Reginster J.Y., Visser M., Kanis J., Cooper C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. BMC Geriatr. 2016; 16(1): 170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
7. Mitsiopoulos N., Baumgartner R.N., Heymsfield S.B., Lyons W., Gallagher D., Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. J Appl Physiol (1985). 1998; 85(1): 115–22. doi: 10.1152/jappl.1998.85.1.115.
8. Лейдерман И.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В., Потапов А.Л., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021; 4: 7–20. [Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Mazurok V.A., Polyakov I.V., Potapov A.L., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative Nutritional Support. Clinical Practice Recommendations of The National “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. 2021; 4: 7–20. (in Russian)]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20.
9. Shen W., Punyanitya M., Wang Z., Gallagher D., St-Onge M.P., Albu J., Heymsfield S.B., Heshka S. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. Am J Clin Nutr. 2004; 80(2): 271–8. doi: 10.1093/ajcn/80.2.271.
10. Shen W., Punyanitya M., Wang Z., Gallagher D., St-Onge M.P., Albu J., Heymsfield S.B., Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. J Appl Physiol (1985). 2004; 97(6): 2333–8. doi: 10.1152/japplphysiol.00744.2004.
11. Mourtzakis M., Prado C.M., Lieffers J.R., Reiman T., McCargar L.J., Baracos V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. Appl Physiol Nutr Metab. 2008; 33(5): 997–1006. doi: 10.1139/H08-075.
12. 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.
13. Лядов В.К., Буланова Е.А., Синуцын В.Е. Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. Диагностическая и интервенционная радиология, 2012; 6(1): 13–8. [Lyadov V.K., Bulanova E.A., Sinitsyn V.E. Possibilities of ct in sarcopenia detection in patients with chronic diseases and cancer of pancreas. Journal of Diagnostic and Interventional Radiology. 2012; 6(1): 13–8. (in Russian)]. doi: 10.25512/DIR.2012.06.1.03.
14. Kawaguchi Y., Hanaoka J., Ohshio Y., Okamoto K., Kaku R., Hayashi K., Shiratori T., Yoden M. Sarcopenia predicts poor postoperative outcome in elderly patients with lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 67(11): 949–54. doi: 10.1007/s11748-019-01125-3.
15. Lee J.S., Kim Y.S., Kim E.Y., Jin W. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. PLoS One. 2018; 13(8): doi: 10.1371/journal.pone.0202700.
16. Jones K., Gordon-Weeks A., Coleman C., Silva M. Radiologically Determined Sarcopenia Predicts Morbidity and Mortality Following Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Surg. 2017; 41(9): 2266–79. doi: 10.1007/s00268-017-3999-2.
17. Hung S.K., Kou H.W., Hsu K.H., Wu C.T., Lee C.W., Leonard Goh Z.N., Seak C.K., Chen-Yeen Seak J., Liu Y.T., Seak C.J., SPOT investigators. Sarcopenia is a useful risk stratification tool to prognosticate splenic abscess patients in the emergency department. J Formos Med Assoc. 2021; 120(3): 997–1004. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.039.
18. Yokota F., Otake Y., Taka M., Ogawa T., Okada T., Sugano N., Sato Y. Automated muscle segmentation from CT images of the hip and thigh using a hierarchical multi-atlas method. Int J Comp Assis Radiol Surg. 2021; 120(3): 997–1004. doi: 10.1007/s11548-018-1758-y.
19. Erlandson M.C., Lobergs A.L., Mathur S., Cheung A.M. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. Eur J Radiol. 2016; 85(8): 1505–11. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.001.
20. Derstine B.A., Holcombe S.A., Ross B.E., Wang N.C., Su G.L., Wang S.C. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. Sci Rep. 2018; 8(1): 11369. doi: 10.1038/s41598-018-29825-5.
21. Peterson S.J., Braunschweig C.A. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. Nutr Clin Pract. 2016; 31(1): 40–8. doi: 10.1177/0884533615622537.
22. Weijts P.J., Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., Girbes A.R., Oudemans-van Straaten H.M., Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care. 2014; 18(2): 12. doi: 10.1186/cc13189.
23. Buentzel J., Heinz J., Bleckmann A., Bauer C., Röver C., Bohnenberger H., Saha S., Hinterthaler M., Baraki H., Kutschka I., Emmert A. Sarcopenia as Prognostic Factor in Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res. 2019; 39(9): 4603–12. doi: 10.21873/anticancer.13640.
24. Toledo D.O., Carvalho A.M., Oliveira A.M.R.R., Toloi J.M., Silva A.C., Francisco de Mattos Farah J., Prado C.M., Silva J.M. Jr. The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients. Clin Nutr ESPEN. 2018; 25: 114–20. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.03.122.
25. Weerink L.B.M., van der Hoorn A., van Leeuwen B.L., de Bock G.H. Low skeletal muscle mass and postoperative morbidity in surgical oncology: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020; 11(3): 636–49. doi: 10.1002/jcsm.12529.
26. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36(1): 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
27. Martin L., Senesse P., Gioulbasanis I., Antoun S., Bozzetti F., Deans C., Strasser F., Thoresen L., Jagoe R.T., Chasen M., Lundholm K., Bosaeus I., Fearon K.H., Baracos V.E. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015; 33(1): 90–9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894. Erratum in: J Clin Oncol. 2015; 33(7): 814.
28. Prado C.M., Cushman S.J., Orsso C.E., Ryan A.M. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. Proc Nutr Soc. 2016; 75(2): 188–98. doi: 10.1017/S0029665115004279.
29. Kuwada K., Kuroda S., Kikuchi S., Yoshida R., Nishizaki M., Kagawa S., Fujiwara T. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. Anticancer Res. 2019; 39(5): 2241–9. doi: 10.21873/anticancer.13340.
30. Shachar S.S., Williams G.R., Muss H.B., Nishijima T.F. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. Eur J Cancer. 2016; 57: 58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
31. Peixoto da Silva S., Santos J.M.O., Costa E Silva M.P., Gil da Costa R.M., Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020; 11(3): 619–35. doi: 10.1002/jcsm.12528.
32. Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia. Curr Treat Options Oncol. 2020; 21(1): 7. doi: 10.1007/s11864-019-0691-9.
33. Bruggeman A.R., Kamal A.H., LeBlanc T.W., Ma J.D., Baracos V.E., Roeland E.J. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. J Oncol Pract. 2016; 12(11): 1163–71. doi: 10.1200/JOP.2016.016832.
34. Begini P., Gigante E., Antonelli G., Carbonetti F., Iannicelli E., Anania G., Imperatrice B., Pellicelli A.M., Fave G.D., Marignani M. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. Ann Hepatol. 2017; 16(1): 107–14. doi: 10.5604/16652681.1226821.
35. Nishimura J.M., Ansari A.Z., D'Souza D.M., Moffatt-Bruce S.D., Merritt R.E., Kneuer P.J. Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass as a Predictor of Outcomes in Lung Cancer Surgery. Ann Thorac Surg. 2019; 108(5): 1555–64. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.04.090.
36. Su H., Ruan J., Chen T., Lin E., Shi L. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Imaging. 2019; 19(1): 82. doi: 10.1186/s40644-019-0270-0.
37. Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., Reiman T., Mourtzakis M., Tonkin K., Mackey J.R., Koski S., Pituskin E., Sawyer M.B. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res. 2009; 15(8): 2920–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2442.
38. Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., Mourtzakis M., Mulder K.E., Reiman T., Butts C.A., Scarfe A.G., Sawyer M.B. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin Cancer Res. 2007; 13(11): 3264–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067.
39. Antoun S., Baracos V.E., Birdsell L., Escudier B., Sawyer M.B. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2010; 21(8): 1594–8. doi: 10.1093/annonc/mdp605.

40. Swartz J.E., Pothan A.J., Wegner I., Smid E.J., Swart K.M., de Bree R., Leenen L.P., Grolman W. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2016; 62: 28–33. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.09.006.
41. Wendrich A.W., Swartz J.E., Bril S.I., Wegner I., de Graeff A., Smid E.J., de Bree R., Pothan A.J. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2017; 71: 26–33. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.012.
42. Bril S.I., Al-Mamgani A., Chergi N., Remerijer P., Devriese L.A., de Boer J.P., de Bree R. The association of pretreatment low skeletal muscle mass with chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with head and neck cancer undergoing primary chemoradiotherapy with high-dose cisplatin. *Head Neck.* 2022; 44(1): 189–200. doi: 10.1002/hed.26919.
43. Ansari E., Chergi N., van Gemert J.T.M., van Es R.J.J., Dieleman F.J., Rosenberg A.J.W.P., Van Cann E.M., de Bree R. Low skeletal

muscle mass is a strong predictive factor for surgical complications and a prognostic factor in oral cancer patients undergoing mandibular reconstruction with a free fibula flap. *Oral Oncol.* 2020; 101. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104530.

44. Alwani M.M., Jones A.J., Novinger L.J., Pittelkow E., Bonetto A., Sim M.W., Moore M.G., Mantravadi A.V. Impact of Sarcopenia on Outcomes of Autologous Head and Neck Free Tissue Reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2020; 36(5): 369–78. doi: 10.1055/s-0040-1701696. Erratum in: *J Reconstr Microsurg.* 2020.

45. Surov A., Wienke A. Low skeletal muscle mass predicts relevant clinical outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. A meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13: 1–14. doi: 10.1177/1758835921100884.

Поступила/Received 03.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.05.2023

Принята к публикации/Accepted 29.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шеберова Елизавета Викторовна, врач, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7827-2741.

Силантьева Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3312-4117. ORCID: 0000-0001-5574-0565.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Потапов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9189-4126. ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 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). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шеберова Елизавета Викторовна: разработка концепции, проведение поиска литературы, написание статьи.

Силантьева Наталья Константиновна: разработка концепции, проведение поиска литературы, анализ научной работы, написание статьи.

Агабабян Татев Артаковна: разработка концепции, критический пересмотр.

Потапов Александр Леонидович: разработка с внесением ценного интеллектуального содержания. концепции, внесение ценного интеллектуального содержания.

Невольских Алексей Алексеевич: внесение ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии рукописи.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta V. Sheberova, MD, Radiologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7827-2741.

Natalya K. Silanteva, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5574-0565.

Tatev A. Agababian, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Aleksandr L. Potapov, MD, Professor, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Aleksey A. Nevolskikh, MD, DSc, Deputy Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrej D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; 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 General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elizaveta V. Sheberova: development of the concept, literature search, drafting of the manuscript.

Natalya K. Silanteva: development of the concept, literature search, analysis of research results, drafting of the manuscript.

Tatev A. Agababian: development of the concept, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aleksandr L. Potapov: development of the concept, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Aleksey A. Nevolskikh: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey A. Ivanov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval manuscript for publication.

Andrej D. Kaprin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ворopaева Е.Н., Пoспелoвa Т.И., Нестерец А.М., Максимов В.Н. Связь микро-РНК кластера miR-143/145 с онкогенезом: тканевой и клеточный контекст. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-134-143

For citation: Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Nesterets A.M., Maksimov V.N. Relationship between cluster miR-143/145 micro-RNAs with oncogenesis: tissue and cellular context. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-134-143

СВЯЗЬ МИКРО-РНК КЛАСТЕРА MIR-143/145 С ОНКОГЕНЕЗОМ: ТКАНЕВОЙ И КЛЕТОЧНЫЙ КОНТЕКСТ

Е.Н. Ворopaева^{1,2}, Т.И. Пoспелoвa², А.М. Нестерец¹, В.Н. Максимов^{1,2}

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: vena.81@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о регуляции экспрессии, функции в нормальных тканях и разнонаправленной активности в онкогенезе микроРНК кластера miR-143/145, а также оценить возможности и ограничения терапевтического использования микроРНК данного кластера при злокачественных новообразованиях. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных отечественных и зарубежных литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed и РИНЦ за последние 10 лет. Найдено 427 статей, из которых 41 была включена в данный обзор. **Результаты.** Консервативный кластер miR-143/145 является одним из наиболее интенсивно изучаемых при опухолях. На основании результатов анализа дифференциальной экспрессии микроРНК, экспериментов *in vitro* в раковых клеточных линиях и *in vivo* в мышинных моделях опухолей было показано снижение уровня miR-143 и miR-145 при злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения. До недавнего времени данные микроРНК считались классическими онкосупрессорами. Приведенные в обзоре данные демонстрируют, что результаты целого ряда работ, учитывающих клеточные аспекты экспрессии микроРНК, противоречат этой концепции. Для микроРНК miR-143, например, известно участие в метаболической перестройке опухоли и активации неоангиогенеза. Показано, что онкосупрессорная или проонкогенная активность miR-143 и miR-145 зависят от тканевого и клеточного контекста и могут объясняться наличием у них нескольких регулируемых мишеней, оказывающих противоположные эффекты на онкогенез. В совокупности полученные данные говорят о необходимости проявлять осторожность при выборе микроРНК описываемого кластера для экзогенной терапевтической доставки. **Заключение.** Дальнейшая детальная расшифровка механизмов функционирования miR-143 и miR-145 в различных типах тканей и клеток, а также идентификация новых мРНК-мишеней необходимы для лучшего понимания участия данных молекул в онкогенезе.

Ключевые слова: онкогенез, микроРНК, miR-143, miR-145, экспрессия.

RELATIONSHIP BETWEEN CLUSTER MIR-143/145 MICRO-RNAs WITH ONCOGENESIS: TISSUE AND CELLULAR CONTEXT

Е.Н. Voropaeva^{1,2}, Т.И. Pospelova², А.М. Nesterets¹, V.N. Maksimov^{1,2}

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

175/1, Boris Bogatkov St., 630089, Novosibirsk, Russia. E-mail: vena.81@mail.ru¹

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia²
52, Red Ave., 630091, Novosibirsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to present up-to-date data on the regulation of expression, function in normal tissues and multidirectional activity in the oncogenesis of miR-143/145 microRNAs cluster, as well as to evaluate the possibilities and limitations of the therapeutic use of microRNAs of this cluster in malignant neoplasms. **Material and methods.** The search for available domestic and foreign literary sources published in PubMed and RSCI databases over the past 10 years has been carried out. 427 articles were found, of which 41 were included in this review. **Results.** The conservative cluster miR-143/145 is one of the most intensively studied in tumors. Based on the results of the analysis of differential miRNA expression, *in vitro* experiments in cancer cell lines and *in vivo* in mouse tumor models, a decrease in miR-143 and miR-145 levels was shown in malignant neoplasms of epithelial origin. Until recently, these miRNAs were considered classical oncosuppressors. The data presented in the review demonstrate that the results of a number of studies taking into account the cellular aspects of microRNA expression contradict this concept. miR-143 microRNA, for example, is known to participate in the metabolic restructuring of the tumor and the activation of neoangiogenesis. It has been shown that the oncosuppressive or pro-oncogenic activity of miR-143 and miR-145 depend on the tissue and cellular context and can be explained by the presence of several regulated targets that have opposite effects on oncogenesis. Taken together, the data obtained suggest the need to exercise caution when choosing the microRNAs of the described cluster for exogenous therapeutic delivery. **Conclusion.** Further detailed decoding of the mechanisms of miR-143 and miR-145 functioning in various types of tissues and cells, as well as identification of new mRNA targets are necessary for a better understanding of the involvement of these molecules in oncogenesis.

Key words: oncogenesis, microRNA, miR-143, miR-145, expression.

Введение

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Многие из них играют решающую роль в канцерогенезе и могут действовать как онкогены или супрессоры опухолевого роста [1]. У человека идентифицированы тысячи микроРНК, которые, как предполагается, регулируют, по меньшей мере, одну треть всех транскриптов мРНК. Каждая микроРНК нацеливается на более чем 200 транскриптов, в то же время каждую из мРНК-мишеней регулируют более одной микроРНК [2]. Таким образом, потенциальные регуляторные сети с участием микроРНК крайне сложны.

Общие данные о механизмах экспрессии микроРНК бицистронного кластера miR-143/145

Одним из наиболее интенсивно изучаемых при опухолях является кластер микроРНК miR-143/145. Он расположен в регионе q33 5-й хромосомы и образован двумя высококонсервативными, находящимися друг от друга на расстоянии 1,3-килобазы генами *MIR-143* и *MIR-145*, кодирующими различные по спектру регулируемых мишеней микроРНК [3].

В ходе биогенеза микроРНК *MIR-143* и *MIR-145* совместно транскрибируются в единый первичный транскрипт (рис. 1). Далее он подвергается процессингу DGCR8 и Drosha с образованием соответствующих пре-микроРНК. Экспортином пре-микроРНК доставляются в цитозоль клетки и расщепляются Dicer с образованием зрелых молекул miR-143 и miR-145. Последние включаются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC) и действуют каждая на свои мРНК-мишени.

Механизмы, участвующие в стадии транскрипции miR-143 и miR-145, в целом идентичны, поскольку их геномные локусы расположены на небольшом расстоянии друг от друга. Экспрессия всего кластера угнетается Ras-чувствительным элементомсвязывающим белком 1 (RREB1) и EGFR, а активируется TP53. Однако для гена *MIR-145* описана отдельная промоторная область, регулируемая метилированием и репрессором транскрипции SNAI1 [4]. Это может быть возможной причиной несоответствия в характере экспрессии miR-145 и miR-143 в некоторых типах клеток [5].

Экспрессия miR-143 и miR-145 в норме

В настоящее время четко показано, что экспрессия большинства микроРНК тканеспецифична [7]. В норме уровень miR-143 колеблется от самой высокой в толстой кишке до самой низкой в головном мозге и печени [8]. Экспрессия miR-145 высокая в подавляющем большинстве изученных тканей [9]. Гемопоэтическая ткань обладает особенностями. Так, в костномозговых кроветворных клетках различных стадий дифференцировки miR-143 экспрессируется на высоком уровне, тогда как miR-145 обнаруживается лишь в небольших количествах [10].

Во всех ранних работах, изучающих роль кластера miR-143/145 в онкогенезе, для определения экспрессии miR-143 и miR-145 РНК выделяли из гетерогенных образцов опухоли [2]. В настоящее время стало понятно, что определяемая на тканевом уровне экспрессия зависит от уровня экспрессии микроРНК в составляющих ее клетках конкретного типа и их обилия в образце. На примере толстой кишки показаны значимые различия в уровне miR-143 в клетках различного типа, а именно: низкая экспрессия в эритроцитах и лимфоцитах,

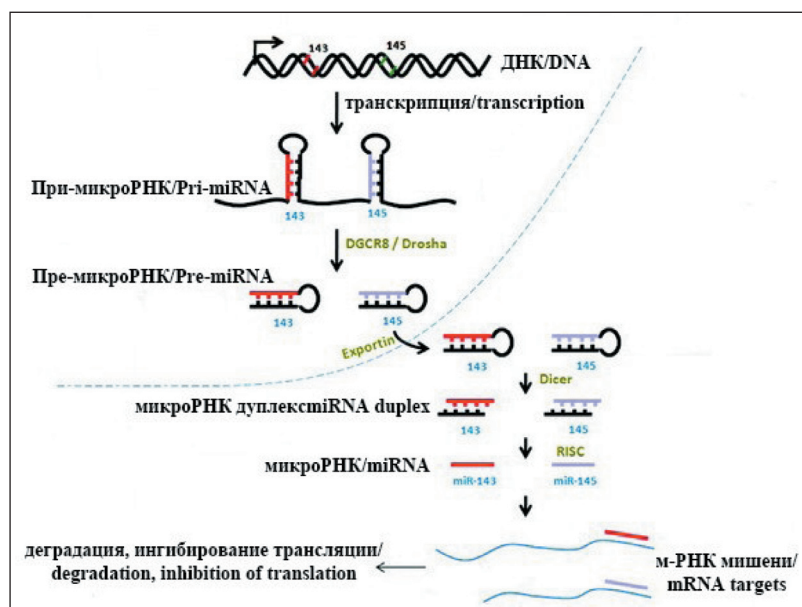


Рис. 1. Биогенез микроРНК кластера miR-143/145 (источник [6] с изменениями)
Fig. 1. Biogenesis of the microRNA cluster miR-143/145 (Ref. [6] with changes)

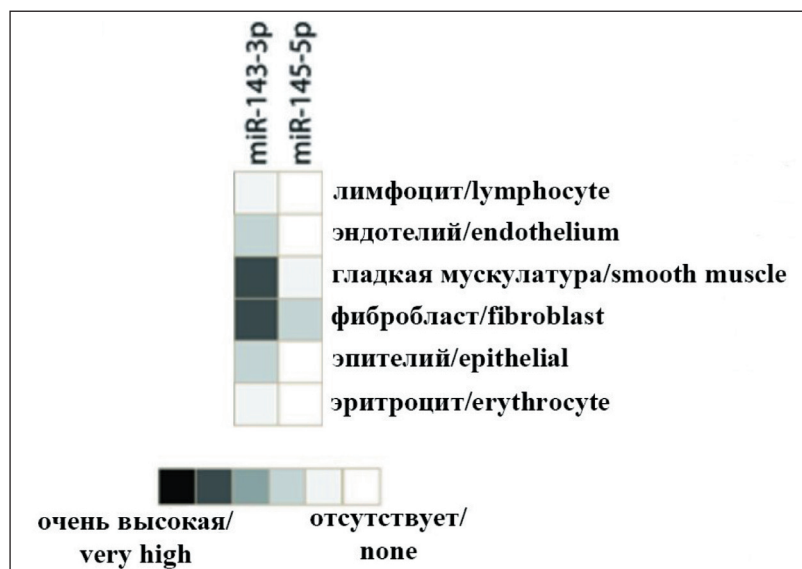


Рис. 2. Уровень экспрессии miR-143 и miR-145 в клетках различного типа (источник [2] с изменениями)
Fig. 2. Expression level of miR-143 and miR-145 in different cell types (Ref. [2] with changes)

умеренная в эндотелиальных и эпителиальных элементах и высокая в гладкомышечных клетках и фибробластах (рис. 2). Экспрессия miR-145 была низкой во всех перечисленных типах клеток, кроме фибробластов, где она имела умеренный уровень [1]. Авторы пришли к логичному выводу, что гомогенизированная ткань толстой кишки будет содержать все эти типы клеток в соотношениях, количество которых может сильно варьировать в образцах, что отразится на экспрессионных профилях.

Недавние же наблюдения свидетельствуют, что на уровень miR-143 и miR-145 влияет не только клеточный состав ткани, но даже степень дифференцировки клеточных элементов [1]. Предпринимались попытки идентифицировать микроРНК, которые важны для нормального протекания дифференцировки лимфоцитов. По меньшей мере, 4,5-кратную разницу в экспрессии между

В-клетками зародышевого центра и лимфоцитами с более поздним фенотипом показала miR-145. Ее уровень увеличивался в лимфоцитах от стадии наивных В-клеток герминального центра до активированных клеток и далее В-клеток памяти [11]. Повышение экспрессии miR-143 наблюдали при дифференцировке CD8⁺ Т-клеток, что сопровождалось также снижением их чувствительности к апоптозу и увеличением секреции провоспалительных цитокинов [12].

Из сказанного выше следует, что для адекватной оценки уровня экспрессии данных микроРНК необходимо не только учитывать клеточный состав анализируемой ткани, но и проводить сортировку клеток [13] или использовать методы микродиссекции, которые позволяют выделять отдельные клетки на основе морфологии или наличия/отсутствия специфических маркеров [14].

Разнонаправленные изменения экспрессии и эффекты miR-143 и miR-145 при опухолях

При эпителиальных злокачественных новообразованиях, таких как колоректальный рак, карцинома шейки матки, толстой кишки, желудка, молочной железы и поджелудочной железы, выявлено снижение экспрессии miR-143 и miR-145 в опухолевых образцах по сравнению с аналогичными нормальными тканями; на основании результатов экспериментов *in vitro* в клеточных линиях была показана их онкосупрессорная роль [2, 5]. Кроме того, в нескольких полученных независимо друг от друга мышиных моделях рака поджелудочной железы и колоректального рака с нокаутом miR-143/145 эктопическая экспрессия микроРНК данного кластера приводила к подавляющим опухоль эффектам [13]. Однако появляется все больше свидетельств, что при отдельных онкологических нозологиях микроРНК кластера miR-143/145 могут играть позитивную роль в прогрессировании, росте и инвазивности злокачественных клеток [2].

Выводы недавней работы на мышиной модели аденокарциномы легкого полностью противоречат данным, описанным выше [13]. Авторы наблюдали отсутствие предрасположенности мышей с нокаутом miR-143/145 к развитию опухоли, не отмечали влияния потери miR-143/145 на скорость пролиферации аденокарциномы, а также подавляющих опухоль эффектов сверхэкспрессии miR-143 и miR-145 в злокачественных клетках *in vitro* и *in vivo*. В другом исследовании с применением опухолевых клеточных линий, образцов пациентов и мышиных моделей изучалась роль miR-143 в развитии глиобластом. Показано, что относительная экспрессия данной микроРНК была выше у пациентов с глиобластомой по сравнению с контрольными образцами, а транзиторная трансфекция клеток ингибитором miR-143 приводила к снижению клеточной пролиферации, усилению апоптоза и остановке клеточного цикла. Более того, многократные инъекции мышам, несущим опухоль, липосомальной композиции ингибитора miR-143 значительно снижали рост новообразования по сравнению с контрольными животными. Повышенный же уровень miR-143 увеличивал инвазивную способность клеток глиобластомы [8]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что онкосупрессорная или проонкогенная активности miR-143 и miR-145 зависят от тканевого контекста.

Насколько трудной может быть интерпретация роли микроРНК данного кластера в онкогенезе, свидетельствуют результаты работы C. Johannessen et al., в которой *in vitro* изучали три клеточные линии: (ER+), трижды-негативного (TN) и (HER2+) рака молочной железы. Интересно, что трансфекция miR-143 привела к усилению пролиферации клеточных линий ER+ и TN рака, но не вызывала

каких-либо существенных изменений в пролиферации клеточной линии HER2+. В то же время все три изученные клеточные линии рака молочной железы продемонстрировали резкое снижение пролиферации при трансфекции miR-145. Пролиферативная активность клеток, ко-трансфицированных miR-143 и miR-145, была резко снижена во всех трех клеточных линиях. Вместе с тем, miR-143 и miR-145 ингибировали инвазию *in vitro* всех клеточных линий как при изолированной, так и при сочетанной трансфекции [3].

В последние два десятилетия проведено небольшое число исследований, целью которых было профилирование экспрессии микроРНК miR-143 и miR-145 при гемобластозах. Их результаты наиболее постоянны лишь для работ с использованием клеточных линий. Так, все изученные четыре клеточные линии лимфомы Беркитта (ЛБ) (Raji, Daudi, P32 и КНМ-10В) [15], девять клеточных линий Т-ОЛЛ (ATN-1, HUT-102, MJ, TL-Om1, ATL-102, MT-1, MT-2, MT-4 и TL-SU) [16] и четыре клеточные линии ММ (U266, NCI-H929, RPMI-8226 и LP-1) [17] демонстрировали снижение экспрессии микроРНК описываемого кластера по сравнению с нормальными клетками. В экспериментах с клеточными линиями ЛБ и лейкемии [18] микроРНК данного кластера проявляли онкосупрессорные свойства.

Результаты же работ с использованием первичных образцов опухолей больных гемобластозами в меньшей степени согласованы (табл. 1). В отношении miR-143 описано снижение экспрессии при ЛБ [19] и острых лейкозах миелоидного [20, 21] и лимфоидного происхождения [22], а также отсутствие изменений при синдроме Сезари [23]. В отношении miR-145 описано снижение экспрессии при ЛБ [19], остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) [20, 21] и множественной миеломе [17], тогда как при синдроме Сезари – повышение [23]. При Т-ОЛЛ снижение уровня miR-143 и miR-145 наблюдалось лишь у четверти пациентов и было тесно связано с ухудшением клинического течения заболевания [16].

Наибольшее внимание привлекают противоречивые результаты по изменению экспрессии микроРНК описываемого кластера при хроническом лимфолейкозе [15, 24], фолликулярной лимфоме (ФЛ) [25, 26] и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) [15, 25–27], что может быть связано с небольшим числом исследованных образцов, различными методическими подходами и неоднородностью как контрольных образцов, выбираемых авторами для расчета дифференциальной экспрессии miR-143 и miR-145, так и самих опухолевых образцов в пределах одной нозологической формы.

Например, ДВККЛ является крайне гетерогенным заболеванием. Профилирование экспрессии генов в злокачественных лимфоцитах позволяет

Таблица 1/Table 1

Дифференциальная экспрессия miR-143 и miR-145 в образцах гемопоэтических опухолей и клетках/тканях сравнения

Differential expression of miR-143 and miR-145 in hematopoietic tumor samples and reference cells/tissues

Исследуемые образцы/ Studied samples		Образцы сравнения/ Comparison samples	Метод/ Method	Изменение экспрессии/ Expression changes		Источ- ник/ Refer- ence
Опухоль/ Tumor	Кол-во образцов/ Number of samples			miR-143	miR-145	
ЛУ ХЛЛ/ LN CLL	13	CD19+ В-клетки минда- лин, ПК/ CD19+ tonsil B-cells, PB	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Экстремально низкая/ Extremely low	Экстремально низкая/ Extremely low	[15]
ЛУ ХЛЛ/ LN CLL	41	ЛУ, миндалины, ПК/ LN, tonsils, PB	Микрочипы/ Microarray	Не изменена/ Not changed	Не изменена/ Not changed	[24]
ЛУ ЛБ/ LN BL	46	Реактивные ЛУ/ Reactive LN	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Экстремально низкая/ Extremely low	Экстремально низкая/ Extremely low	[19]
КМ, ПК ОЛЛ/ BM, PB ALL	11	ПК, КМ/ PB, BM	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Значительно ниже/ Significantly lower	–	[22]
КМ, ПК ОМЛ/ BM, PB AML	–	ПК, КМ/ PB, BM	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Значительно снижена/ Significantly decreased	Значительно снижена/ Significantly decreased	[20, 21]
Кожа синдром Сезари/ Skin Cesari syn- drome	11	Кожа/ Skin	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Не изменена/ Not changed	Повышена в 7,4 раза/ Increased by 7.4 times	[23]
ЛУ Т-ОЛЛ/ LN T-ALL	40	CD4+ Т-клетки/ CD4+ T-cells	Количественная ПЦР/ Q-PCR	–	Снижена/ Decreased	[16]
ЛУ ФЛ/ LN FL	18	Нормальные лимфо- циты/ Normal lymphocytes	Микрочипы/ Microarray	Повышена в 14,2 раза/ Increased by 14.2 times	Повышена в 11,4 раза/ Increased by 11.4 times	[25]
ЛУ ФЛ/ LN FL	46	Неопухолевые ЛУ/ Non-tumor LN	Количественная ПЦР/ Q-PCR	–	Не изменена/ Not changed	[26]
ММ/ MM	30	Нормальные плазмо- циты/ Normal plasmocytes	Количественная ПЦР/ Q-PCR	–	Заметно ниже/ Markedly lower	[17]
ЛУ ДВБКЛ/ DLBCL LN	8	CD19+ В-клетки минда- лин, ПК/ CD19+ tonsil B-cells, PB	Количественная ПЦР/ Q-PCR	Экстремально низкая/ Extremely low	Экстремально низкая/ Extremely low	[15]
ЛУ ДВБКЛ/ DLBCL LN	98	В-клетки/ B-cells	Микрочипы/ Microarray	Повышена в 14,2 раза/ Increased by 14.2 times	Повышена в 11,4 раза/ Increased by 11.4 times	[25]
ЛУ ДВБКЛ/ DLBCL LN	58	Неопухолевые ЛУ/ Non-tumor LN	Количественная ПЦР/ Q-PCR	–	Значительно ниже/ Significantly lower	[26]
ПЛЦНС/ PCNSL	11	ЛУ ДВБКЛ/ DLBCL LN	Количественная ПЦР/ Q-PCR	–	Снижена в 3,3 раза/ Decreased by 3.3 times	[27]

Примечание: ХЛЛ – хронический лимфоидный лейкоз; ЛБ – лимфома Беркитта; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ФЛ – фолликулярная лимфома; ММ – множественная миелома; ДВБКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома ЦНС; ЛУ – лимфоузлы; ПК – периферическая кровь; КМ – костный мозг.

Note: CLL – chronic lymphocytic leukemia; LB – Burkitt's lymphoma; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloblastic leukemia; FL – follicular lymphoma; MM – multiple myeloma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PLCNS – primary lymphoma of the central nervous system; LN – lymph nodes; PB – peripheral blood; BM – bone marrow; Q-PCR – quantitative PCR.

Таблица 2/Table 2

Перечень избранных мишеней микроРНК кластера miR-143/145

List of selected miR-143/145 cluster microRNA targets

miR-143		miR-145	
Онкогены/ Oncogenes	Онкосупрессоры/ Oncosuppressors	Онкогены/ Oncogenes	Онкосупрессоры/ Oncosuppressors
KLF5, KRAS, DNMT3A, AKT1, SERPINE1, BCL2, MAPK7, BRAF, IGF1R, ABL2, CD44	PUMA, ITGA7, ITM2B, ELK-1, VASH1	KRAS, KLF4/5, SOX2, CDKN1A, STAT1, VEGFA, EGFR, MYC, CDK4/6, NRAS, SERPINE1, CD44, SOX9, SMAD3, TGFBR2	—

выделить, как минимум, два прогностически различных подтипа ДВККЛ: из клеток зародышевого центра и активированных В-клеток. К сожалению, в представленных в литературе работах при анализе результатов не выполнялась разбивка ДВККЛ на подтипы. Вместе с тем, описаны различия в экспрессии микроРНК при данных подтипах опухоли [28]. Более того, недавно высказано предположение, что описываемая ранее дифференциальная экспрессия miR-143 и miR-145 при солидных опухолях может быть не связана с трансформированными клетками как таковыми, а объясняется различиями в составе клеток микроокружения опухоли тестируемых образцов [13]. Важно отметить, что ДВККЛ характеризуется различным составом микроокружения опухоли, что также может вносить вклад в получаемые значения экспрессии микроРНК. Так, на основании профиля экспрессии генов клетками микроокружения ДВККЛ можно выделить подгруппы заболевания «стромальная-1» и «стромальная-2». Прогностически благоприятная подгруппа «стромальная-1» отражает отложение внеклеточного матрикса и гистиоцитарную инфильтрацию. Прогностически неблагоприятная «стромальная-2» – высокую плотность кровеносных сосудов опухоли [29].

Таким образом, можно говорить о разнонаправленных изменениях экспрессии miR-143 и miR-145 при злокачественных новообразованиях, в основе которой могут лежать не только различия в тканевом происхождении, но и неоднородность опухолей, включая состав микроокружения, в пределах одной нозологии.

Значимые для онкогенеза мишени микроРНК кластера miR-143/145

Проявление онкосупрессорных или проонкогенных активностей микроРНК кластера miR-143/145 при различных опухолях или их сочетание при одном и том же типе злокачественных новообразований может объясняться наличием у них нескольких регулируемых мишеней, которые оказывают противоположные эффекты на онкогенез [8]. Следует отметить, что данные микроРНК име-

ют лишь несколько общих мишеней, в остальном они действуют независимо друг от друга [5].

В списке проверенных мишеней обеих микроРНК (табл. 2), по данным онлайн-базы данных miRTarBase, указаны проонкогены [30]. Однако, по меньшей мере, для miR-143 показано нацеливание на мРНК ряда онкосупрессоров, таких как PUMA (проапоптотический белок), ITM2B (p53-независимый активатор апоптоза), ELK-1 (транскрипционный фактор), ITGA7 (интегрин альфа 7, который приводит к подавлению роста опухоли и замедлению миграции), VASH1 (фактор, ингибирующий ангиогенез) [8].

В различных типах опухолей, включая рак молочной железы, толстой кишки и глиобластому, miR-143 была связана в опухолевых клетках с метаболизмом глюкозы и регуляцией гликолиза посредством нацеливания на гексокиназу-2 (HK2) [31, 32]. Как известно, метаболическая перестройка является отличительной чертой злокачественного роста.

В настоящее время известен вклад микросреды в стимулирование роста опухоли. Иммунные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, перициты и, в некоторых случаях, адипоциты относятся к числу клеток, которые окружают и взаимодействуют со злокачественными элементами, образуя поддерживающее микроокружение [33]. В этой связи имеются данные, что miR-143 и miR-145, экспрессирующиеся не в злокачественных клетках, а в стромальных элементах опухоли, играют роль в стимулировании ее развития посредством активации неоангиогенеза [31, 34]. Особенно ярко это показано на примере модельных животных с опухолями легких [13, 35]. Анализ гибридизации тканей с микроРНК *in situ* при немелкоклеточном раке легкого выявил значительно повышенную экспрессию miR-143 в опухолевых и прилегающих стромальных клетках по сравнению со здоровыми тканями [35].

Показано, что miR-143 нацеливается на мРНК вазогинина VASH1, который является биологически активным веществом, угнетающим ангиогенез путем подавления миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и экспрессии ими факторов

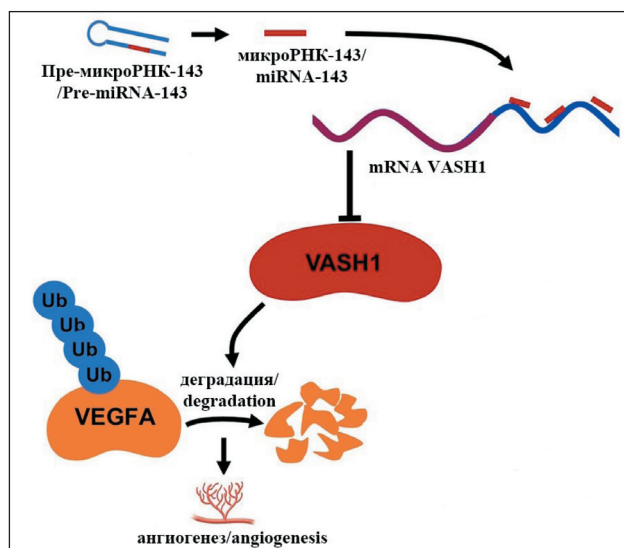


Рис. 3. Механизм активации miR-143 ангиогенеза (источник [35] с изменениями)
Fig. 3. Mechanism of activation of miR-143 angiogenesis (Ref. [35] with changes)

прорастания сосудов VEGFR-2 и VEGFA (рис. 3) [35]. Усложняют уже имеющуюся картину данные о том, что экзосомы, источником которых являются ассоциированные с раком фибробласты и в больших количествах содержащие miR-143, могут быть средством доставки данной микроРНК в клетки рака молочной железы и способствовать прогрессированию опухоли [36]. Наконец, недавние сообщения указывают на то, что кольцевые РНК действуют как губки микроРНК, которые изолируют miR-143 и miR-145, тем самым снижая их способность связываться с мРНК-мишенями [37, 38].

В заключение раздела следует сказать, что в настоящее время идентифицированы не все мишени микроРНК анализируемого кластера. Требуются дальнейшие усилия, направленные на предсказание *in silico* и проверку в экспериментах функционального значения нацеливания miR-143 и miR-145 на те или иные мРНК.

Ограничения терапевтического использования микроРНК кластера miR-143/miR-145 при злокачественных новообразованиях

Восстановление уровня подавленных или функционально дефицитных онкосупрессорных и/или ингибирование aberrантной продукции проонкогенных микроРНК могут способствовать восстановлению баланса экспрессии большого числа генов, вовлеченных в онкогенез. Одними из наиболее перспективных новых стратегий лечения злокачественных новообразований являются доставка в опухоль экзогенных микроРНК или их ингибиторов, что позволяет в первом случае функционально замещать эндогенные дерегулируемые

микроРНК и восстанавливать функционирующие в норме сигнальные пути, во втором – понижать уровень эндогенной микроРНК и нарушать ее репрессорирующие функции [1].

До недавнего времени считалось, что введение микроРНК кластера miR-143/145 в опухоль может оказаться эффективным терапевтическим подходом для лечения широкого спектра злокачественных новообразований. Так, данные функциональных исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что эктопическая экспрессия miR-143 и miR-145 способствует апоптозу, ограничивает пролиферацию и миграционную способность клеток различных типов опухолей [5].

Терапевтический эффект доставки miR-143 или miR-145 был доказан в подкожных/ортопических моделях рака поджелудочной железы и ксенотрансплантатах колоректальной карциномы [39–41]. В частности, эктопическая экспрессия miR-143 приводила к снижению пролиферации и усилению апоптоза опухолевых клеток колоректальной карциномы, а также снижению темпов роста опухолевого ксенотрансплантата [39].

Вместе с тем, в настоящее время считается, что перед терапевтическим применением экспрессия и эффекты микроРНК кластера miR-143/145 должны быть проанализированы при каждом типе злокачественных новообразований как в опухолевых клетках, так и в стромальных элементах. Следует также проверять потенциал коммуникации между опухолью и стромой через секрецию данных микроРНК в микроокружение [1].

Согласно современным представлениям, для клинического применения доставка miR-143 и miR-145 должна обладать высокой специфичностью путем прямого нацеливания на злокачественные клетки и избегания воздействия микроРНК на микроокружение опухоли [5]. Отметим, что такие подходы активно разрабатываются. В частности, тестируются способы адресной доставки искусственно синтезированных ингибиторов или аналогов микроРНК с помощью липосом, поверхность которых покрывают специфичными для тканей и клеток лигандами [42].

Таким образом, сведения об активации неоангиогенеза и метаболической перестройке опухоли под действием miR-143 говорят о необходимости проявлять осторожность при выборе микроРНК кластера miR-143/145 для экзогенной терапевтической доставки [13].

Заключение

Приведенные в обзоре данные демонстрируют, что результаты целого ряда исследований, учитывающих клеточный контекст изучаемых тканей, противоречат концепции, согласно которой микроРНК кластера miR-143/145 являются классическими супрессорами опухолей. Показано, что микроРНК miR-143 и miR-145 играют решающую

роль в функционировании стромальных элементов органов и тканей, понимание которой имеет важное значение для разработки будущих методов лечения злокачественных новообразований, а эффекты микроРНК, установленные в экспериментах *in vitro* или в моделях с животными с нокаутом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Almeida M.I., Calin G.A. The miR-143/miR-145 cluster and the tumor microenvironment: unexpected roles. *Genome Med.* 2016; 8(1): 29. doi: 10.1186/s13073-016-0284-1.
2. Kent O.A., McCall M.N., Cornish T.C., Halushka M.K. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs. *Nucleic Acids Research.* 2014; 42(12): 7528–38. doi: 10.1093/nar/gku461.
3. Johannessen C., Moi L., Kiselev Y., Pedersen M.I., Dalen S.M., Braaten T., Busund L.T. Expression and function of the miR-143/145 cluster in vitro and in vivo in human breast cancer. *PLoS One.* 2017; 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0186658.
4. Pidikova P., Reis R., Herichova I. miRNA Clusters with Down-Regulated Expression in Human Colorectal Cancer and Their Regulation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4633. doi: 10.3390/ijms21134633.
5. Das A.V., Pillai R.M. Implications of miR cluster 143/145 as universal anti-oncomiRs and their dysregulation during tumorigenesis. *Cancer Cell Int.* 2015; 15: 92. doi: 10.1186/s12935-015-0247-4.
6. Rangrez A.Y., Massy Z.A., Metzinger-Le Meuth V., Metzinger L. miR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4(2): 197–205. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958702.
7. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 98: 12–23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.003.
8. Lozada-Delgado E.L., Grafals-Ruiz N., Miranda-Román M.A., Santana-Rivera Y., Valiyeva F., Rivera-Díaz M., Marcos-Martínez M.J., Vivas-Mejía P.E. Targeting MicroRNA-143 Leads to Inhibition of Glioblastoma Tumor Progression. *Cancers (Basel).* 2018; 10(10): 382. doi: 10.3390/cancers10100382.
9. MIR145 Gene – MicroRNA 145 [Internet]. [cited 2023 Apr 01]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR145>.
10. Воронцова Е.Н., Поспелова Т.И., Березина О.В., Чуркина М.И., Гуржева А.А., Максимов В.Н. Метилирование генов p53-репрессивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(2): 130–42. [Vorontsova E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V., Churkina M.I., Gurzheva A.A., Maksimov V.N. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(2): 130–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142.
11. Tan L.P., Wang M., Robertus J.L., Schakel R.N., Gibcus J.H., Diepstra A., Harms G., Peh S.C., Reijmers R.M., Pals S.T., Kroesen B.J., Kluin P.M., Poppema S., van den Berg A. miRNA profiling of B-cell subsets: specific miRNA profile for germinal center B cells with variation between centroblasts and centrocytes. *Lab Invest.* 2009; 89(6): 708–16. doi: 10.1038/abinvest.2009.26.
12. Zhang T., Zhang Z., Li F., Ping Y., Qin G., Zhang C., Zhang Y. miR-143 Regulates Memory T Cell Differentiation by Reprogramming T Cell Metabolism. *J Immunol.* 2018; 201(7): 2165–75. doi: 10.4049/jimmunol.1800230. Erratum in: *J Immunol.* 2022; 208(5): 1307–9.
13. Dimitrova N., Gocheva V., Bhutkar A., Resnick R., Jong R.M., Miller K.M., Bendor J., Jacks T. Stromal Expression of miR-143/145 Promotes Neoplasia in Lung Cancer Development. *Cancer Discov.* 2016; 6(2): 188–201. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0854.
14. Lugli G., Kataria Y., Richards Z., Gann P., Zhou X., Nonn L. Laser-capture Microdissection of Human Prostatic Epithelium for RNA Analysis. *J Vis Exp.* 2015; (105): 53405. doi: 10.3791/53405.
15. Akao Y., Nakagawa Y., Kitade Y., Kinoshita T., Naoe T. Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies. *Cancer Science.* 2007; 98(12): 1914–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00618.x.
16. Xia H., Yamada S., Aoyama M., Sato F., Masaki A., Ge Y., Ri M., Ishida T., Ueda R., Utsunomiya A., Asai K., Inagaki H. Prognostic impact of microRNA-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol.* 2014; 45(6): 1192–8. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.017.
17. Wu H., Liu C., Yang Q., Xin C., Du J., Sun F., Zhou L. MIR145-3p promotes autophagy and enhances bortezomib sensitivity in multiple myeloma by targeting HDAC4. *Autophagy.* 2020; 16(4): 683–97. doi: 10.1080/15548627.2019.1635380.
18. Ferreira A.C., Robaina M.C., Rezende L.M., Severino P., Klumb C.E. Histone deacetylase inhibitor prevents cell growth in Burkitt's lymphoma by regulating PI3K/Akt pathways and leads to upregulation of miR-143, miR-145, and miR-101. *Ann Hematol.* 2014; 93(6): 983–93. doi: 10.1007/s00277-014-2021-4.
19. Ferreira A.C., Robaina M.C., Rezende L.M., Severino P., Klumb C.E. Histone deacetylase inhibitor prevents cell growth in Burkitt's lymphoma by regulating PI3K/Akt pathways and leads to upregulation of miR-143, miR-145, and miR-101. *Ann Hematol.* 2014; 93(6): 983–93. doi: 10.1007/s00277-014-2021-4.
20. Shi Q., Xing G., Qi M., Xing Y. Lower Serum miR-145 Predicts Poor Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lab.* 2020; 66(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191143.
21. Huang J.L., Fang J.P., Shen J.Z. [The Effect of MicroRNA-143 on the Proliferation and Apoptosis of Leukemia Cell Line U-937]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2021; 29(6): 1695–703. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.06.001.
22. Dou L., Zheng D., Li J., Li Y., Gao L., Wang L., Yu L. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression. *Oncogene.* 2012; 31(4): 507–17. doi: 10.1038/onc.2011.248.
23. Ballabio E., Mitchell T., van Kester M.S., Taylor S., Dunlop H.M., Chi J., Tosi L., Vermeer M.H., Tramonti D., Saunders N.J., Boulwood J., Wainscoat J.S., Pezzella F., Whittaker S.J., Tensen C.P., Hutton C.S., Lawrie C.H. MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood.* 2010; 116(7): 1105–13. doi: 10.1182/blood-2009-12-256719.
24. Calin G.A., Liu C.G., Sevignani C., Ferracin M., Felli N., Dumitru C.D., Shimizu M., Cimmino A., Zupo S., Dono M., Dell'Aquila M.L., Alder H., Rassenti L., Kipps T.J., Bullrich F., Negrini M., Croce C.M. MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(32): 11755–60. doi: 10.1073/pnas.0404432101.
25. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S., Tramonti D., Ballabio E., Palazzo S., Saunders N.J., Pezzella F., Boulwood J., Wainscoat J.S., Hutton C.S. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. *J Cell Mol Med.* 2009; 13(7): 1248–60. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.
26. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D., Thorns C., Ziepert M., Wesche K.O., Thieme M., Loeffler M., Klapper W., Pfeundschuh M., Matolcsy A., Bernd H.W., Reiniger L., Merz H., Feller A.C. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br J Haematol.* 2008; 142(5): 732–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
27. Fischer L., Hummel M., Korfel A., Lenze D., Joehrens K., Thiel E. Differential micro-RNA expression in primary CNS and nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Neuro Oncol.* 2011; 13(10): 1090–8. doi: 10.1093/neuonc/nor107.
28. Yang J.M., Jang J.Y., Jeon Y.K., Paik J.H. Clinicopathologic implication of microRNA-197 in diffuse large B cell lymphoma. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 162. doi: 10.1186/s12967-018-1537-0.
29. Lenz G., Wright G., Dave S.S., Xiao W., Powell J., Zhao H., Xu W., Tan B., Goldschmidt N., Iqbal J., Vose J., Bast M., Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Armitage J.O., Kyle A., May L., Gascoyne R.D., Connors J.M., Troen G., Holte H., Kvaloy S., Dierickx D., Verhoef G., Delabie J., Smealand E.B., Jares P., Martinez A., Lopez-Guillermo A., Montserrat E., Campo E., Braziel R.M., Miller T.P., Rimsza L.M., Cook J.R., Pohlman B., Sweetenham J., Tubbs R.R., Fisher R.I., Hartmann E., Rosenwald A., Ott G., Muller-Hermelink H.K., Wrench D., Lister T.A., Jaffe E.S., Wilson W.H., Chan W.C., Staudt L.M.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008; 359(22): 2313–23. doi: 10.1056/NEJMoa0802885.
30. Chou C.H., Chang N.W., Shrestha S., Hsu S.D., Lin Y.L., Lee W.H., Yang C.D., Hong H.C., Wei T.Y., Tu S.J., Tsai T.R., Ho S.Y., Jian T.Y., Wu H.Y., Chen P.R., Lin N.C., Huang H.T., Yang T.L., Pai C.Y., Tai C.S., Chen W.L., Huang C.Y., Liu C.C., Weng S.L., Liao K.W., Hsu W.L., Huang H.D. miRTarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(1): 239–47. doi: 10.1093/nar/gkv1258.
31. Peschiaroli A., Giacobbe A., Formosa A., Markert E.K., Bongiorno-Borbone L., Levine A.J., Candi E., D'Alessandro A., Zolla L., Finazzi Agrò A., Melino G. miR-143 regulates hexokinase 2 expression in cancer cells. *Oncogene.* 2013; 32(6): 797–802. doi: 10.1038/onc.2012.100.
32. Zhao S., Liu H., Liu Y., Wu J., Wang C., Hou X., Chen X., Yang G., Zhao L., Che H., Bi Y., Wang H., Peng F., Ai J. miR-143 inhibits glycolysis and depletes stemness of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Lett.* 2013; 333(2): 253–60. doi: 10.1016/j.canlet.2013.01.039.

33. Berindan-Neagoe I., Calin G.A. Molecular pathways: microRNAs, cancer cells, and microenvironment. Clin Cancer Res. 2014; 20(24): 6247–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2500.

34. Wang R., Zhang H., Ding W., Fan Z., Ji B., Ding C., Ji F., Tang H. MiR-143 promotes angiogenesis and osteoblast differentiation by targeting HDAC7. Cell Death Dis. 2020; 11: 179. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2377-4>.

35. Wang H., Deng Q., Lv Z., Ling Y., Hou X., Chen Z., Dinglin X., Ma S., Li D., Wu Y., Peng Y., Huang H., Chen L. N6-methyladenosine induced miR-143-3p promotes the brain metastasis of lung cancer via regulation of VASH1. Mol Cancer. 2019; 18(1): 181. doi: 10.1186/s12943-019-1108-x.

36. Donnarumma E., Fiore D., Nappa M., Roscigno G., Adamo A., Iaboni M., Russo V., Affinito A., Puoti I., Quintavalle C., Rienzo A., Piscuoglio S., Thomas R., Condorelli G. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer. Oncotarget. 2017; 8(12): 19592–608. doi: 10.18632/oncotarget.14752.

37. Huang C.S., Tsai C.H., Yu C.P., Wu Y.S., Yee M.F., Ho J.Y., Yu D.S. Long Noncoding RNA LINC02470 Sponges MicroRNA-143-3p and Enhances SMAD3-Mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition to Promote the Aggressive Properties of Bladder Cancer. Cancers (Basel). 2022; 14(4): 968. doi: 10.3390/cancers14040968.

38. Wu Z., Huang W., Wang X., Wang T., Chen Y., Chen B., Liu R., Bai P., Xing J. Circular RNA CEP128 acts as a sponge of miR-145-5p in promoting the bladder cancer progression via regulating SOX11. Mol Med. 2018; 24(1): 40. doi: 10.1186/s10020-018-0039-0.

39. Borralho P.M., Simões A.E., Gomes S.E., Lima R.T., Carvalho T., Ferreira D.M., Vasconcelos M.H., Castro R.E., Rodrigues C.M. miR-143 overexpression impairs growth of human colon carcinoma xenografts in mice with induction of apoptosis and inhibition of proliferation. PLoS One. 2011; 6(8). doi: 10.1371/journal.pone.0023787.

40. Ibrahim A.F., Weirauch U., Thomas M., Grünweller A., Hartmann R.K., Aigner A. MicroRNA replacement therapy for miR-145 and miR-33a is efficacious in a model of colon carcinoma. Cancer Res. 2011; 71(15): 5214–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4645.

41. Pramanik D., Campbell N.R., Karikari C., Chivukula R., Kent O.A., Mendell J.T., Maitra A. Restitution of tumor suppressor microRNAs using a systemic nanovector inhibits pancreatic cancer growth in mice. Mol Cancer Ther. 2011; 10(8): 1470–80. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0152.

42. Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Захаров Е.А., Любихин М.М., Карпов А.А., Буркова Н.В., Оковитый С.В., Тюкавин А.И. МикроРНК как перспективные диагностические и фармакологические агенты. Астраханский медицинский журнал. 2015; 4: 8–25. [Ivkin D.Yu., Lisitsky D.S., Zakharov E.A., Lyubishin M.M., Karpov A.A., Burkova N.V., Okovity S.V., Tyukavin A.I. MicroRNAs as promising diagnostic and pharmacological agents. Astrakhan Medical Journal. 2015; 4: 8–25. (in Russian)].

Поступила/Received 11.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 23.05.2023

Принята к публикации/Accepted 09.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры медицинской генетики и биологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vena.81@mail.ru. SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Нестерец Алина Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9632-9891. Researcher ID (WOS): ABG-7157-2021. Author ID (Scopus): 57224450913. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: разработка концепции, дизайна и структуры, сбор и обработка материала, написание черновика рукописи, редактирование окончательного варианта статьи.

Поспелова Татьяна Ивановна: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение рукописи для публикации.

Нестерец Алина Михайловна: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Максимов Владимир Николаевич: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование работы

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00222.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: vena.81@mail.ru. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Tatiana I. Pospelova, MD, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Alina M. Nesterets, Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). SPIN-код: 9632-9891. Researcher ID (WOS): ABG-7157-2021. Author ID (Scopus): 57224450913. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Vladimir N. Maksimov, MD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena N. Voropaeva: study conception and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the version to be published.

Tatiana I. Pospelova: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the version to be published.

Alina M. Nesterets: data collection and analysis, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the version to be published.

Vladimir N. Maksimov: study conception and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

Funding

This work was supported by grant of Russian scientific fund № 22-25-00222.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-144-152
УДК: 616.428-007.61

Для цитирования: Сулин К.А., Чижова К.А., Самочерных Н.К., Белов И.Ю., Макаров И.А., Митрофанова Л.Б., Гуляев Д.А. Редкий случай интракраниальной болезни Кастлемана. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 144–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-144-152

For citation: Sulin K.A., Chizhova K.A., Samochernykh N.K., Belov I. Yu., Makarov I.A., Mitrophanova L.B., Gulyaev D.A. A rare case of intracranial Castleman disease. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 144–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-144-152

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

К.А. Сулин¹, К.А. Чижова¹, Н.К. Самочерных¹, И.Ю. Белов²,
И.А. Макаров¹, Л.Б. Митрофанова¹, Д.А. Гуляев¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

E-mail: k.a.chizhova98@gmail.com¹

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

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия²

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68²

Аннотация

Введение. Болезнь Кастлемана (БК) – редкое лимфопролиферативное заболевание, также известное как ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов или гигантская лимфоидная гиперплазия. При наличии одного очага БК считается уницентрической, если клиническая картина представлена множественной лимфаденопатией и сопутствующими системными проявлениями – мультицентрической. Манифестация заболевания возникновением очага, мимикрирующего под опухоль мозговых оболочек или головного мозга, является исключительно редким явлением – известно всего 20 случаев, включая представленный в нашей статье. Основным методом лечения локализованных форм – хирургическая резекция. Наше наблюдение посвящено редкому варианту интракраниальной БК. **Описание клинического случая.** Больная, 35 лет, поступила в клинику с жалобами на периодическую головную боль умеренной интенсивности диффузного характера, а также затруднение при счете и письме. За месяц до госпитализации возник однократный генерализованный эпилептический приступ. В клинической картине на момент поступления отмечался синдром Герстмана–Шильдера, что топически соответствовало поражению правой теменной доли. На МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечалась патологическая инфильтрация в структуре правой теменной кости с наличием массивного параоссального компонента, распространяющегося интракраниально, с компрессией вещества правой теменной доли и умеренно выраженным перифокальным отеком вещества мозга. Новообразование удалено тотально вместе с фрагментом твердой мозговой оболочки (ТМО). Выполнены пластика ТМО васкуляризированным лоскутом надкостницы и одномоментная пластика дефекта черепа титановым имплантатом. По данным гистологического и иммунохимического исследований, а также дополнительных обследований установлен диагноз уницентрической формы БК. По результатам контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением через 3, 6 и 12 мес данных за рецидив не выявлено. Пациентка в настоящий момент не отмечает никаких симптомов заболевания. **Заключение.** Интракраниальная уницентрическая БК является доброкачественным заболеванием, поддающимся радикальному хирургическому лечению и не требующим дальнейшей адъювантной терапии. Несмотря на сложность дифференциальной диагностики между БК и менингиомами, первичная тактика лечения остается единой во всех случаях: тотальное хирургическое удаление.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, гамартома, интракраниальная опухоль, менингиома.

A RARE CASE OF INTRACRANIAL CASTLEMAN DISEASE

K.A. Sulin¹, K.A. Chizhova¹, N.K. Samochernykh¹, I.Yu. Belov²,
I.A. Makarov¹, L.B. Mitrophanova¹, D.A. Gulyaev¹

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia¹

2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia. E-mail: k.a.chizhova98@gmail.com¹

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia,

St. Petersburg, Pesochny village, Russia²

68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia²

Abstract

Introduction. Castleman disease (CD) is a rare lymphoproliferative disorder also known as angiofollicular lymph node hyperplasia or giant lymphoid hyperplasia. CD is considered unicentric in the presence of a single focus and if the clinical picture is represented by multiple lymphadenopathy and systemic manifestations, it is considered multicentric. Manifestation of the disease by the occurrence of a focus that mimics a tumor of the meninges or brain is extremely rare, only 20 cases are known including the one presented in our article. The main treatment for localized forms is surgical resection. Our observation is devoted to a rare variant of intracranial CD. **Description of the clinical case.** Woman, 35 years old, was admitted to the clinic with complaints of recurrent headache of moderate intensity of a diffuse nature and difficulty in counting and writing. A month before hospitalization a single generalized epileptic seizure occurred. In the clinical picture at the time of admission, Gerstmann–Schilder syndrome was noted which topically corresponded to the lesion of the right parietal lobe. MRI of the brain with contrast enhancement showed pathological infiltration in the structure of the right parietal bone, the presence of a massive paraosseous component that spread intracranially with compression of the right parietal lobe, and moderately pronounced perifocal edema. The neoplasm was removed totally with a fragment of the dura mater (DM). The plastic of DM was performed with a vascularized periosteal flap and one-stage plastic of the skull defect with a titanium implant. According to histological and immunochemical studies, as well as additional examinations, a diagnosis of unicentric CD was established. According to the results of the control MRI of the brain with contrast enhancement after 3, 6 and 12 months, data for relapse were not revealed. The patient currently does not report any symptoms of the disease. **Conclusion.** Intracranial unicentric CD is a benign disease amenable to radical surgical treatment and does not require further adjuvant therapy. Despite the complexity of differential diagnosis between CD and meningiomas, the primary treatment strategy remains the same in all cases: total surgical removal.

Key words: castleman disease, hamartoma, intracranial tumor, meningioma.

Введение

Болезнь Кастлемана (БК) – редкое лимфопролиферативное заболевание, также известное как ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов или гигантская лимфоидная гиперплазия [1]. Впервые эта патология была описана в 1954 г. В. Castleman в серии из 13 наблюдений как локальная гиперплазия лимфатических узлов средостения, напоминающая тимому [2].

БК включает в себя несколько гетерогенных структурных подтипов, предположительно различной этиологии. При наличии одного очага БК считается уницентрической, а если клиническая картина представлена множественной лимфаденопатией и сопутствующими системными проявлениями – мультицентрической. В свою очередь, множественные формы подразделяют на HHV-8-ассоциированные, POEMS-ассоциированные и идиопатические. Гистологически среди вариантов БК выделяют гиалиново-сосудистый, плазмноклеточный и промежуточный [3]. Каждый год в США выявляют около 4300–5200 новых случаев БК. При этом около 23 % пациентов имеют уни-

центрическую форму (от 1001 до 1192 случаев), у 77 % больных отмечается клиническая картина множественных форм [4]. В РФ на данный момент не существует статистических сведений об этом заболевании.

Манифестация заболевания возникновением очага, мимикрирующего под опухоль мозговых оболочек или головного мозга, является исключительно редким явлением – известно всего 20 случаев, включая представленный в нашей статье [5, 6]. Первыми данное лимфопролиферативное заболевание интракраниальной локализации описали M.J. Lacombe et al. в 1983 г. [7]. При этом все описанные ранее интракраниальные очаги представляли собой уницентрическую форму БК. Основным методом лечения локализованных форм – хирургическая резекция, которая в 93–95 % позволяет достичь полного излечения [3, 8]. В доступной отечественной литературе нам не удалось найти описанных случаев интракраниальных очагов ангиофолликулярной гиперплазии. Наше наблюдение посвящено редкому варианту интракраниальной БК.

Клинический случай

Больная, 35 лет, поступила в клинику с жалобами на периодическую головную боль умеренной интенсивности диффузного характера, а также затруднение при счете и письме. Из анамнеза известно, что за месяц до госпитализации возник однократный генерализованный эпилептический приступ. В клинической картине на момент поступления отмечался синдром Герстмана–Шильдера, что топически соответствовало поражению правой теменной доли. На МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 1–3) отмечалась патологическая инфильтрация в структуре правой теменной кости с признаками «вздутия» костной ткани, с деструкцией внутренней и наружной кортикальных костных пластинок, наличием массивного параоссального компонента, распространяющегося интракраниально, с нечеткими неровными контурами, размерами $2,2 \times 5,0 \times 3,8$ см,

с компрессией вещества правой теменной доли и умеренно выраженным перифокальным отеком вещества мозга. Образование диффузно накапливало контрастное вещество, общие размеры контрастируемого интракраниального и интракраниального компонента составляли $3,0 \times 3,8 \times 5,0$ см. Отмечалось постконтрастное усиление сигнала от прилежащей твердой мозговой оболочки (ТМО) в правой теменной области.

Принимая во внимание клиническую картину поражения правой теменной доли в виде синдрома Герстмана–Шильдера и наличие структурной эпилепсии, с целью устранения компрессии головного мозга и гистологической верификации опухоли принято решение о хирургической резекции новообразования. Интраоперационно отмечалась аррозия костного лоскута, участок ТМО в ее проекции уплотнен и изменен, опухоль желто-серого цвета, плотно-эластической консистенции, обиль-

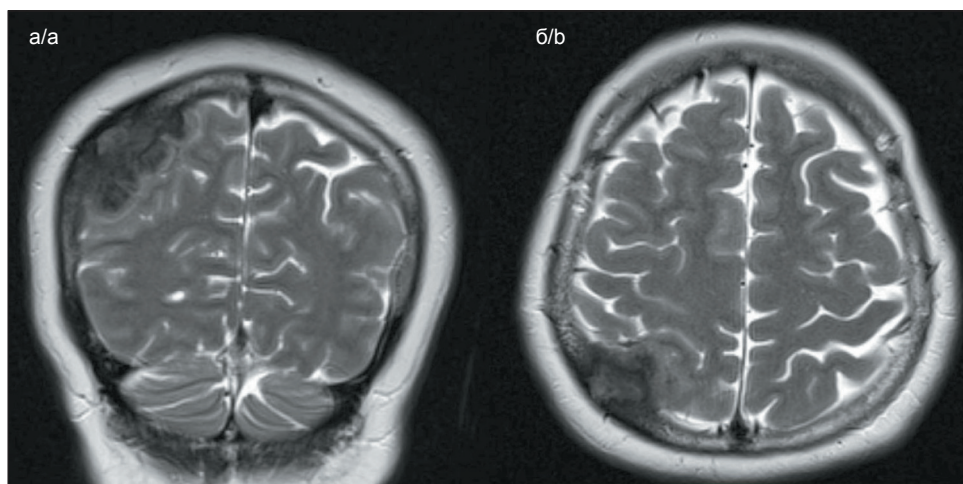


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме Т2. Визуализируется экстрацеребральное гипоинтенсивное образование в области теменной доли справа без выраженного перифокального отека:

а – коронарная плоскость; б – аксиальная плоскость

Fig. 1. MRI of the brain, T2-weighted image. An extracerebral hypointense formation is visualized in the region of the parietal lobe without expressed perifocal edema: a – coronal plane; b – axial plane

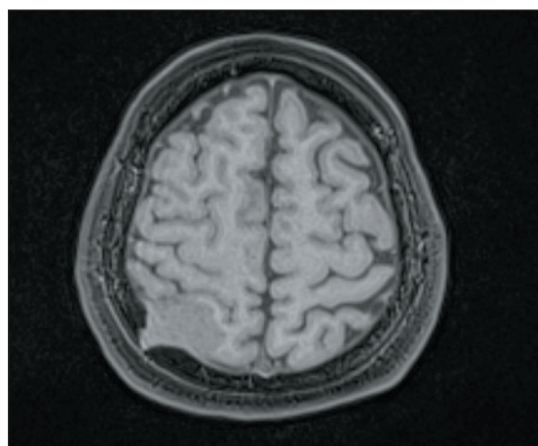


Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме Т1, коронарная плоскость. Складывается впечатление об инвазии кости
Fig. 2. MRI of the brain, T1-weighted image, coronal plane. Impression of bone invasion

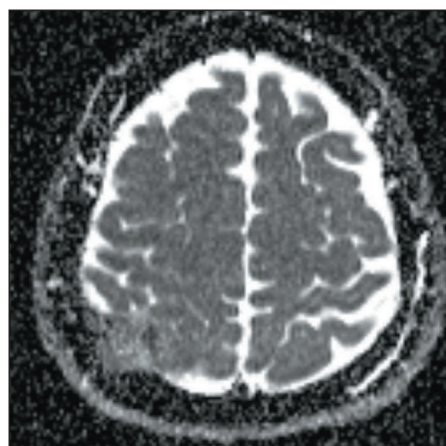


Рис. 3. МРТ головного мозга в DWI-режиме, коронарная плоскость

Fig. 3. MRI of the brain, DWI image, coronal plane

но васкуляризирована. Новообразование удалено тотально вместе с фрагментом ТМО. Выполнены пластика ТМО васкуляризированным лоскутом надкостницы и одномоментная пластика дефекта черепа титановым имплантатом.

Макроскопически удаленные ткани представляли собой образование размерами 2,0×1,5×1,5 см с фрагментом ТМО, которое имело желто-серый цвет, бугристую поверхность, плотную консистенцию, макроскопически не прорастало оболочки мозга и не имело инвазивного роста в ткани мозга.

При гистологическом исследовании подтвердилось отсутствие инвазивного роста образования в ткани оболочек и головного мозга. Образование представляло собой фиброзную ткань с обширными зонами гиалиноза с выраженной очаговой, интерстициальной и периваскулярной муфтообразной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией. Лимфоидный компонент представлен малыми лимфоцитами со «зрелой» морфологией ядер, среди которых определяются малочисленные рассеянные крупные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с округло-овальными везикулярными ядрами, содержащими преимущественно по одному центральному эозинфильному ядрышку. Плазмоклеточный компонент представлен зрелыми плазмócитами, среди которых встречаются двоядерные формы и клетки с тельцами Русселя. Помимо этого в образовании определялись единичные фолликулы с гиперплазией зоны мантии, фолликулы с удвоением герминативных центров и с вращением сосудов с гиалинизированной стенкой в последние, вторичные фолликулы. Также вне фолликулов определялись обширная васкуляризация за счет гиалинизированных сосудов и пролиферация сосудов (рис. 4). Данная гистологическая картина требовала дифференциальной диагностики с лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-ассоциированной лимфаденопатией, реактивной лимфаденопатией, поражением лимфатических узлов при ревматологических заболеваниях, IgG4-ассоциированным поражением ткани мозговой оболочки, болезнью Кастлемана, фолликулярной дендритно-клеточной саркомой.

Учитывая анамнез заболевания и данные лабораторно-инструментального обследования пациентки, мы исключили из дифференциального диагноза ВИЧ-ассоциированное поражение,

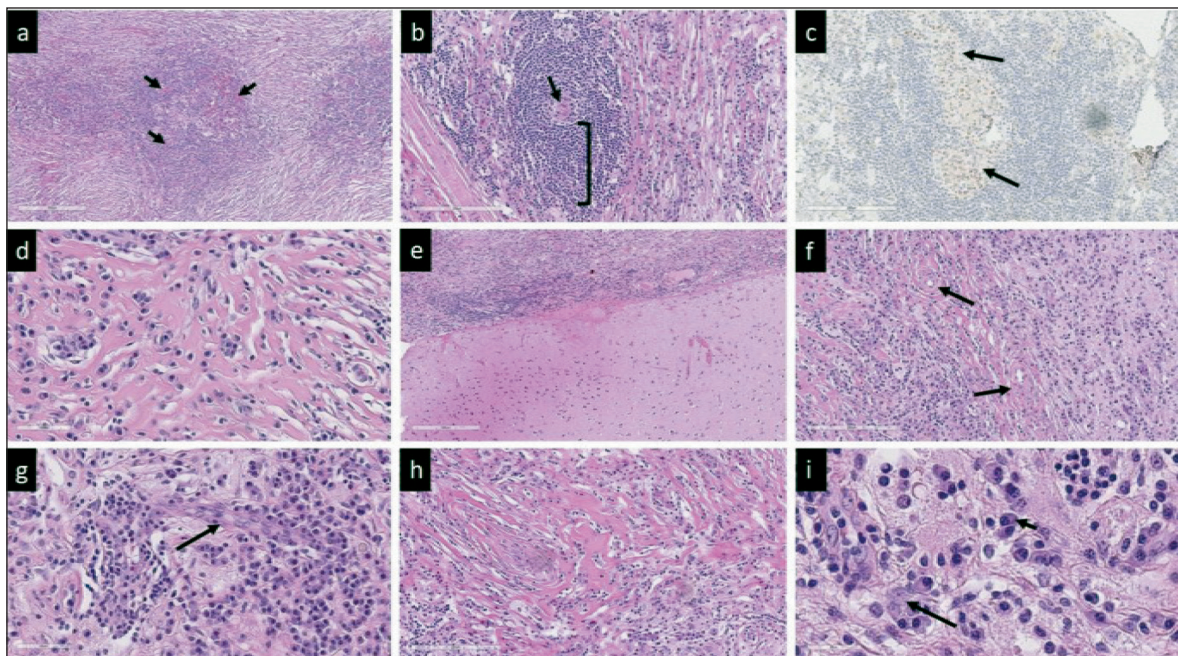


Рис. 4. Микрофото. Гистологическое исследование: а – фолликулы с герминативными центрами, с пенетрацией сосудов (указаны стрелками), ×100; б – фолликулы с гиперплазией зоны мантии (показаны скобкой) и сосудом с гиалинизированной стенкой в центре (указан стрелкой), ×200; в – фолликул с двумя герминативными центрами (указаны стрелками), ×200; д – инфильтрат из плазмócитов в гиалинизированной строме, ×400; е – граница образования с тканью мозга, ×100; ф – гиалинизированные сосуды с фиброзом по типу «луковой шелухи» по периферии, ×200; г – сосуд с пролиферацией эндотелия (указан стрелкой), ×400; h – гиалиновая строма с обилием сосудов, ×400; i – основной инфильтрат вне фолликулов, представленный плазмócитами (указаны короткой стрелкой) и крупными клетками (указаны длинной стрелкой); а, б, е–i – окраска гематоксилином и эозином; в – иммуноокрашивание с bcl6

Fig. 4. Microphoto. Histological examination: а – follicles with germinal centers, with vascular penetration (indicated by arrows), ×100; б – follicles with hyperplasia of the mantle zone (shown in brackets) and a vessel with a hyalinized wall in the center (indicated by an arrow), ×200; в – follicle with two germinal centers (indicated by arrows), ×200; д – plasma cell infiltrate in hyalinized stroma, ×400; е – a border between brain tissue and lesion, ×100; ф – hyalinized vessels with fibrosis of the «onion peel» type along the periphery, ×200; г – vessel with endothelial proliferation (indicated by arrow), ×400; h – hyaline stroma with an abundance of blood vessels, ×400; i – the main infiltrate outside the follicles is represented by plasma cells (indicated by a short arrow) and large cells (indicated by a long arrow); а, б, е–i – Hematoxylin and eosin; в – immunostaining with bcl6

поражение лимфатических узлов при ревматологической патологии. Также нормальный сывороточный уровень IgG сильно снижал вероятность IgG4-ассоциированного поражения.

По результатам иммуногистохимического исследования мы обнаружили, что среди ранее выявленного инфильтрата, представленного малыми лимфоцитами, несколько преобладают В-клетки с мембранной экспрессией CD45, CD20, ядерной экспрессией Pax5, которые негативны к CyclinD1, CD5, CD10, CD23, MUM1, Bcl6, Bcl2. Т-клетки в несколько меньшем объеме, с мембранной экспрессией CD5 и CD3. Индекс пролиферативной активности по Ki67 низкий ~ 2 %. Вторичные фолликулы, окруженные CD20- и Bcl2-позитивными, CyclinD1-негативными клетками зоны мантии. Герминативные центры этих фолликулов Bcl6- и CD10-позитивны и негативны к Bcl2. CD23 маркирует сети фолликулярных дендритных клеток. На выявленном избытке плазматических клеток определялась мембранная

экспрессия CD38, CD138, EMA, ядерная экспрессия MUM1, на подавляющем большинстве клеток цитоплазматическая экспрессия IgG и на части IgG4, политипическая экспрессия легких цепей Ig (Ig-lambda:Ig-kappa ~ 1:1). При $\times 400$ определяется >50 IgG4-позитивных плазматических клеток на 1 поле зрения. Соотношение IgG4+ плазматических клеток к IgG+ плазматическим клеткам составляет менее 40 %. На выявленных ранее крупных рассеянных клетках выявлена ядерная экспрессия CyclinD1, цитоплазматическая экспрессия S100. Эти клетки негативны к Pax5, CD20, CD3, CD30, CD1a, CD68. Достоверно оценить экспрессию CD45 на крупных клетках затруднительно в связи с большим количеством прилежащих CD45-позитивных лимфоцитов. Полученный иммунофенотип крупных клеток в наибольшей степени соответствует реактивному менинготелию. Визуализируется неспецифическое окрашивание STAT6. Также клетки инфильтрата негативны к HHV8 и IgM (рис. 5).

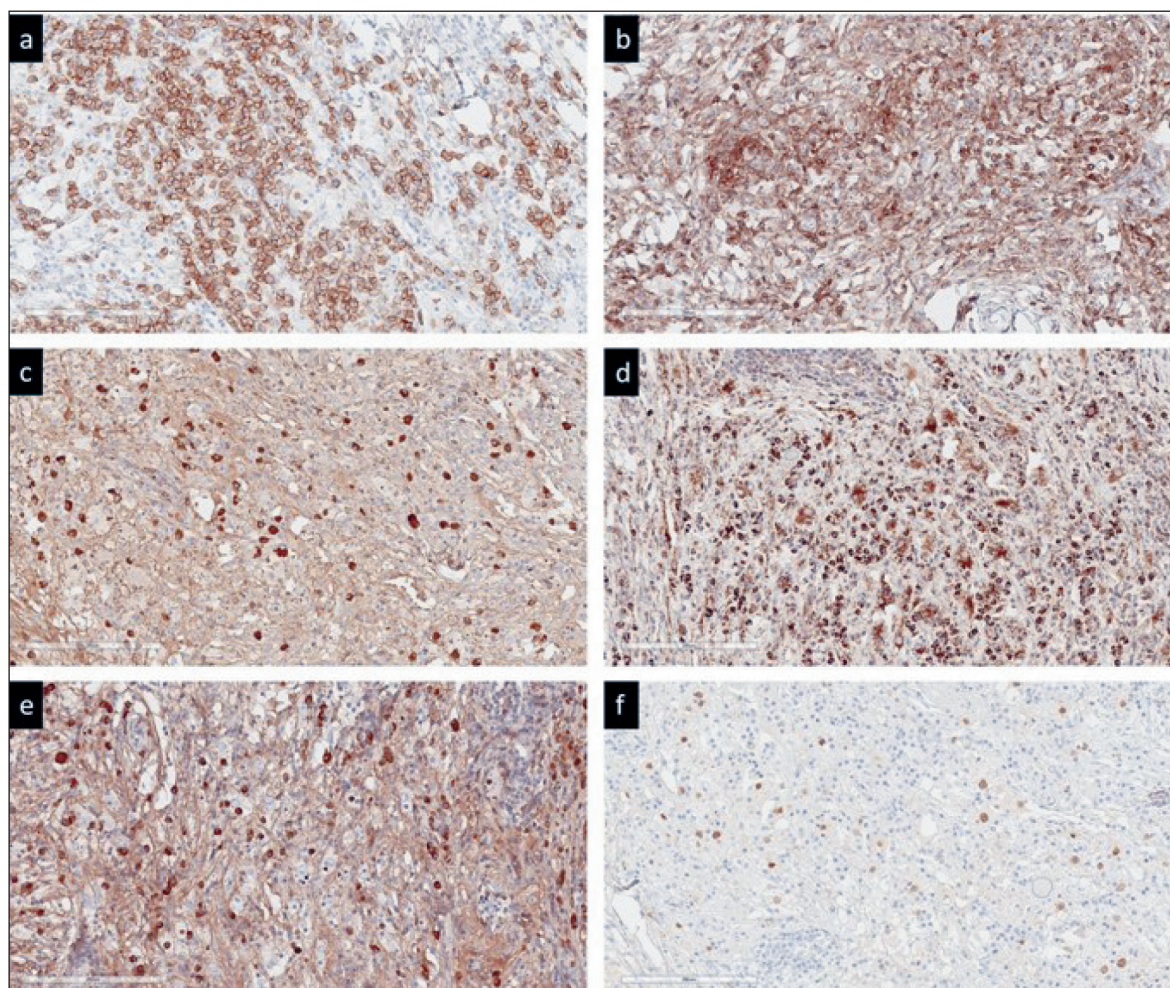


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование, $\times 200$:

a – иммуноокрашивание с антителом к CD38; b – иммуноокрашивание с антителом к CD45; c – иммуноокрашивание с антителом к IgG4; d – иммуноокрашивание с антителом к STAT6; e – иммуноокрашивание с антителом к IgG; f – иммуноокрашивание с антителом к cyclinD1

Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemistry, $\times 200$:

a – immunostaining with anti-CD38 antibody; b – immunostaining with anti-CD45 antibody; c – immunostaining with anti-IgG4 antibody; d – immunostaining with anti-STAT6 antibody; e – immunostaining with anti-IgG antibody; f – immunostaining with anti-cyclinD1 antibody

Таким образом, данный иммунофенотип образования не характерен для лимфопролиферативных заболеваний, IgG4-ассоциированного поражения, фолликулярной дендритно-клеточной саркомы. Учитывая данные литературы о возможном поражении мозговых оболочек болезнью Кастлемана, данные клинико-лабораторного обследования, мы приняли решение, что наиболее приемлемым диагнозом в данном случае являлась ННУ8 не ассоциированная уницентрическая болезнь Кастлемана с поражением мозговых оболочек, смешанный вариант глиалиновых сосудов и плазматических клеток.

Пациентка выписана на 7-е сут в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе отмечался регресс аграфии, акалькулии. Наблюдалась транзиторная гемипарезия слева, регрессирующая на фоне консервативной терапии.

Для оценки распространенности заболевания и исключения поражения костного мозга проводились: электрофорез белков сыворотки, трепанобиопсия с миелограммой и ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Данных за мультицентрический характер заболевания не получено, очагов патологического гиперметаболизма не обнаружено.

Учитывая наличие у пациентки структурной эпилепсии, был рекомендован прием препарата Депакин Хроно 1000 мг в сут. После хирургического лечения больная принимала терапию в течение 10 мес с постепенным снижением дозы и последующей отменой. Эпилептических приступов за весь период наблюдения отмечено не было.

По данным дополнительных обследований установлен диагноз уницентрической формы болезни Кастлемана, отсутствовали показания к проведению специфической терапии. По результатам контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением через 3, 6 и 12 мес данных за рецидив не выявлено. Пациентка находится под амбулаторным наблюдением нейрохирурга и гематолога и в настоящий момент не отмечает никаких симптомов заболевания.

Обсуждение

Причины интракраниального развития БК, учитывая весьма малое известное число случаев, до сих пор остаются неясными. Принимая во внимание, что очаг развивается из лимфоидной ткани, предполагались различные варианты происхождения БК в полости черепа. Высказывалось предположение, что внутричерепная локализованная болезнь Кастлемана может быть связана с гамартмной природой, поскольку считалось, что как таковой лимфоидной ткани в полости черепа нет [9]. Однако этот вариант не нашел своего подтверждения, так как был установлен поликлональный характер клеточного состава в образованиях, исключая опухолевую, в том числе и доброкачественную,

природу данного заболевания [10]. Хотя происхождение лимфоидной ткани в оболочках мозга неизвестно, фолликулярные дендритные антигенпрезентирующие клетки (ФДК) были обнаружены в ткани головного мозга мышей при инфекции и аутоиммунном энцефалите, а также при первичных воспалительных заболеваниях центральной нервной системы [11]. В норме ФДК расположены в герминативном центре вторичных фолликулов и взаимодействуют с В-лимфоцитами посредством презентации антигена, а также секреции хемокинов и цитокинов. Атрофичные зародышевые центры со снижением количества В-лимфоцитов могут отражать дисфункцию ФДК при БК [3]. Предположительно, в случае интракраниальной БК ФДК развиваются из клеток, находящихся в оболочках изначально, или мигрируют через кровь опосредованно через сигнальные молекулы [12, 13]. Исследования транскриптома при уницентрической БК выявили гиперэкспрессию и активацию маркеров ФДС, факторов ангиогенеза, факторов ремоделирования внеклеточного матрикса, компонентов комплемента и маркеров активации зародышевого центра [10]. В настоящее время одно из ключевых мест в теории патогенеза БК занимает представление о нарушении регуляции экспрессии гена ИЛ-6 и, как следствие, селективной гиперэкспрессии данного цитокина. Таким образом, клинические и лабораторные проявления заболевания предположительно являются результатом гиперпродукции ИЛ-6, который взаимодействует с пролиферирующими сосудами и активирует мигрировавшие В-лимфоциты. Это также объясняет поликлональный характер изменений клеточного состава при БК [14].

Одной из основных проблем диагностики поражения твердой мозговой оболочки при болезни Кастлемана является отсутствие патогномичных признаков. В большинстве описанных ранее случаев, в том числе и нашем, лимфопролиферативный узел изначально расценивался как менингиома вследствие ряда признаков, делающих эти заболевания весьма схожими [15]. В связи с этим закономерна необходимость установить, какая совокупность критериев может позволить предположить наличие данного заболевания на этапе дооперационного обследования. J.B. Paredes et al., проанализировав ранее описанные случаи, отмечают диспропорциональный массивный отек, не соответствующий размеру образования, в 12 из 18 известных на момент описания наблюдений и предполагают, что данную особенность стоит считать ключевой в проведении дифференциальной диагностики между менингиомой и БК [5]. В одном из представленных ранее наблюдений интракраниального случая БК авторы отметили заметный отек мозга на T2-взвешенных изображениях, превышающий в несколько раз размеры новообразования, и высказали предположение, что

отек головного мозга при БК может быть связан не с масс-эффектом, а с иммуноопосредованными эффектами лимфоидной гиперплазии [9]. В нашем наблюдении выраженного перифокального отека не отмечалось. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Еще одной особенностью в дифференциальной диагностике между менингиомами и интракраниальной БК является возможное нетипичное расположение очага лимфоидной гиперплазии. Так, по данным литературы, среди выявленных случаев встречается обширное бифронтальное межполушарное экстрацеребральное поражение [16].

Так как дифференцировать менингиому и интракраниальную форму БК весьма затруднительно, учитывая схожесть клинической картины и данных нейровизуализации, R.V. Pawar et al. предлагают использовать для этого МР-перфузию с динамическим контрастным усилением. Гиперваскуляризация в сочетании с отсутствием гематоэнцефалического барьера в случае обоих заболеваний приводят к повышению значений кинетических параметров накопления, плато и выведения контрастного препарата, что дает информацию о свойствах ткани на микрососудистом уровне, а также

о проницаемости ГЭБ и состоянии ангиогенеза. При этом менингиома является истинным новообразованием, а БК – доброкачественной реактивной лимфоидной гиперплазией, вовлекающей мозговые оболочки [16, 17]. Из этого, по-видимому, можно предположить некоторые различия МР-перфузии при этих патологиях.

За последние два десятилетия сложился консенсус в том, что хирургическая резекция является золотым стандартом лечения уницентрической болезни Кастлемана любой локализации [18]. По данным описанных ранее случаев интракраниальной БК, после удаления не было зафиксировано ни одного рецидива или системного распространения [5].

Заключение

Литературные данные, а также наш опыт позволяют утверждать, что интракраниальная уницентрическая БК является доброкачественным заболеванием, поддающимся радикальному хирургическому лечению и не требующим дальнейшей адьювантной терапии. Несмотря на сложность дифференциальной диагностики между БК и менингиомами, первичная тактика лечения остается единой во всех случаях: тотальное хирургическое удаление.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Pribyl K., Vakayil V., Farooqi N., Arora N., Kreitz B., Ikramuddin S., Linden M. A., Harmon J. Castleman disease: A single-center case series. *Int J Surg Case Rep.* 2021; 80. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105650.
2. Castleman B., Iverson L., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer.* 1956; 9(4): 822–30. doi: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.
3. van Rhee F., Oksenhendler E., Srkalic G., Voorhees P., Lim M., Dispenzieri A., Ide M., Parente S., Schey S., Stretly M., Wong R., Wu D., Maillard I., Brandstadter J., Munshi N., Bowne W., Elenitoba-Johnson K.S., Fössa A., Lechowicz M.J., Chandrakasan S., Pierson S.K., Greenway A., Nasta S., Yoshizaki K., Kurzrock R., Uldrick T.S., Casper C., Chadburn A., Fajgenbaum D.C. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv.* 2020; 4(23): 6039–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
4. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32(1): 1–10. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.001.
5. Escrivá Paredes J.B., Carrasco Moro R., López Gutiérrez M., Arias H.P., García-Cosío M., García Madrona S., Nedkova Hristova V., Martínez Poles J., Francisco J.B.C. Radiologic and Histopathologic Features in an Intracranial Localized Castleman Disease: A Case Report and Review of Literature. *Neurologist.* 2019; 24(1): 33–6. doi: 10.1097/NRL.0000000000000203.
6. Wang Y., Zhou L., Wang W., Cheng H. Intracranial Castleman Disease Presenting as a Meningioma. *World Neurosurg.* 2020; 142: 420–2. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.043.
7. Lacombe M.J., Poirier J., Caron J.P. Intracranial lesion resembling giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1983; 80(5): 721–3. doi: 10.1093/ajcp/80.5.721.
8. Liu W., Cai Q., Yu T., Strati P., Hagemaster F.B., Zhai Q., Zhang M., Li L., Fang X., Li J., Sun R., Zhang S., Yang H., Wang Z., Qian W., Iwaki N., Sato Y., Oksenhendler E., Xu-Monette Z.Y., Young K.H., Yu L. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: a multicenter Consortium study of 428 patients with 15-year follow-up. *Am J Cancer Res.* 2022; 12(9): 4227–40.
9. Hashimoto H., Iida J., Hironaka Y., Sakaki T. Intracranial Castleman's disease of solitary form. *Case report. J Neurosurg.* 1999; 90(3): 563–6. doi: 10.3171/jns.1999.90.3.0563.
10. Hoffmann C., Hentrich M., Tiemann M., Rosenwald A., Weber F., Willenbacher W., Hübel K. Recent Advances in Castleman Disease. *Oncol Res Treat.* 2022; 45(11): 693–704. doi: 10.1159/000526640.
11. McMenamin P.G. Distribution and phenotype of dendritic cells and resident tissue macrophages in the dura mater, leptomeninges, and choroid plexus of the rat brain as demonstrated in wholemount preparations. *J Comp Neurol.* 1999; 405(4): 553–62.
12. Matsumura K., Nakasu S., Tanaka T., Nioka H., Matsuda M. Intracranial localized Castleman's disease. *Case report. Neurol Med Chir (Tokyo).* 2005; 45(1): 59–65. doi: 10.2176/nmc.45.59.
13. Cokelaere K., Debiec-Rychter M., De Wolf-Peeters C., Hagemeyer A., Sciort R. Hyaline vascular Castleman's disease with HMGIC rearrangement in follicular dendritic cells: molecular evidence of mesenchymal tumorigenesis. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(5): 662–9. doi: 10.1097/00000478-200205000-00013.
14. Меликян А.Л., Егорова Е.К. Болезнь Кастлемана (обзор литературы). *Онкогематология.* 2016; 11(2): 8–20. [Melikyan A.L., Egorova E.K. Castleman disease (literature review). *Oncohematology.* 2016; 11(2): 8–20. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-8-20.
15. Johnson M.D., Powell S.Z., Boyer P.J., Weil R.J., Moots P.L. Dural lesions mimicking meningiomas. *Human Pathol.* 2002; 33(12): 1211–26. https://doi.org/10.1053/hupa.2002.129200.
16. Pawar R.V., Fatterpekar G.M., Zagzag D., Parker E.C., Narayana A. Multicentric Castleman's disease of the central nervous system: evaluation with dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging. *Clin Neuroradiol.* 2012; 22(3): 245–51. doi: 10.1007/s00062-011-0090-5.
17. Ребрикова В.А., Сергеев Н.И., Падалко В.В., Котляров П.М., Солодкий В.А. Возможности МР-перфузии в оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019; 83(4): 113–20. [Rebrikova V.A., Sergeev N.I., Padalko V.V., Kotlyarov P.M., Solodky V.A. The use of MR perfusion in assessing the efficacy of treatment for malignant brain tumors. N.N. Burdenko Journal Problems in Neurosurgery. 2019; 83(4): 113–20. (in Russian)]. doi: 10.17116/neiro201983041113.
18. Carbone A., Borok M., Damania B., Ghoghini A., Polizzotto M.N., Jayanthan R.K., Fajgenbaum D.C., Bower M. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 84. doi: 10.1038/s41572-021-00317-7.

Поступила/Received 30.12.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 05.04.2023

Принята к публикации/Accepted 20.04.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сулин Константин Андреевич, аспирант, врач-нейрохирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6794-2420.

Чижова Ксения Александровна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: k.a.chizhova98@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7443-0500.

Самочерных Никита Константинович, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6138-3055.

Белов Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.

Макаров Игорь Александрович, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6175-8403.

Митрофанова Любовь Борисовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ патоморфологии, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0735-7822.

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1612-8261. Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сулин Константин Андреевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи.

Чижова Ксения Александровна: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи.

Самочерных Никита Константинович: поиск и анализ источников литературы, научное редактирование статьи.

Белов Игорь Юрьевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи.

Макаров Игорь Александрович: непосредственная реализация морфологического и иммуногистохимического исследования в данной работе, предоставление микрофотографий, научное редактирование статьи.

Митрофанова Любовь Борисовна: непосредственная реализация морфологического и иммуногистохимического исследования в данной работе, предоставление микрофотографий.

Гуляев Дмитрий Александрович: дизайн и концепция исследования с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin A. Sulin, Postgraduate of the Department of Neurosurgery, Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6794-2420.

Kseniya A. Chizhova, Resident of the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). E-mail: k.a.chizhova98@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7443-0500.

Nikita K. Samochernykh, Resident of the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6138-3055.

Igor Yu. Belov, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2473-2671.

Igor A. Makarov, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6175-8403.

Lyubov B. Mitrophanova, MD, DSc, Chief Researcher of Research Laboratory of Pathomorphology, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0735-7822.

Dmitry A. Gulyaev, MD, Professor, Chief Research Assistant of Scientific Research Laboratory for Integrative Neurosurgical Technologies, Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Konstantin A. Sulin: study conception and design; final approval of the version of the manuscript for publication.

Kseniya A. Chizhova: drafting of the manuscript; literature review.

Nikita K. Samochernykh: drafting of the manuscript; literature review.

Igor Yu. Belov: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Igor A. Makarov: morphological and immunohistochemical studies, submission of microimages; drafting of the manuscript.

Lyubov B. Mitrophanova: morphological and immunohistochemical studies, submission of microimages.

Dmitry A. Gulyaev: study conception and design; editing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Колобаев И.В., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Гриневич В.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. Выраженный клиничко-морфологический ответ у больного местнораспространенным раком желудка после проведения неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 153–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-153-161

For citation: Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu., Kolobaev I.V., Agababyan T.A., Zhavoronkova E.S., Grinevich V.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Clinical and morphological response to neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in a patient with locally advanced gastric cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 153–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-153-161

ВЫРАЖЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ У БОЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В.Ю. Скоропад¹, Д.Ю. Миронова¹, И.В. Колобаев¹, Т.А. Агабабян¹,
Е.С. Жаворонкова¹, В.Н. Гриневич¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия⁴

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁴

Аннотация

Актуальность. В нашей стране и в мире рак желудка входит в число онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности. Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка признаны хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 и периоперационной химиотерапией по схеме FLOT. До настоящего времени не определена роль химиолучевой терапии в лечении данного заболевания. За рубежом проводятся 3 крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследования, посвященных данной теме. В 2019–21 гг. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведено проспективное клиническое исследование в рамках 2-й фазы по изучению безопасности и эффективности неoadъювантной терапии в составе: индукционная химиотерапия FLOT (2 цикла) и химиолучевая терапия (СОД 46 Гр, на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин) с последующей операцией. **Цель исследования** – демонстрация успешного проведения курса неoadъювантной терапии по поводу местнораспространенного рака желудка, с достижением выраженного патоморфоза опухоли, существенным эффектом снижения стадии (“downstaging”) и более чем 2,5-летней безрецидивной выживаемости. **Описание клинического случая.** Пациент Т., 48 лет, обратился с жалобами на тянущие боли в эпигастрии, беспокоящие в течение 2 мес. При гастроскопии с биопсией выявлен рак желудка. При комплексном обследовании в МРНЦ установлен диагноз: рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода cT3N3aM0, III стадия. Пациенту предложено участие в клиническом исследовании, получено информированное добровольное согласие. Было проведено комплексное лечение – 2 цикла химиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и хирургическим вмешательством в объеме гастрэктомии с резекцией абдоминального сегмента пищевода и лимфодиссекцией D2. При морфологическом исследовании операционного материала зарегистрирована 1b степень лечебного параморфоза по К. Becker. При исследовании лимфатических узлов определялся полный лечебный патоморфоз. На момент анализа в течение более

33 мес после начала лечения пациент жив, без признаков прогрессирования опухоли. **Заключение.** В данном клиническом случае применение неоадъювантной индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией позволило достичь выраженного лечебного патоморфоза и снижения стадии заболевания, а также безрецидивной выживаемости в течение 2,5 лет.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, неоадъювантная химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, гастрэктомия, безрецидивная выживаемость.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CHEMORADIO THERAPY IN A PATIENT WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER: A CASE REPORT

V.Yu. Skoropad¹, D.Yu. Mironova¹, I.V. Kolobaev¹, T.A. Agababyan¹, E.S. Zhavoronkova¹, V.N. Grinevich¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia¹

10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

RUDN University, Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia³

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia⁴

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia⁴

Abstract

Background. Gastric cancer is one of the most common cancers with the highest incidence and mortality rates worldwide. Gastrectomy/distal subtotal resection with D2 lymphadenectomy and perioperative chemotherapy with FLOT is the standard treatment for locally advanced gastric cancer. Currently, the role of chemoradiation therapy in the treatment of gastric cancer has not been well determined. From 2019 to 2021, a prospective phase 2 clinical trial was undertaken at A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (MRRC) to evaluate the safety and efficacy of neoadjuvant therapy: induction chemotherapy with FLOT (2 cycles) and chemoradiotherapy (total dose of 46 Gy with the concurrent chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin) followed by surgery. **The aim of the study** was to demonstrate the effectiveness of neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer with a favorable pathological response, downstaging and more than 2.5-year disease-free survival. **Case description.** A 48 year-old male patient was admitted to the MRRC with complain of epigastric pains for 2 months. Gastroscopic biopsy revealed gastric cancer. The comprehensive examination revealed proximal gastric cancer involving the abdominal segment of the esophagus (cT3N3aM0, stage III). The patient was invited to participate in the clinical trial. The patient accepted to participate voluntarily and signed an informed consent. He received 2 cycles of FLOT chemotherapy followed by chemoradiotherapy and surgery (gastrectomy with resection of the abdominal segment of the esophagus and D2 lymph node dissection). Histological examination of the surgical specimen revealed grade 1b pathological response (Becker criteria). Histological examination of lymph nodes revealed pathological complete response. The patient is alive after 33 months of follow-up without the evidence of disease progression. **Conclusion.** Neoadjuvant induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy resulted in a favorable pathological response, downstaging and 2.5-year disease-free survival.

Key words: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, pathological response, gastrectomy, disease-free survival.

Введение

Рак желудка входит в число онкологических заболеваний с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире [1, 2]. Согласно современным клиническим рекомендациям, в случае местнораспространенного процесса стандартом лечения

является хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 и периоперационной химиотерапией по схеме FLOT. Данные рекомендации основаны на положительных результатах проведенного в Германии крупного рандомизированного клинического исследования [3]. Эффективность

применения химиолучевой терапии (ХЛТ) при лечении рака желудка до настоящего времени окончательно не определена. Согласно рекомендациям АОР и RUSSCO, показаниями к адъювантной ХЛТ при раке желудка являются нерадикально выполненное хирургическое вмешательство, а также неадекватный объем лимфодиссекции (менее D2). В то же время в зарубежных рекомендациях (NCCN Guidelines, 2022 г.) неоадъювантная химиолучевая терапия включена в число рекомендуемых лечебных опций (Category 2B). С целью оценки преимуществ неоадъювантной ХЛТ, в том числе в сочетании с индукционной химиотерапией, по сравнению с неоадъювантной химиотерапией в настоящее время за рубежом проводятся 3 крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследования [4–6]. МРНЦ им. А.Ф. Цыба является лидером в Российской Федерации по исследованиям различных аспектов комбинированного лечения рака желудка, в том числе с применением неоадъювантной ХЛТ. В 2019–21 гг. в Центре проведено проспективное клиническое исследование в рамках 2-й фазы по изучению безопасности и эффективности неоадъювантной терапии в составе: индукционная химиотерапия по схеме FLOT (2 цикла) и химиолучевая терапия (СОД 46 Гр, на фоне химиотерапии капецитабином и оксалиплатином) с последующим хирургическим вмешательством.

В настоящей статье мы хотим поделиться клиническим наблюдением успешного проведения курса неоадъювантной терапии по поводу местнораспространенного рака желудка, в результате которой был достигнут существенный эффект снижения стадии (“downstaging”) и более чем 2,5-летняя безрецидивная выживаемость.

Клинический случай

Пациент Т., 48 лет, обратился по месту жительства с жалобами на тянущие боли в эпигастрии в течение 2 мес. Выполнена ФГДС, при которой выявлена очаговая поверхностная гастропатия; при исследовании биопсийного материала обнаружены фрагменты слизистой желудка с инвазивным ростом аденокарциномы low grade (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании экспрессия онкопротеина *cerbB-2* +1. После этого пациент самостоятельно обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

По данным СКТ с внутривенным контрастированием определялась опухоль проксимального отдела желудка с признаками распространения на пищевод и гепато-гастральную связку, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 2А, Б). По результатам анализов наблюдалось значительное повышение уровня раково-эмбрионального антигена (324 нг/мл). При объективном обследовании выявлена шейная лимфаденопатия, в связи с чем с целью исключения

отдаленных метастазов выполнено УЗИ этой зоны с тонкоигольной аспирационной биопсией. При цитологическом исследовании клетки злокачественного новообразования не обнаружены. На заключительном этапе обследования 10.04.20 выполнена диагностическая лапароскопия. По данным визуального осмотра и цитологического исследования смывов с брюшины признаков канцероматоза не обнаружено. Таким образом, был выставлен клинический диагноз: Рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода cT3N3aM0, III стадия.

На междисциплинарном онкологическом консилиуме с учетом гистотипа опухоли и распространенности процесса был выработан план комплексного лечения. Пациенту предложено участие в клиническом исследовании, получено информированное добровольное согласие.

На первом этапе лечения, с 14.04. по 01.05.2020, проведено 2 цикла химиотерапии по схеме FLOT (Доцетаксел 50 мг/м², внутривенно капельно в 1-й день + Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + Кальция фолинат 200 мг/м² (2-часовая внутривенная инфузия) в 1-й день + 5-фторурацил 2600 мг/м², 24-часовая внутривенная инфузия в 1-й день), повтор курса каждые 2 нед. Лечение проводилось на фоне премедикации и сопроводительной терапии, в том числе с профилактикой гематологической токсичности препаратом лейкостим в дозе 300 мг подкожно. В процессе химиотерапии отмечались явления гастроинтестинальной токсичности I степени по шкале CTCAE.

После завершения двух циклов неоадъювантной полихимиотерапии с 21.05. по 19.06.20 проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область желудка и зоны регионарного лимфогенного метастазирования на фоне химиотерапии (капецитабин – 1850 мг/м², per os, 2 раза в день,

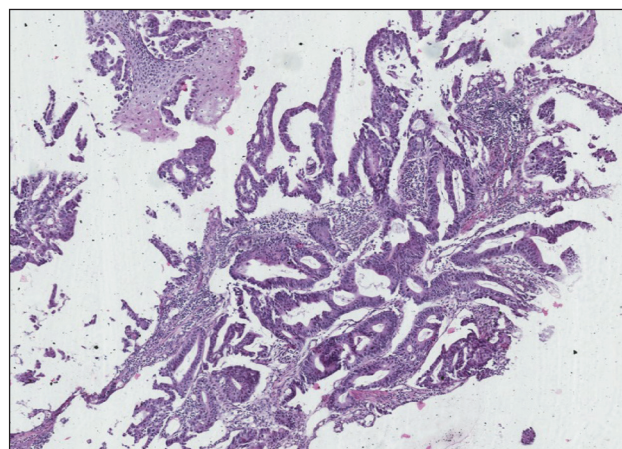


Рис. 1. Морфологическое исследование биопсийного материала. Окраска гематоксилином и эозином, ×200
Fig. 1. Morphological study of the biopsy specimen. Hematoxylin-eosin staining, ×200

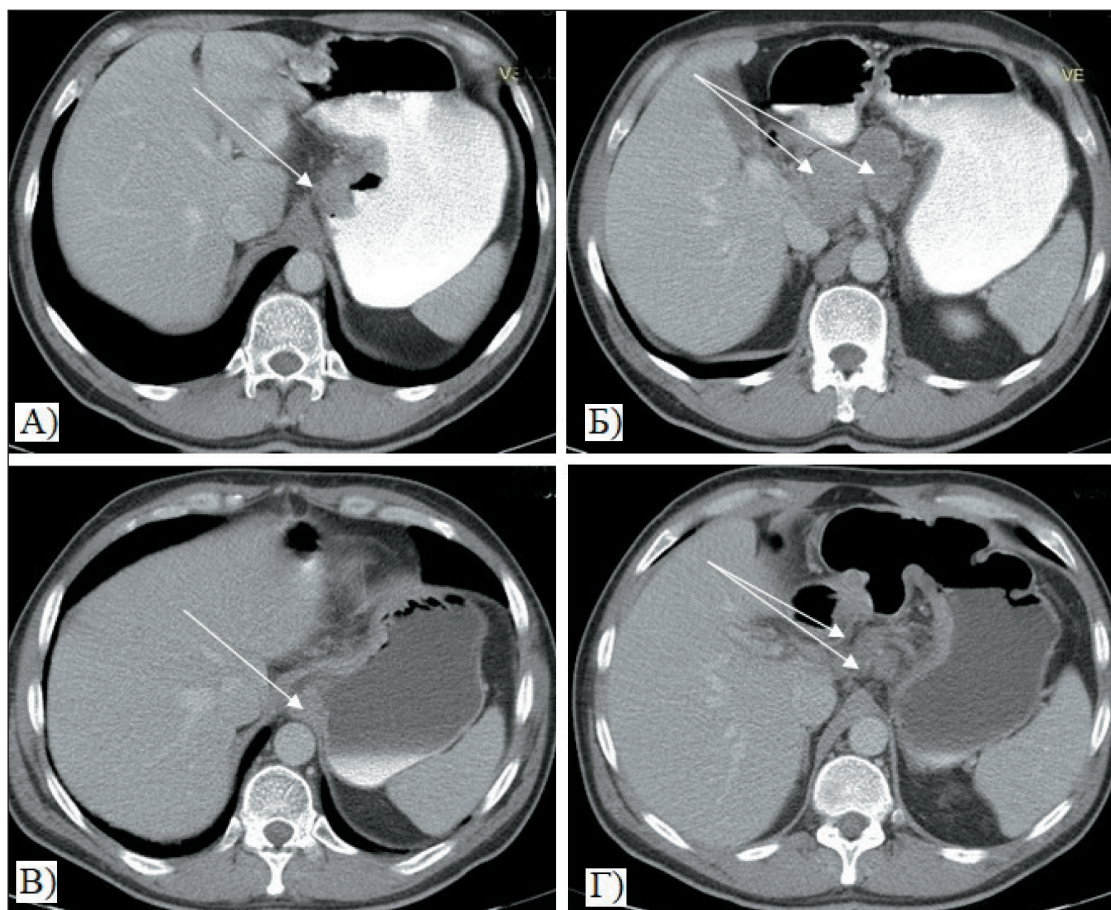


Рис. 2. КТ органов брюшной полости до (А, Б) и после (В, Г) неoadъювантной химиолучевой терапии: А) КТ-картина опухоли проксимальной трети желудка с признаками распространения на гепато-гастральную связку (стрелка); Б) метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в виде конгломератов максимальными размерами 45×32 мм (стрелки); В) уменьшение размеров опухоли желудка после завершения неoadъювантной терапии (стрелка); Г) уменьшение количества и размеров метастатических лимфатических узлов после завершения неoadъювантной терапии до 24×22 мм (стрелки)

Fig. 2. CT of abdomen before (A,B) and after (C,D) neoadjuvant chemoradiation therapy:

- A) Axial CT image shows mural thickening in proximal stomach with tumor extending along gastrohepatic ligament (arrow); B) Numerous enlarged 45x32mm perigastric lymph nodes are present (arrows). C) After chemoradiation therapy, the size of the tumor is markedly decreased on CT; D) Reduction of the number and size of metastatic lymph nodes after chemoradiation therapy up to 24x22mm (arrows)

ежедневно; оксалиплатин – 85 мг/м², внутривенно капельно, 1-й и 21-й дни). Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) с использованием технологии объемной визуализации мишени (IGRT) и индивидуальных фиксирующих устройств. В процессе лечения наблюдалась печеночная и гематологическая токсичность I степени, а также гастроинтестинальная токсичность II степени.

При контрольном обследовании после неoadъювантного лечения зарегистрирован частичный ответ, который выражался в уменьшении объема поражения лимфатических узлов на 31 % по RECIST 1.1. Отмечалось уменьшение размеров опухоли проксимального отдела желудка, сохранялись признаки перехода на нижнюю треть пищевода и распространения на гепато-гастральную связку в меньшей степени выраженности по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2 В, Г). По

данным ФГДС (27.07.20): пищевод свободно проходим, признаков опухолевого роста нет. Проксимальная граница опухоли определяется на уровне 1/3 тела на границе с субкардиальным отделом. Антральный отдел не изменен. Заключение: выраженное сокращение проксимальной границы опухоли желудка.

10.08.20 выполнена гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода и лимфодиссекцией D2. Длительность операции составила 270 мин, объем кровопотери – 150 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 8-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

При микроскопическом исследовании операционного материала в подслизистом и мышечном слоях стенки желудка определялось разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с полнокровными, тонкостенными сосудами капиллярного типа, очаговой лимфоплазмочитарной

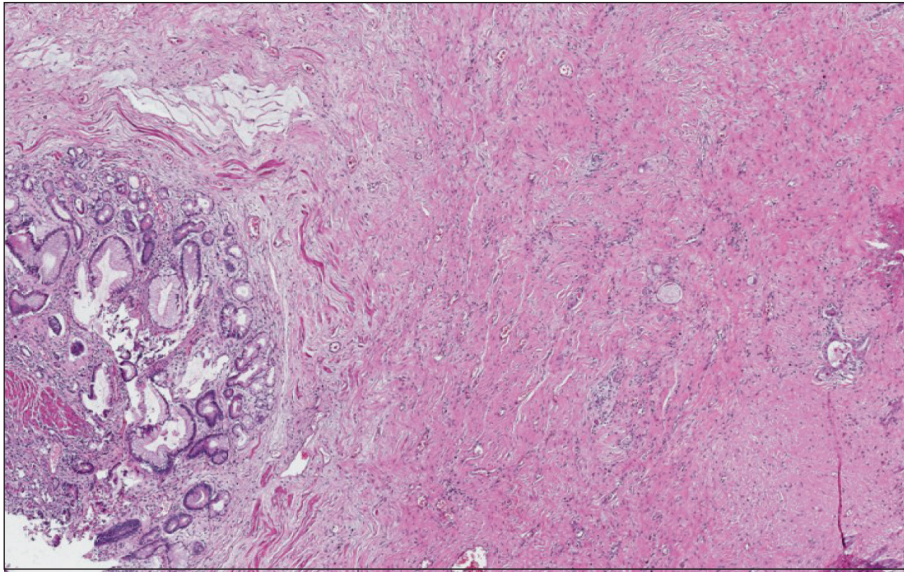


Рис. 3. Морфологическое исследование операционного материала (фрагмент стенки желудка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 3. Morphological study of the surgical specimen. Hematoxylin-eosin staining, $\times 50$

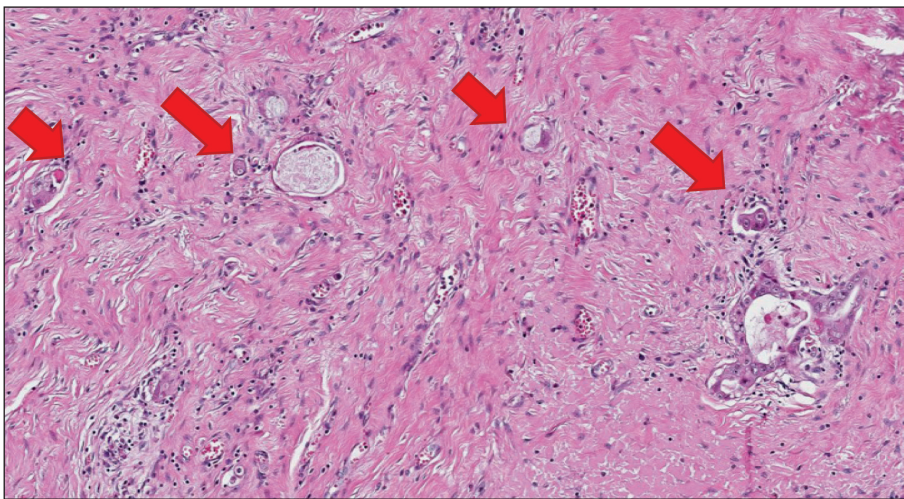


Рис. 4. Морфологическое исследование операционного материала (тот же фрагмент, большее увеличение). Стрелками указаны дискретно расположенные опухолевые клетки и комплексы аденокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Morphological study of the surgical specimen (the same fragment but larger magnification). The arrows indicate discretely located tumor cells and adenocarcinoma complexes. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

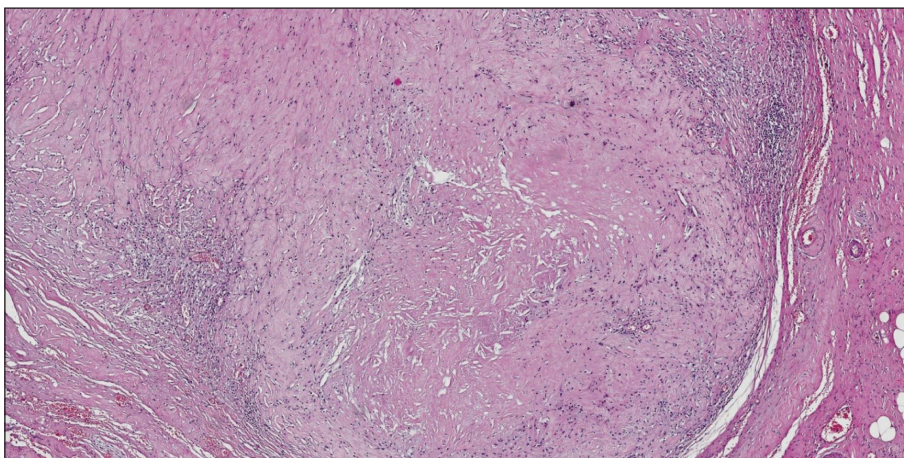


Рис. 5. Морфологическое исследование операционного материала (лимфатический узел). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. Morphological study of the surgical specimen (lymph node). Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

инфильтрацией и наличием дискретно расположенных клеток, групп клеток и очагов инвазивного роста аденокарциномы желудка, что соответствует Ib степени лечебного параморфоза по К. Becker (рис. 3, 4). В части лимфатических узлов определялось субтотальное замещение лимфоидной ткани разрастанием рыхлой волокнистой

соединительной ткани с обширными очагами некроза, что соответствовало полному лечебному патоморфозу (рис. 5).

Пациент находился под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования опухоли в течение более 33 мес после начала лечения. При телефонном контакте (январь 2023 г.) – само-

чувствие удовлетворительное, социально активен, работает по основной профессии, жалоб не предъявляет.

Обсуждение

Основной задачей применения неоадьювантной терапии (химиотерапии и/или химиолучевой терапии) является достижение повреждения опухоли (лечебного патоморфоза), снижения стадии заболевания, эрадикации микрометастазов, повышения радикальности хирургического вмешательства и в результате увеличения показателя выживаемости. «Золотым стандартом» оценки отдаленных результатов лечения является показатель общей пятилетней выживаемости. Однако широкое внедрение различных методик неоадьювантной терапии привело к активному поиску «непосредственных», в том числе патоморфологических, критериев оценки эффективности лечения. Такие «суррогатные» критерии могут быть важны не только в плане оценки прогноза выживаемости, но и определения показаний к проведению адьювантной терапии [7]. К ним в первую очередь следует отнести степень лечебного патоморфоза опухоли, прогностическая значимость которого при раке желудка до настоящего времени не является общепризнанной [8], хотя многие авторы отмечают статистически значимое увеличение показателя выживаемости у «респондентов», то есть пациентов с полным и выраженным (степень Ia/b) терапевтическим повреждением опухоли [9–11]. В данном клиническом наблюдении, несмотря на значительное первичное лок-регионарное распространение опухоли, достигнута Ib степень лечебного патоморфоза по K. Becker.

В последние годы в зарубежной литературе все более активно обсуждается феномен «снижения стадии» (“downstaging”), включая его потенциальную прогностическую значимость. Наибольшее внимание уделяется посттерапевтическому статусу регионарных лимфатических узлов (ypN), поскольку сохранение их метастатического поражения (ypN+) после проведения неоадьювантной терапии является наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза [12]. Принципиально важным является доказательство того факта, что показатель выживаемости пациентов, у которых после проведения неоадьювантной терапии зафиксирована категория ypN0, в том числе ранее имевших категорию cN+ (конверсия cN+ → ypN0), не отличается от аналогичных показателей пациентов с исходной категорией cN0 → ypN0 и pN0.

L. Wu et al. [13] проанализировали показатели выживаемости 125 пациентов с раком желудка, которым проведена неоадьювантная химиотерапия с последующей операцией. У всех пациентов была клиническая стадия cT4N+M0. По результатам патоморфологического исследования больные разделены на 2 группы: ypN0 (n=39) и ypN+ (n=86).

Показатели 3-летней (83 vs 44 %) и 5-летней (75 vs 35 %) общей выживаемости оказались значимо ($p<0,05$) выше в группе пациентов ypN0. По данным многофакторного анализа посттерапевтический статус лимфатических узлов являлся значимым независимым фактором прогноза в отношении общей выживаемости ($p=0,027$). Авторы заключили, что снижение стадии пораженных лимфатических узлов (cN+ → ypN0) является важным фактором, отражающим эффективность неоадьювантной терапии и положительно влияющим на показатели выживаемости.

В работе N. Ikoma et al. [14] представлен анализ выживаемости 316 пациентов с раком желудка, которым проведена неоадьювантная химиотерапия или химиолучевая терапия с последующим радикальным (R0) хирургическим вмешательством. Пациенты, выделенные из базы данных MD Anderson Cancer Center, США, разделены на 3 группы: (1) cN0 → ypN0 (n=94, 30 %); (2) cN+ → ypN0 (n=93, 29 %); (3) ypN+ (n=129, 41 %). Медиана общей выживаемости составила 7,7 года; общая пятилетняя выживаемость – 60,3 %. По данным многофакторного анализа, показатели общей выживаемости не различались в 1 и 2-й группах (cN0/cN+ → ypN0, $p=0,066$). В то же время у пациентов ypN+ показатели выживаемости были значимо ниже ($p=0,001$). По мнению авторов, достижение статуса ypN0 является наиболее важным фактором, демонстрирующим эффективность неоадьювантной терапии рака желудка. Данное исследование еще раз подтвердило более значимое влияние категории ypTNM по сравнению с категорией cTNM на отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

N. Ikoma et al. [15] при анализе базы данных онкологического центра М.Д. Андерсона Университета Техаса и национальной базы данных США выявили 3 375 больных раком желудка, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство после неоадьювантной химио-/химиолучевой терапии в 1995–2015 гг. Авторы изучили влияние категории ypT в тех случаях, когда по данным патоморфологического исследования не были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы (ypT0–3N0M0). По данным многофакторного анализа установлено, что категория ypT не оказывала значимого влияния на общую выживаемость ($p=0,5–0,7$). Также показано минимальное влияние клинической категории cN на отдаленные результаты лечения. Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией сопровождалось значимо более высокими показателями выживаемости, по данным монофакторного и многофакторного анализа ($p=0,03$). Таким образом, авторы еще раз подтвердили основополагающее прогностическое влияние категории ypN, которое следует учитывать при последующих модификациях посттерапевтической классифика-

ции рака желудка, а также преимущество неоадьювантной химиолучевой терапии по сравнению с неоадьювантной химиотерапией.

В обзорной работе Z. Pelc et al. [12] в очередной раз было показано достижение высокого показателя выживаемости у пациентов с полным патоморфологическим ответом по лимфоузлам — ypN0, который не отличался от аналогичного показателя пациентов с изначальным статусом cN0/pN0. Авторы подчеркнули необходимость повышения точности дооперационного стадирования и посттерапевтической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, а также применения персонализированной периоперационной терапии. В этой связи следует отметить результаты популяционного исследования в Центральной Норвегии, в котором показано, что единого мнения относительно методики оценки ответа опухоли после неоадьювантной химиотерапии при раке желудка не существует [16]. Авторами показана низкая точ-

ность КТ-стадирования после неоадьювантного лечения. В перспективе предлагается обратить внимание на количественные параметры, отражающие патофизиологические или метаболические характеристики опухоли, полученные с помощью таких методик, как перфузионная визуализация, радиометрический анализ и т.д.

Заключение

Применение неоадьювантной индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией позволило достичь выраженного лечебного патоморфоза (Ib степень по классификации K. Becker) и снижения стадии заболевания, включая категории T и N (cT3N3aM0, III стадия → ypT2N0M0, I стадия), а также безрецидивной выживаемости. Валидизация прогностической значимости описанных критериев требует накопления материала, в том числе в рамках рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Damm S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oducci F.S., Güntner M., Hozael W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebbski V., Miller D., Zalberg J., Boussiotas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
5. Liu X., Jin J., Cai H., Huang H., Zhao G., Zhou Y., Wu J., Du C., Long Z., Fang Y., Ma M., Li G., Zhou M., Yin J., Zhu X., Zhu J., Sheng W., Huang D., Zhu H., Zhang Z., Lu Q., Xie L., Zhang Z., Wang Y. Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma: PREACT. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 606. doi: 10.1186/s12885-019-5728-8.
6. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., van Sandick J.W., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Cats A., Muller-Timmermans P., Hulshof M.C.C.M., Boot H., Los M., Beerepoot L.V., Peters F.P.J., Hospers G.A.P., van Etten B., Hartgrink H.H., van Berge Henegouwen M.L., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Hillebers R., van der Peet D.L., Grabsch H.L., Verheij A. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 877. doi: 10.1186/s12885-018-4770-2.
7. Su P., Zhang Y., Yu T., Jiang L., Kang W., Liu Y., Yu J. Does postoperative chemotherapy improve overall survival of patients with ypT1-2N0 cancer? *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 408. doi: 10.1186/s12957-022-02881-y.
8. Petrelli F., Tomasello G., Barni S. Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers. *Eur J Cancer.* 2017; 76: 8–16. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.032.
9. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R., Steccanella F., Turati L., Sgroi G., Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-oesophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1607–16. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
10. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Blum M.M., Ajani J.A., Mansfield P., Badgwell B.D. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(11): 3602–10. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.
11. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Тумова Л.Н., Мозеров С.А., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(3): 38–46. [Skoropad V.Yu., Kudryatsev D.D., Titova L.N., Moserov S.A., Agababayan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology.* 2020; 19(3): 38–46. (in Russian)]. doi: 10.1294/1814-4861-2020-19-3-38-46.
12. Pelc Z., Skórzyńska M., Rawicz-Pruszyński K., Polkowski W.P. Lymph Node Involvement in Advanced Gastric Cancer in the Era of Multimodal Treatment-Oncological and Surgical Perspective. *Cancers (Basel).* 2021; 13(10): 2509. doi: 10.3390/cancers13102509.
13. Wu L., Xing Z., Huang M., Yu H., Qin Y., Jin Q., Zhou Z., Chen J. Nodal downstaging to ypN0 after neoadjuvant chemotherapy positively impacts on survival of cT4N+ GC/GEJ patients. *J Surg Oncol.* 2022; 126(8): 1403–12. doi: 10.1002/jso.27065.
14. Ikoma N., Estrella J.S., Hofstetter W., Das P., Minsky B.D., Ajani J.A., Fournier K.F., Mansfield P., Badgwell B.D. Nodal Downstaging in Gastric Cancer Patients: Promising Survival if ypN0 is Achieved. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(7): 2012–17. doi: 10.1245/s10434-018-6471-0.
15. Ikoma N., Hofstetter W.L., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Fournier K.F., Mansfield P.F., Ajani J.A., Badgwell B.D. The ypT category does not impact overall survival in node negative gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2018; 117(8): 1721–8. doi: 10.1002/jso.25081.
16. Sando A.D., Fougner R., Grønbech J.E., Bringeland E.A. The value of restaging CT following neoadjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A population-based study. *World J Surg Oncol.* 2021; 19(1): 212. doi: 10.1186/s12957-021-02313-3.

Поступила/Received 13.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 04.05.2023

Принята к публикации/Accepted 25.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом торако-абдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Миронова Диана Юрьевна, врач-ординатор по специальности «онкология», Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6665-5355.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 7368-8656. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. ORCID: 0000-0002-7957-0115.

Гриневич Вячеслав Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-2256.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 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). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Миронова Диана Юрьевна: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

Колобаев Илья Владимирович: клиническая часть работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: клиническая часть работы, связанная с проведением компьютерно-томографического исследования и анализа степени клинической регрессии опухоли, внесение ценного интеллектуального содержания.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна: клиническая часть работы, связанная с проведением морфологического исследования и анализа степени патоморфоза, внесение ценного интеллектуального содержания.

Гриневич Вячеслав Николаевич: клиническая часть работы, связанная с проведением морфологического исследования и анализа степени патоморфоза, внесение ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Diana Yu. Mironova, Medical Resident, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6665-5355.

Ilya V. Kolobaev, MD, PhD, Head of the Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Ekaterina S. Zhavoronkova, MD, Pathologist, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. ORCID: 0000-0002-7957-0115.

Vyacheslav N. Grinevich, MD, PhD, Head of the Department of Pathology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1908-2256.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Director of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Diana Yu. Mironova: data collection and analysis, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Ilya V. Kolobaev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatev A. Agababyan: assessment of tumor regression, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ekaterina S. Zhavoronkova: morphological study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vyacheslav N. Grinevich: morphological study, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey A. Ivanov: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Pauline Yap, Arman Zaharil Mat Saad, Wan Azman Wan Sulaiman, Siti Fatimah Noor Mat Johar, Nurul Syazana Mohamad Shah*. Применение перфорантного лоскута на первой тыльной пястной артерии для закрытия дефектов мягких тканей при рецидивирующей плоскоклеточной карциноме большого пальца кисти. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-162-167

For citation: *Pauline Yap, Arman Zaharil Mat Saad, Wan Azman Wan Sulaiman, Siti Fatimah Noor Mat Johar, Nurul Syazana Mohamad Shah*. First dorsal metacarpal artery flap in soft tissue reconstruction of recurrent thumb squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-162-167

FIRST DORSAL METACARPAL ARTERY FLAP IN SOFT TISSUE RECONSTRUCTION OF RECURRENT THUMB SQUAMOUS CELL CARCINOMA

**Pauline Yap^{1,2}, Arman Zaharil Mat Saad^{2,3}, Wan Azman Wan Sulaiman²,
Siti Fatimah Noor Mat Johar², Nurul Syazana Mohamad Shah²**

Universiti Malaysia Sabah, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia. E-mail: paulineyap@live.com¹

Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia²

MSU Medical Centre, Management and Science University, Shah Alam, Selangor, Malaysia³

Abstract

Background. Subungual squamous cell carcinoma (SCC) of thumb is a rare disease. However, it is the most common malignancy affecting the nail bed. Early recognition is crucial and important for prompt diagnosis and effective treatment. Often this tumour needs to be treated surgically with wide local resection, which results in a defect in the thumb. If not handled appropriately, such defects render restriction in functionality of the involved thumb as well as a poor aesthetic outcome. In the worst-case scenario, it may result in a poor function of involved hand. Thus, reconstruction of the involved thumb is necessary. The main aim of reconstruction is to regain the hands' function and preserved the thumbs' sensation. Secondly, to have an aesthetically pleasing hand. Our hands carry out delegate job and important duty for daily function. Especially, the thumb working together with the other fingers to carry out the hand function as one unit. Loss of thumb function affects the whole performance of the hand. **Case descriptions.** We report a case of recurrent subungual squamous cell carcinoma of thumb, which had wide local resection and subsequently underwent soft tissue coverage with an islanded first dorsal metacarpal artery (FDMA) perforator flap. One month after surgery, the patient was able to regain a good functional outcome of the hand. In this report, we discussed the procedures that had been done. **Conclusion.** The patient regained full functional hand after reconstruction with preserved sensation over distal thumb. The aesthetic outcome is satisfactory. The FDMA perforator flap is a very pliable and robust flap for reconstruction of distal thumb defect.

Key word: surgical flap, thumb, squamous cell carcinoma, perforator flap, nail diseases.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФОРАНТНОГО ЛОСКУТА НА ПЕРВОЙ ТЫЛЬНОЙ ПЯСТНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА КИСТИ

**Pauline Yap^{1,2}, Arman Zaharil Mat Saad^{2,3}, Wan Azman Wan Sulaiman²,
Siti Fatimah Noor Mat Johar², Nurul Syazana Mohamad Shah²**

Университет Малайзии Сабах, Кота-Кинабалу, Сабах, Малайзия. E-mail: paulineyap@live.com¹

Университет Малайзии, Келантан, Малайзия²

Медицинский центр, Университет менеджмента и науки, Шах-Алам, Селангор, Малайзия³

Аннотация

Актуальность. Плоскоклеточная карцинома подногтевой пластины является редким заболеванием. Раннее распознавание этого заболевания имеет решающее значение для своевременной диагностики и эффективного лечения. После резекции опухоли образуется дефект кисти, который может привести к ограничению функции и к плохому эстетическому результату. В худшем случае это может привести к полной утрате функции пальца. В этих случаях требуется реконструкция, основной целью которой является восстановление функции, чувствительности и эстетического вида кисти. **Описание случая.** Мы сообщаем о случае рецидивирующей плоскоклеточной карциномы большого пальца кисти, по поводу которой выполнена широкая резекция с последующим закрытием дефектов мягких тканей кисти перфораторным лоскутом на первой дорсальной пястной артерии. Через 1 мес после операции получен хороший функциональный результат.

Ключевые слова: операционный лоскут, большой палец, плоскоклеточный рак, перфораторный лоскут, заболевания ногтей.

Introduction

Squamous cell carcinoma (SCC) of the nail bed is considered a rare disease even though subungual SCC is the most common malignancy affecting the nail bed [1]. It is more likely found in men than in women especially at the age of 50s [2]. First dorsal metacarpal artery (FDMA) perforator flap was first described by Hilgenfeldt in 1950 and redefined by Holeyich in 1963 [3–5]. It was popularized by Lie and Posch but then Foucher included neural structures into the flap and named it as a kite flap. Thus, it is also called Foucher's flap [3]. It is based on the neurovascular structure of first dorsal metacarpal artery (FDMA), venae comitantes or larger subcutaneous vein and superficial radial nerve.

Case report

A 62-year-old gentleman who had left thumb squamous cell carcinoma (SCC) diagnosed 2 years ago. Initially started as a small subungual lesion which extended to the tip of left thumb. The lesion was painful and had contact bleeding. He underwent first surgery for excisional biopsy and removal of nail in another tertiary centre. Unfortunately, the histopathological result reported as SCC. He did not undergo adjuvant

therapy. The lesion recurred 4-months after surgery. He was referred to our centre for further management. On assessment, there was a small subungual lesion size of 1.0×0.5 cm at the nail bed. The pulp of the thumb was normal. MRI showed no evidence of local bone involvement. Subsequently, he had wide local excision and soft tissue coverage with islanded first dorsal metacarpal artery fasciocutaneous flap. The surgery was successful, the flap was healthy prior to discharge. He was seen in our clinic 1-month after surgery and the flap was healthy. Range of motion of thumb was normal and sensation was intact. Full thickness skin graft (FTSG) was fully taken well on the index finger.

He underwent wide local excision of the left thumb. The entire nailbed was excised together with dorsal bony part of distal phalanx. There was a defect size of 2.5×2.5 cm at the tip of the left thumb. The wound bed had exposed bone over distal phalanx (Fig. 1). Intraoperatively, course of the first dorsal metacarpal artery was traced with doppler device and marked. Subsequently, the islanded skin of the first dorsal metacarpal artery flap with rectangular shaped 4×2 cm was designed (Fig. 2). Posterior to the islanded skin, curvilinear incision marking was made continued from the proximal part of the islanded skin flap bordering



Fig. 1. Initial defect. Left thumb defect size of 2.5×2.5 cm with exposed part of the bony distal phalanx
Рис. 1. Исходный дефект большого пальца левой руки, размером 2,5× 2,5 см, с обнаженной костью дистальной фаланги



Fig. 2. The flap design and course of the first dorsal metacarpal artery. The skin flap size of 4×2cm rectangular shape was designed. The FDMA traced with doppler ultrasound and marked
Рис. 2. Разметка кожного лоскута прямоугольной формы, размером 4×2 см. Первая тыльная пястная артерия промаркирована с помощью ультразвуковой доплерографии

the FMDA pedicle along the 2nd metacarpal bone to the first web space (Fig. 2). The islanded skin flap was raised from distally in a plane superficial to the paratenon to ensure good graft bed (Fig. 3).

Proximal to the islanded flap, an incision is made along the skin marking along the second metacarpal bone. The first interosseous muscle fascia is incised, the intermuscular septum was preserved and the fasciocutaneous flap was raised. The skin along the pedicle was not de-epithelized. The superficial radial nerve was identified and preserved (Fig. 4). Around 1 cm of subcutaneous tissue is left surrounding the pedicle to carefully not to injure the pedicle. A curvilinear skin

incision was made at the proximal part of the defect at the thumb up to the first webspace in a subcutaneous plane creating a space for the FDMA pedicle as the skin over the pedicle was preserved. The flap then was rotated and transposed to the thumb's defect (Fig. 5).

Secondary defect of the donor site was covered with thin layer of full thickness skin graft (FTSG) harvested from the left inner arm. A cast was placed on the volar surface of the hand to limit flexion and abduction of the thumb to avoid compression and straining of the pedicle. The surgery was successful, the flap was healthy prior to discharge. He was seen in our clinic 1-month after surgery. The flap was healthy. Range of



Fig. 3. Paratenon preserved for better graft bed
Рис. 3. Паратенон сохранен для лучшего приживления лоскута



Fig. 4. The fasciocutaneous flap was raised up to subfascial layer. The skin over the pedicle was preserved. The superficial radial nerve was identified and preserved. Pedicle is traced proximally to facilitate good arc of rotation

Рис. 4. Кожно-фасциальный лоскут поднят до субфасциального слоя. Кожа над ножкой сохранена. Поверхностный лучевой нерв идентифицирован и сохранен. Ножка прослеживается проксимально, что обеспечивает адекватный поворот лоскута



Fig. 5. A curvilinear skin incision was made at the proximal part of the defect at the thumb up to the first webspace in a subcutaneous plane creating a space for the FDMA pedicle as the skin over the pedicle was not de-epithelized. The flap then was transposed to the left thumb

Рис. 5. Криволинейный разрез кожи в проксимальной части большого пальца с созданием подкожного тоннеля для ножки лоскута, включающей первую дорсальную пястную артерию. Затем лоскут был перенесен на большой палец левой руки



Fig. 6. 1-month after surgery. Good functional outcome and aesthetic appearance of thumb achieved and secondary defect well healed.

Рис. 6. Через 1 мес после операции достигнут хороший функциональный результат и эстетический вид большого пальца

motion of thumb was normal and the sensation was intact. FTSG was fully taken well on the index finger (Fig. 6). Aesthetic appearance is satisfactory.

Discussion

Our thumb contributes 40 % of the hand function. Generally, the aim of thumb reconstruction is to restore adequate length for opposition, mobility and stability for opposition, flexion and pinch, sensibility for protective function and adequate dexterity, and its aesthetics. Other than that, providing adequate and durable soft-tissue coverage is very important in thumb reconstruction. However, it is rather difficult to achieve all of these. Therefore, the priority is to restore its function. It is very important because without adequate functional restoration and sensation of thumb, our hand will not be able to provide tripod pinch, fine motor dexterity and cylinder grasp.

The options of thumb reconstruction depend on the size of defect and zone of the defect and any bony part exposed. Small defect of thumb less than 1 cm² without any bony exposure usually can be healed by secondary intention. This can preserve sensation of the thumb and omit donor site morbidity. However, prolonged wound care would be needed and may be painful. Full thickness skin grafts from the hypothenar eminence, wrist or groin crease could be an option for small defects without any bony exposure. However, skin graft would be insensate.

Larger defects more than 2 cm² with loss of volar pad, exposed bony component and tendon may need vascularized coverage. Commonly, these defects could be reconstructed with Moberg flap. However, this flap may require up to 45 degrees of interphalangeal joint flexion to obtain coverage and tendency to develop a complication of long-term flexion contracture and joint stiffness [6]. Defect of more than 2.5 cm² could be covered using heterodigital flaps for instance, cross-finger flap and FDMA flap. Cross-finger flap is a good choice especially for defects involving the whole palmar surface of the thumb distal to the interphalangeal joint. Littler neurovascular island flap is commonly used in reconstruction of the thumb pulp.

Recently it has become increasingly popular of using Quaba flap in reconstruction of defects on the dorsum of the hand. This technique was based on Quaba perforator which is a perforator of dorsal communicating branch of the common digital artery and the dorsal metacarpal artery [7]. The difference between FDMA flap from Quaba flap is that Quaba flap utilized Quaba perforator as a pivot point and its flaps pedicle while FDMA flap included Quaba perforator in its main pedicle. Quaba flap is also a versatile flap. It can be based on antegrade circulation from the DMA or retrograde from the palmar system or digital artery. This flap had been reported to be used in reconstruction over the dorsal hand defect and the web space defect [7, 8]. This flap could be possible in use of reconstruction of the proximal dorsal part of the thumb. However, it has not been reported.

It would be difficult to reach the distal part of the thumb due to the limited arch of rotation created by the distance between the Quaba perforator and first web space before reaching the distal thumb. Though, there were successful cases of thumb reconstruction using perforator flap based on the princeps pollicis artery [9]. But, the findings on the outcome of this technique were limited. More studies should be done on techniques of reconstruction of thumb in order to compare the superiority in functionality and cosmesis of these techniques.

In our case, the patient had a defect distal to the interphalangeal joint with exposure of bony structure. Our main goal of reconstruction was to restore the soft tissue coverage and maintain the length of the thumb. Thumb defect distal to the interphalangeal joint would not cause any functional deficit as the interphalangeal joint is functional, thus rarely need length restoration [10]. The exposed bony phalangeal bone would not take a graft. Therefore, we need vascularized coverage in this case. We have chosen FDMA flap because the defect was mainly over the dorsal aspect of the distal thumb and this was a sensate flap. FDMA flap donor site was on the dorsal aspect of the index finger thus it was the most suitable for the ease of transposition and rotation.

FDMA flap had a major advantage as the secondary defect virtually did not result in functional loss. The vascular pedicle was not skeletonized to preserve the vena comitantes and ensure good venous outflow. We have decided to make an incision connecting the defect to the donor site to minimize venous congestion of the flap over tunnelling. This technique minimized the injury to the pedicle and flap congestion. The functional outcome of soft tissue coverage was very good in our patient. The patient was satisfied with the functional and aesthetic outcome of the surgery. A recent study also has shown the outcome of thumb reconstruction using FDMA island flap was good, with an average static two-point discrimination test of 10.4 mm and complete cortical reorientation in 40 % of cases. The incomplete reorientation in the remaining patients did not interfere with their normal daily activities [5, 11]. Previous studies had proven that it provides excellent functional and aesthetic outcome, moreover, render minimal donor site morbidity [11, 12]. We concluded that FDMA flap is a good choice for reconstruction of thumb defect. It offers sensate, pliable and versatile coverage for small to moderate sized defects of a thumb's defect.

Conclusion

FDMA flap offers a versatile, sensate and pliable coverage for reconstruction of thumb defect. Moreover, it also provides good functional and aesthetic outcome. Reconstructive surgeon shall consider FDMA flap into an option for reconstruction of especially dorsal thumb defect.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sever C., Kulaci Y., Oksuz S. Subungual squamous cell carcinoma masquerading as an onychomycosis. J Clin Anal Med 2012; 3(2): 231–3.
2. Inkaya E., Sayit E., Sayit A.T., Zan E., Bakirtas M. Subungual squamous cell carcinoma of the third finger with radiologic and histopathologic findings: A report of case. J Hand Microsurg 2015; 7(1): 194–8.
3. Small J.O., Brennen M.D. The first dorsal metacarpal artery neurovascular island flap. J Hand Surg Br. 1988; 13(2): 136–45. doi: 10.1016/0266-7681(88)90122-2.
4. Germann G., Palm-Broking K. First dorsal metacarpal artery island flap. Master Techniques in Orthopaedic Surgery: Soft Tissue Surgery. 2008; 277–88.
5. Prabhu M., Powar R., Sulhyan S.R. FDMA Flap: A Versatile Technique to Reconstruct the Thumb. Int J Pharma Med Biol Sci. 2013; 2(4): 8–14.
6. Heitmann C., Levin L.S. Alternatives to thumb replantation. Plast Reconstr Surg. 2002; 110(6): 1492–503; quiz 1504–5. doi: 10.1097/01.PRS.0000029362.01985.80.
7. Bailey S.H., Andry D., Saint-Cyr M. The dorsal metacarpal artery perforator flap: a case report utilizing a quaba flap harvested from a previously skin-grafted area for dorsal 5th digit coverage. Hand (NY). 2010; 5(3): 322–5. doi: 10.1007/s11552-009-9254-z.
8. Perera N.K., Rozen W.M., Niumsawatt V., Ek E.W. First Web Space Reconstruction Using a Dorsal Metacarpal Artery Perforator Flap: A Further Application of the Quaba Flap. Plast Reconstr Surg. 2014; 133(1): 74–6. doi: 10.1097/01.prs.0000436804.58165.9a.
9. Hou C., Chang S., Lin J., Song D. Digital Artery Perforator Flap. Surgical Atlas of Perforator Flaps. 2015; 103–22. doi: 10.1007/978-94-017-9834-1_16.
10. Muzaffar A.R., Chao J.J., Friedrich J.B. Posttraumatic thumb reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2005; 116(5): 103–22. doi: 10.1097/01.prs.0000182650.17230.2a. Erratum in: Plast Reconstr Surg. 2006; 117(1): 349.
11. Ghoraba S.M., Mahmoud W.H. Outcome of Thumb Reconstruction Using the First Dorsal Metacarpal Artery Island Flap. World J Plast Surg. 2018; 7(2): 151–8.
12. Muyldermans T., Hierner R. First dorsal metacarpal artery flap for thumb reconstruction: a retrospective clinical study. Strategies Trauma Limb Reconstr. 2009; 4(1): 27–33. doi: 10.1007/s11751-009-0056-1.

Поступила/Received 31.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 30.05.2023

Принята к публикации/Accepted 13.05.2023

ABOUT THE AUTHORS

Pauline Yap, MD, Plastic Surgeon in Department of Surgery, Faculty of Medicine Health Sciences, Universiti Malaysia Sabah, Kota Kinabalu (Sabah, Malaysia); Reconstructive Sciences Unit, School of Medical Sciences, Health Campus, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian (Kelantan, Malaysia). ORCID: 0000-0002-2228-3473.

Arman Zaharil Mat Saad, MD, Professor, Plastic Surgeon and Professor in Plastic and Reconstructive Unit, MSU Medical Centre, Management and Science University, Shah Alam (Selangor, Malaysia). ORCID: 0000-0002-4003-6783.

Wan Azman Wan Sulaiman, MD, Professor, Plastic Surgeon and Professor in Reconstructive Sciences Unit, School of Medical Sciences, Health Campus, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian (Kelantan, Malaysia). ORCID: 0000-0002-0600-9765.

Siti Fatimah Noor Mat Johar, MD, Plastic Surgeon and medical lecturer in Reconstructive Sciences Unit, School of Medical Sciences, Health Campus, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian (Kelantan, Malaysia). ORCID: 0000-0003-4120-4918.

Nurul Syazana Mohamad Shah, MD, PhD, Non-clinical researcher in Reconstructive Sciences Unit, School of Medical Sciences, Health Campus, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian (Kelantan, Malaysia). ORCID: 0000-0001-6731-9962.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pauline Yap: involved in manuscript proof reading, final editing, follow-up on case presented, and submission to journal.

Arman Zaharil Mat Saad: involved in writing, editing, reviewing the manuscript.

Wan Azman Wan Sulaiman: involved in the design, writing, and editing, reviewing, and approving the final version of the manuscript.

Siti Fatimah Noor Mat Johar: involved in writing, editing, reviewing the manuscript.

Nurul Syazana Mohamad Shah: involved in writing, editing, reviewing the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical statement

Informed consent to the publication of personal data of the patient has been obtained.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Pauline Yap, MD, пластический хирург отделения хирургии медицинского факультета Университета Малайзии Сабах, Кота-Кинабалу (Сабах, Малайзия); Отделение реконструктивных операций, Школа медицинских наук, Медицинский кампус, Университет Малайзии, Кубанг Кериян (Келантан, Малайзия). ORCID: 0000-0002-2228-3473.

Arman Zaharil Mat Saad, MD, профессор, пластический хирург и профессор отделения пластической и реконструктивной хирургии Медицинского центра, Университет менеджмента и науки, Шах-Алам (Селангор, Малайзия). ORCID: 0000-0002-4003-6783.

Wan Azman Wan Sulaiman, MD, профессор, пластический хирург и профессор отделения реконструктивных операций, Медицинский кампус, Университет Малайзии, Кубанг Кериян (Келантан, Малайзия). ORCID: 0000-0002-0600-9765.

Siti Fatimah Noor Mat Johar, MD, пластический хирург и преподаватель медицины в отделении реконструктивных операций, Школа медицинских наук, Медицинский кампус, Университет Малайзии, Кубанг Кериян (Келантан, Малайзия). ORCID: 0000-0003-4120-4918. ORCID: 0000-0003-4120-4918.

Nurul Syazana Mohamad Shah, MD, PhD, научный сотрудник отделения реконструктивных операций, Школа медицинских наук, Медицинский кампус, Университет Малайзии (Келантан, Малайзия). ORCID: 0000-0001-6731-9962.

ВКЛАД АВТОРОВ

Pauline Yap: корректура рукописи, окончательное редактирование, динамическое наблюдение за пациентом, представление рукописи в журнал.

Arman Zaharil Mat Saad: написание, редактирование, рецензирование рукописи.

Wan Azman Wan Sulaiman: дизайн, написание и редактирование, рецензирование и утверждение окончательной версии рукописи.

Siti Fatimah Noor Mat Johar: написание, редактирование, рецензирование рукописи.

Nurul Syazana Mohamad Shah: написание, редактирование, рецензирование рукописи.

Финансирование

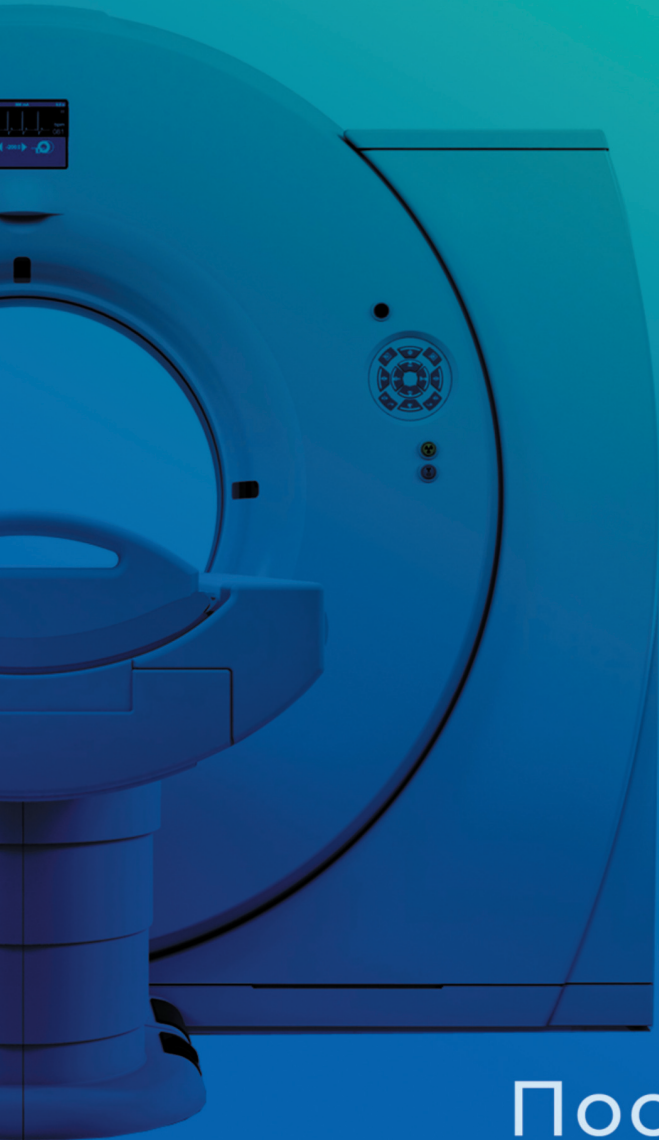
Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое заявление

Получено информированное согласие на публикацию персональных данных пациента.



NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru