

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 22, № 4' 2023

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 22, № 4' 2023

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

Журнал зарегистрирован 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 31.08.2023 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 20,25; усл. печ. л. 19,0; уч.-изд. л. 19,75.

Тираж 1000 экз. Заказ 148. Свободная цена.

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 22, № 4 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. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

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

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

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

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

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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

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

Address of the Editorial Office:

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

The journal 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. ФC77-85416.

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: 31.08.2023
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, № 4 2023

Editor-in-Chief:

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстопятов С.Е., Панина А.А., Сулейманов Ш.Р., Везиров Э.Ш., Пешкурова И.А.</i> Коморбидность в прогнозировании осложнений хирургического лечения рака желудка	5
<i>Мурзо В.В., Гордеев С.С., Мышляков В.С., Мамедли З.З.</i> Сравнительная эффективность химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке прямой кишки и анального канала: исследование с псевдорандомизацией	14
<i>Невольских А.А., Михалёва Ю.Ю., Авдеев В.А., Титова Л.Н., Березовская Т.П., Гулидов И.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Результаты лучевой терапии в сочетании с капецитабином и оксалиплатином в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала: непосредственные и отдаленные результаты	22
<i>Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., Покатаев И.А., Галкин В.Н.</i> Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования	34
<i>Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В., Дёшкина Т.И., Карпенко Е.Ю., Болотина Л.В., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Феденко А.А.</i> Динамика уровня маркера острого повреждения почек KIM-1 в моче онкологических больных, получающих химиотерапию с цисплатином	44

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Федоров А.А., Ермак Н.А., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Панкова О.В., Чердынцева Н.В., Стахеева М.Н.</i> Фенотипический профиль клеток моноцитарно-макрофагального ряда в зависимости от состояния респираторного эпителия. (на англ. языке)	55
<i>Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Рябова А.В., Трунова Г.В., Хохлова В.А., Лощенов В.Б., Панкратов А.А., Каприн А.Д.</i> Асцитно-солидная модель рака предстательной железы и ее морфологическая характеристика	65
<i>Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Ксенева С.И., Фомина Т.И., Бохан Е.А., Гольдберг В.Е.</i> Отдаленные последствия цитостатических воздействий на зародышевые клетки тестикулярной ткани (экспериментальное исследование)	74

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Гаас М.Я., Каприн А.Д., Воробьев Н.В., Иноземцев Р.О., Рерберг А.Г.</i> Лапароскопическая резекция почки в условиях холодовой ишемии при сложной опухоли (RENAL SCORE-11): клинический случай в условиях одного института	84
<i>Великая В.В., Старцева Ж.А., Бабышкина Н.Н., Гольдберг В.Е., Попова Н.О.</i> Дифференцированный подход к назначению адъювантной нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза	94

ОБЗОРЫ

<i>Чичеватов Д.А., Селиверстова О.М., Дмитриев С.П.</i> Лечение рака шейного отдела пищевода: систематический обзор и метаанализ. (на англ.)	101
<i>Измайлов А.А., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Гилязова И.Р., Забелин В.М., Измайлов А.А.</i> Резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета в лечении метастатического рака почки	109
<i>Илюшин А.Л., Богдашин И.В., Алексанян А.З., Новиков В.В., Ашрафян Л.А.</i> Интерферон-γ и опухолевый рост	118
<i>Марковский А.В.</i> Особенности метаболизма аминотиолов и прогрессирование рака молочной железы	128

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б.</i> Клинический случай длительного успешного использования поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первичном лечении распространенного BRCA-ассоциированного рака яичников	135
<i>Сидакова З.А., Баранова А.А., Грицай А.Н., Ефремов Г.Д., Любченко Л.Н.</i> Клинический случай экстрагастроинтестинальной стромальной опухоли в сочетании с синдромом тестикулярной феминизации (синдром Морриса)	142
<i>Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Гареев А.В., Захаров А.С., Соколова М.И., Шеслер И.Г., Аристархова К.С.</i> Клинический случай метастаза рака носоглотки в щитовидную железу	149
<i>Рябченко Е.В.</i> Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита	154

ЮБИЛЕИ

К 70-летию со дня рождения члена-корреспондента РАН, профессора Н.В. Чердынцевой	159
--	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tolstopyatov S.E., Panina A.A., Suleymanov Sh.R., Vezirov E.Sh., Peshkurova I.A. Comorbidity in predicting surgical outcomes for gastric cancer 5	5
Murzo V.V., Gordeev S.S., Myshlyakov V.S., Mamedli Z.Z. Chemoradiotherapy efficacy in squamous cell rectal cancer: a propensity score matched analysis 14	14
Nevolskikh A.A., Mihaleva Y.Y., Avdeenko V.A., Titova L.N., Berezovskaya T.P., Gulidov I.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Immediate and long-term results of radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anus 22	22
Kuzmina E.S., Fedyanin M.Yu., Reshetov I.V., Pokataev I.A., Galkin V.N. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study 34	34
Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Savchina V.V., Deshkina T.I., Karpenko E.Yu., Bolotina L.V., Alentov I.I., Marshutina N.V., Fedenko A.A. Dynamics of urinary KIM-1 as a biomarker of acute kidney injury in cancer patients undergoing cisplatin-based chemotherapy 44	44

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Fedorov A.A., Ermak N.A., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Pankova O.V., Cherdyntseva N.V., Stakheyeva M.N. Phenotypic profile of monocyte-macrophage lineage cells as a function of respiratory epithelium status 55	55
Plotnikova E.A., Morozova N.B., Ryabova A.V., Trunova G.V., Khokhlova V.A., Loschenov V.B., Pankratov A.A., Kaprin A.D. Ascite-solid model of prostate cancer and its morphological characteristics 65	65
Borovskaya T.G., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A., Kseneva S.I., Fomina T.I., Bokhan E.A., Goldberg V.E. Long-term effects of cytostatic agents on germ cells of testicular tissue (experimental study) 74	74

ONCOLOGY PRACTICE

Gaas M.Y., Kaprin A.D., Vorobyev N.V., Inozemtsev R.O., Rerberg A.G. Cold ischemia during laparoscopic partial nephrectomy for a complex tumor (RENAL SCORE-11): a clinical case in one institute 84	84
Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Babyskhina N.N., Goldberg V.E., Popova N.O. Differentiated approach to adjuvant neutron therapy in patients with locally advanced breast cancer, taking into account significant prognostic factors 94	94

REVIEWS

Chichevatov D.A., Seliverstova O.M., Dmitriev S.P. Treatment of cervical esophageal carcinoma: systematic review and meta-analysis 101	101
Izmailov A.A., Rakhimov R.R., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V., Gilyazova I.R., Zabelin V.M., Izmailov A.A. Resistance to immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic renal cancer 109	109
Ilyushin A.L., Bogdashin I.V., Aleksanyan A.Z., Novikov V.V., Ashrafyan L.A. Interferon- γ and tumor growth 118	118
Markovsky A.V. Features of aminothiols metabolism and progression of breast cancer 128	128

CASE REPORTS

Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. A case report of long-term successful use of maintenance therapy with PARP inhibitors in the primary treatment of advanced BRCA-associated ovarian cancer 135	135
Sidakova Z.A., Baranova A.A., Gritsai A.N., Efremov G.D., Lyubchenko L.N. A clinical case of extragastrointestinal tumor in combination with testicular feminization syndrome (Morris syndrome) 142	142
Fatkullin D.M., Guz A.O., Garev A.V., Zakharov A.S., Sokolova M.I., Shesler I.G., Aristarkhova K.S. Thyroid metastasis from nasopharyngeal cancer: a case report 149	149
Ryabchenko E.V. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma combined with autoimmune thyroiditis 154	154

ANNIVERSARIES

To the 70-th anniversary of Prof. N.V. Cherdyntseva, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences ... 159	159
--	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-5-13

УДК: 616.33-006.6-089-06-037

Для цитирования: Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстопятов С.Е., Панина А.А., Сулейманов Ш.Р., Везилов Э.Ш., Пешкурова И.А. Коморбидность в прогнозировании хирургического лечения рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-5-13

For citation: Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tolstopyatov S.E., Panina A.A., Suleymanov Sh.R., Vezirov E.Sh., Peshkurova I.A. Comorbidity in predicting surgical outcomes for gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-5-13

КОМОРБИДНОСТЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

**В.А. Суворов, С.И. Панин, Н.В. Коваленко, В.В. Жаворонкова, М.П. Постолов,
С.Е. Толстопятов, А.А. Панина, Ш.Р. Сулейманов, Э.Ш. Везилов, И.А. Пешкурова**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Волгоград, Россия

Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1. E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – изучить результаты и разработать модель прогноза хирургического лечения рака желудка с учетом коморбидности пациентов. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 477 (100 %) пациентов со злокачественными опухолями желудка. Стратификация больных на две группы проведена с использованием индекса коморбидности Чарльсон, скорректированной по возрасту – Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) (0–4 балла – 311 (65,2 %), более 4 баллов – 166 (34,8 %) пациентов). Субтотальные проксимальные или дистальные резекции желудка проведены 276 (57,9 %) пациентам, гастрэктомия – 178 (37,3 %) больным, субтотальная дистальная резекции желудка или гастрэктомия в эндовидеохирургическом варианте – 19 (4 %), экстирпация культи желудка – 4 (0,8 %) больным. Различий по характеру проведенного оперативного лечения в группах не было. Выявление факторов прогноза и разработку прогностических моделей проводили с применением логистической регрессии, сравнение моделей – путем анализа кривых ошибок (ROC-анализ). **Результаты.** Частота послеоперационных осложнений III–V степени по классификации Clavien–Dindo была значимо выше во второй группе (9,9 %, 47/477) по сравнению с первой (2,1 %, 10/477) ($\chi^2=64,79$, $p<0,001$; ОШ 11,9 [5,82–24,3]). Послеоперационная летальность в первой группе составила 0,2 % (1/477), во второй – 1,9 % (9/477) ($\chi^2=13,7$, $p<0,001$; ОШ 17,8 [2,23–142]). Многофакторная модель, включающая учет уровня коморбидности пациента по ACCI, имеет большую точность прогноза, чем модель без учета коморбидности. Площадь под кривой ошибок (AUC), учитывающая коморбидность, составила $0,921 \pm 0,01$ (95 % ДИ: 0,96–0,998), чувствительность – 71,9 %, специфичность – 99,8 %, диагностическая эффективность – 96,4 %. **Выводы.** Включение коморбидности пациентов со злокачественными опухолями желудка в предиктивную концепцию позволяет повысить точность прогнозирования послеоперационных осложнений III–V степени по классификации Clavien–Dindo.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационные осложнения, коморбидность, индекс коморбидности Чарльсон, прогностическая модель.

COMORBIDITY IN PREDICTING SURGICAL OUTCOMES FOR GASTRIC CANCER

**V.A. Suvorov, S.I. Panin, N.V. Kovalenko, V.V. Zhavoronkova, M.P. Postolov,
S.E. Tolstopyatov, A.A. Panina, Sh.R. Suleymanov, E.Sh. Vezirov, I.A. Peshkurova**

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia
1, Pavshykh Bortsov St., 400131, Volgograd, Russia. E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com

Abstract

Objective: The present study aimed to analyze the treatment outcomes and develop a predictive model of surgical treatment for gastric cancer, taking into account the comorbidity of patients. **Material and Methods.** The treatment outcomes were studied in 477 (100 %) gastric cancer patients. Patients were stratified into two groups according to the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) (0–4 points – 311 (65,2 %), more than 4 points – 166 (34,8 %) patients). Two hundred and seventy six patients (57.9 %) underwent distal or total gastrectomy, 178 (37.3 %) total gastrectomy, 19 (4 %) minimally invasive gastrectomy, and 4 (0.8 %) patients underwent extirpation of the gastric stump. The construction of models for the prognosis of surgical treatment was carried out using binary logistic regression, the comparison of models – by analyzing error curves (ROC-analysis). **Results.** The incidence rate of postoperative complications (grade III–V) according to the Clavien–Dindo classification was significantly higher in group 2 (9.9 %, 47/477) compared to group 1 (2.1 %, 10/477) ($\chi^2=64.79$, $p<0.001$; OR 11.9 [5.82–24.3]). Postoperative mortality rate was 0.2 % (1/477) in group 1 and 1.9 % (9/477) in group 2 ($\chi^2=13.7$, $p<0.001$; OR 17.8 [2.23–142]). In a comparative analysis, the prognostic model, taking into account the ACCI of the patient, allowed prediction of the development of postoperative grade III–V complications according to the Clavien–Dindo with the greatest accuracy. The area under the curve (AUC) was 0.921 ± 0.01 (95 % CI: 0,96–0,998), sensitivity – 71.9 %, specificity – 99.8 %, diagnostic accuracy – 96.4 %. **Conclusion.** The inclusion of comorbidity in gastric cancer patients in the predictive concept makes it possible to improve the accuracy of prediction of postoperative complications of III–V grade according to Clavien–Dindo.

Key words: stomach cancer, postoperative complications, comorbidity, age-adjusted Charlson comorbidity index, prognostic model.

Введение

Рак желудка (РЖ) является 5-й по заболеваемости и 4-й по смертности злокачественной опухолью в мире [1, 2]. В России в 2020 г. выявлено 13 294 новых случая РЖ [3]. Операция как самостоятельный метод или этап лечения этого заболевания показана пациентам со стадиями T1b–4N1–3M0 [4]. Частота послеоперационных осложнений в различных клиниках составляет 8–40 % [5–7]. При этом у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями этот показатель достигает 37,9–51 %, что требует целенаправленного анализа и прогнозирования результатов хирургического лечения РЖ с учетом коморбидности [8–12].

Цель исследования – изучить результаты и разработать модель прогноза хирургического лечения у пациентов с РЖ с учетом коморбидности.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 477 больных с РЖ, оперированных на клинической базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России – в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» с 1.09.2017 по 1.09.2022.

Исследуемую выборку пациентов разделили на 2 группы (табл. 1), с учетом уровня коморбидности по шкале Чарльсон, скорректированной по возрасту – Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI). При этом в группу 1 вошли 311 (65,2 %) пациентов с ACCI 0–4 балла, а в группу 2 – 166 (34,8 %) больных с ACCI более 4 баллов. Число сопутствующих заболеваний превышало количество пациентов. В среднем у одного больного выявлено 3 ± 1 коморбидных нозологий (медиана – 3, минимум – 0,

максимум – 8 болезней). Сопутствующая патология представлена следующими группами заболеваний: болезни сердечно-сосудистой системы – 334 (70 %), болезни желудочно-кишечного тракта – 225 (47,2 %), болезни дыхательной системы – 58 (12,2 %), болезни эндокринной системы – 36 (7,5 %), болезни опорно-двигательного аппарата – 21 (4,4 %).

При проведении лечебно-диагностических мероприятий по поводу РЖ руководствовались клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения [4]. Для стадирования использовали классификацию TNM 8-го пересмотра. Стратификация послеоперационных осложнений осуществлялась в соответствии с критериями Clavien–Dindo (CD) [13]. Критерии включения пациентов: верифицированный РЖ cT1–4N0–3M0; функциональная операбельность больного. Критерии исключения пациентов: наличие отдаленных метастазов; гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка; «ранний» рак желудка cT1a (эндоскопическое лечение по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями).

Неoadьювантную химиотерапию (4 курса по схеме FLOT) до операции получили 54 (11,4 %) пациента. В 225 (47,2 %) из 477 наблюдений были выполнены лапаротомные субтотальные дистальные резекции желудка, в 148 (31 %) – лапаротомные гастрэктомии, в 30 (6,3 %) – трансторакальные гастрэктомии, в 30 (6,3 %) – лапаротомные субтотальные проксимальные резекции желудка, в 21 (4,4 %) – операции Гэрлока, в 18 (3,8 %) – лапароскопические субтотальные дистальные резекции желудка, в 4 (0,8 %) – экстирпации культи желудка, в 1 (0,2 %) случае – лапароскопическая гастрэктомия (табл. 2). Всем пациентам выполнена лимфодиссекция в объеме D2. Комбинированные

Таблица 1/Table 1

Основные характеристики групп сравнения
Main characteristics of comparison groups

Характеристики/Characteristics	Группы/Groups		Значимость различий/ Significance of differences
	Группа 1/Group 1 (n=311, 65,2 %)	Группа 2/Group 2 (n=166, 34,8 %)	
Пол/Gender			
Мужской/ Male	202 (42,3 %)	104 (21,8 %)	$\chi^2=0,249^*$ p=0,618
Женский/ Female	109 (22,9 %)	62 (13 %)	
Возраст, лет/Age, years			
Среднее значение \pm SD (стандартное отклонение)/ Mean \pm SD (standard deviation)	63,6 \pm 9,3	64,5 \pm 8,6	U=2425** p=0,276
Медиана [межквартильный размах]/ Median [interquartile range]	65 [59–69]	66 [60–70]	
Локализация/Location			
Кардия/Cardia	45 (9,4 %)	28 (5,9 %)	$\chi^2=9,39^{***}$ p=0,095
Тело/Body	116 (24,3 %)	57 (11,9 %)	
Преддверие/Antrum	110 (23,1 %)	45 (9,4 %)	
Привратник/Pylorus	21 (4,4 %)	18 (3,8 %)	
Тотальное поражение/Total cancer	16 (3,3 %)	17 (3,6 %)	
Рак культи желудка/Gastric stump cancer	3 (0,6 %)	1 (0,2 %)	
Клиническая стадия до начала лечения (сTNM8)/Clinical stage before treatment (сTNM8)			
I	73 (15,3 %)	40 (8,4 %)	$\chi^2=0,03^{***}$ p=0,999
IIA	51 (10,7 %)	78 (16,4 %)	
IIIB	67 (14 %)	102 (21,4 %)	
III	120 (25,2 %)	184 (38,6 %)	
Гистологический тип/Histological type			
Аденокарцинома кишечного типа по Lauren/ Lauren's intestinal type adenocarcinoma	107 (22,4 %)	52 (10,9 %)	$\chi^2=5,71^{***}$ p=0,222
Аденокарцинома диффузного типа по Lauren/ Lauren's diffuse type adenocarcinoma	149 (31,2 %)	73 (15,3 %)	
Аденокарцинома с перстневидными клетками/ Adenocarcinoma with signet ring cells	12 (2,5 %)	8 (1,7 %)	
Перстневидноклеточный рак/Signet ring cell cancer	39 (8,2 %)	26 (5,5 %)	
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	4 (0,8 %)	7 (1,5 %)	

Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона; ** – U-критерий Манна–Уитни; *** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини–Хохберг для множественных сравнений.

Note: * – χ^2 -Pearson's test; ** – U-Mann-Whitney's test; *** – χ^2 -Pearson's test with Benjamini-Hochberg's correction for multiple comparisons

Таблица 2/Table 2

Хирургический доступ и объем вмешательств в группах сравнения
Surgical approach and extent of surgery in comparison groups

Операции/Surgery	Группы/Groups		Значимость различий / Significance of differences
	Группа 1/Group 1 (n=311, 65,2 %)	Группа 2/Group 2 (n=166, 34,8 %)	
Лапаротомная субтотальная дистальная резекция желудка/ Open subtotal distal gastrectomy	147 (47,3 %)	66 (39,8 %)	$\chi^2=12,6^*$ 0,082
Лапаротомная гастрэктомия/Open total gastrectomy	79 (16,6 %)	57 (11,9 %)	
Открытая трансторакальная гастрэктомия/ Open transthoracic gastrectomy	16 (3,3 %)	12 (2,5 %)	
Лапаротомная субтотальная проксимальная резекция желудка/ Open subtotal proximal gastrectomy	15 (3,1 %)	13 (2,7 %)	
Операция Гэрлока/Garlock's surgery	15 (3,1 %)	4 (0,8 %)	
Лапароскопическая субтотальная дистальная резекция желудка/Laparoscopic distal gastrectomy	35 (7,3 %)	13 (2,7 %)	
Экстирпация культи желудка/Gastric stump extirpation	3 (0,8 %)	1 (0,2 %)	
Лапароскопическая гастрэктомия/Laparoscopic total gastrectomy	1 (0,2 %)	0	

Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини–Хохберг для множественных сравнений.

Note: * – χ^2 -Pearson's test with Benjamini-Hochberg's correction for multiple comparisons.

Послеоперационные осложнения и летальность в сравниваемых группах
Postoperative morbidity and mortality in compared groups

Параметры/Parameters	Группы/Groups		Значимость различий/ Significance of differences
	Группа 1/ Group 1 (n=311, 65,2 %)	Группа 2/ Group 2 (n=166, 34,8 %)	
Послеоперационный койко-день/Postoperative stay			
Среднее значение ± SD (стандартное отклонение)/ Mean ± SD (standard deviation)	13,9 ± 4,6	17,6 ± 10,6	*U=1243
Медиана [межквартильный размах]/ Median [interquartile range]	13 [11–15]	14 [12–20]	p<0,001
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications			
Нет/ No	293 (61,4 %)	112 (23,5 %)	χ ² =60,4**
Да/ Yes	18 (3,8 %)	54 (11,3 %)	p<0,001
Послеоперационные осложнения по шкале Clavien–Dindo/Postoperative complications by Clavien–Dindo scale			
Нет или осложнения Clavien–Dindo I–II/ No or complications according to Clavien–Dindo I–II	301 (63,1 %)	119 (24,9 %)	χ ² =64,8**
Осложнения Clavien–Dindo III–V/ Clavien–Dindo III–V complications	10 (2,1 %)	47 (9,9 %)	p<0,001
I степень/Grade I			
Нагноение раны/Wound infection	3 (0,6 %)	5 (1 %)	p>0,05***
II степень/Grade II			
Пневмония/Pneumonia	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	p>0,05***
Экссудативный плеврит/Pleural effusion	5 (1 %)	1 (0,2 %)	p>0,05***
IIIА степень/Grade IIIА			
Несостоятельность культи ДПК/Insufficiency of duodenal stump	0	8 (1,7 %)	p>0,05***
Мочевой затек/Urinal congestion,	0	1 (0,2 %)	p>0,05***
IIIВ степень/Grade IIIВ			
Несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза/ Esophagoenterostomy insufficiency	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)	p>0,05***
Несостоятельность швов культи желудка/ Gastric stump sutures insufficiency	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	p>0,05***
Несостоятельность эзофагогастроанастомоза/ Esophagogastrostomy insufficiency	0	3 (0,6 %)	p>0,05***
Несостоятельность гастроэнтероанастомоза/ Gastroenterostomy insufficiency	0	1 (0,2 %)	p>0,05***
Острая кишечная непроходимость/Acute intestinal obstruction	2 (0,4 %)	3 (0,6 %)	p>0,05***
Разрыв селезенки/Splenic rupture	1 (0,2 %)	0	p>0,05***
Абсцесс брюшной полости/Intraabdominal abscess	0	3 (0,6 %)	p>0,05***
IV степень/Grade IV			
Желудочно-кишечное кровотечение/Gastrointestinal bleeding	1 (0,2 %)	6 (1,3 %)	p>0,05***
Панкреонекроз/Pancreatic necrosis	2 (0,4 %)	3 (0,6 %)	p>0,05***
Инфаркт миокарда/Myocardial infarction	0	1 (0,2 %)	p>0,05***
Инсульт/Stroke	0	1 (0,2 %)	p>0,05***
Тромбоэмболия легочной артерии/Lung emboly	0	3 (0,6 %)	p>0,05***
Синдром ДВС/Disseminated intravascular coagulation	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	p>0,05***
V степень/Grade V			
Несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза/ Esophagoenterostomy insufficiency	1 (0,2 %)	6 (1,3 %)	p>0,05***
Инфаркт миокарда/Myocardial infarction	0	1 (0,2 %)	p>0,05***
Синдром ДВС/Disseminated intravascular coagulation	0	2 (0,4 %)	p>0,05***
Послеоперационная летальность/Postoperative mortality			
Живы/Live	310 (65 %)	157 (32,9 %)	p<0,001***
Умерли/Dead	1 (0,2 %)	9 (1,9 %)	

Примечание: * – U-критерий Манна–Уитни; ** – критерий χ² Пирсона; *** – точный критерий Фишера.

Note: * – U-Mann-Whitney's test; ** – χ² Pearson's test; *** – Fisher's exact test.

вмешательства с резекцией соседних органов проведены в 78 (16,4 %) случаях.

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2019 и Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версии 26. Оценку распределения непрерывных данных проводили с применением теста Колмогорова–Смирнова. Мерой центральной тенденции служили медиана (Me) 25-й и 75-й квартили (Q1 – Q3), среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для характеристики номинальных данных использовали абсолютные значения и процентные доли. При анализе различий групп по количественному признаку применяли тест Манна–Уитни. Для сравнения групп по номинальным бинарным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для сравнения групп по номинальным мультиномиальным признакам применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини–Хохберга для множественных сравнений на post-hoc этапе. Прогнозирование проводилось с применением бинарной логистической регрессии. Для отбора статистически значимых предикторов и построения многофакторных моделей применяли обратный метод Вальда. Оценку чувствительности, специфичности и диагностической эффективности проводили с применением ROC-анализа. Для сравнения ROC-кривых предиктивных моделей использовали тест ДеЛонг.

Результаты

В целом послеоперационная летальность составила 2,1 % (10/477), частота послеоперационных осложнений – 15,1 % (72/477). Среди всех осложнений III–V степень отмечена в 11,9 % (57/477). При этом различия между пациентами основной и контрольной групп по всем послеоперационным показателям носили значимый характер (табл. 3). В структуре послеоперационных осложнений у пациентов с более высоким уровнем коморбидности преобладали несостоятельность эзофагоэнтероана-

стомоза – 2,9 % (14/477), несостоятельность культи ДПК – 1,7 % (8/477), пневмония – 1,3 % (6/477), желудочно-кишечное кровотечение – 1,3 % (6/477) и нагноение раны – 1 % (5/477).

Выявленные различия между группами пациентов с низким и высоким уровнем АССІ указывают на то, что коморбидность является важным фактором, влияющим на прогноз. Для оценки количественной меры вклада этого фактора и установления взаимосвязанных с ним других предикторов был проведен прогностический анализ. В качестве прогнозируемого бинарного исхода выбрано развитие осложнений III–V степени по классификации Clavien–Dindo (CD).

В ходе однофакторного анализа установлено, что значимыми предикторами возникновения осложнений III–V степени по CD являются возраст пациента, наличие осложнений опухоли до операции, продолжительность вмешательства, АССІ, хирургический доступ и мультивисцеральная резекция. При многофакторном анализе, учитывающем взаимное влияние предикторов, значимым влиянием на развитие осложнений III–V степени обладали АССІ, хирургический доступ и мультивисцеральная резекция (рис. 1).

Диагностическая значимость предиктивной модели, учитывающей коморбидность, по сравнению с моделью без учета данного предиктора была оценена с помощью метода анализа кривых ошибок (ROC-кривых), представленных на рис. 2. Для модели, учитывающей фактор коморбидности больного, установлены более высокая чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность, чем для модели без учета формализованной оценки сопутствующей патологии. Сравнительные характеристики моделей приведены в табл. 4. Учет коморбидного статуса пациента позволяет значимо увеличить чувствительность прогноза с 61,4 до 71,9 %, специфичность – с 91,7 до 99,8 % и диагностическую эффективность – с 88,1 до 96,4 %. Различия между прогностическими моделями были значимы согласно тесту ДеЛонг.

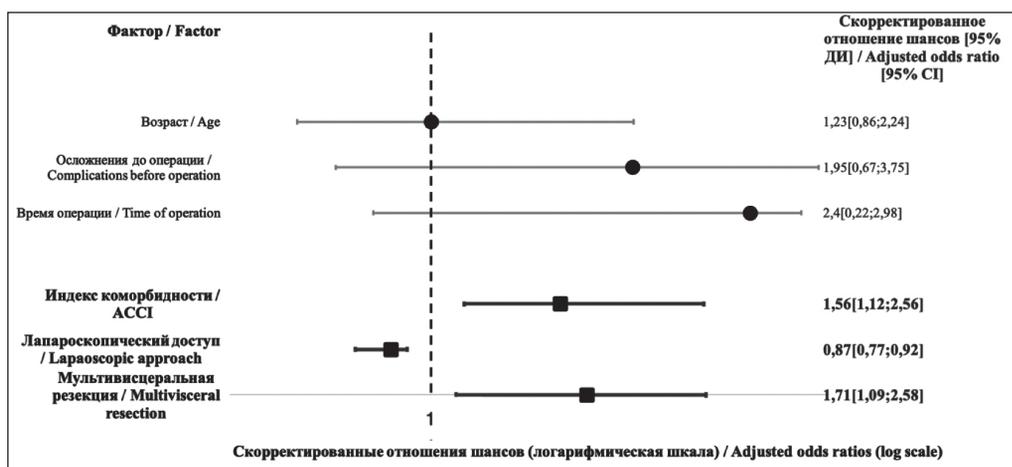


Рис. 1. Факторы развития послеоперационных осложнений III–V степени по градации Clavien–Dindo
Fig. 1. Factors in the development of postoperative grade Clavien–Dindo Grade III–V complications

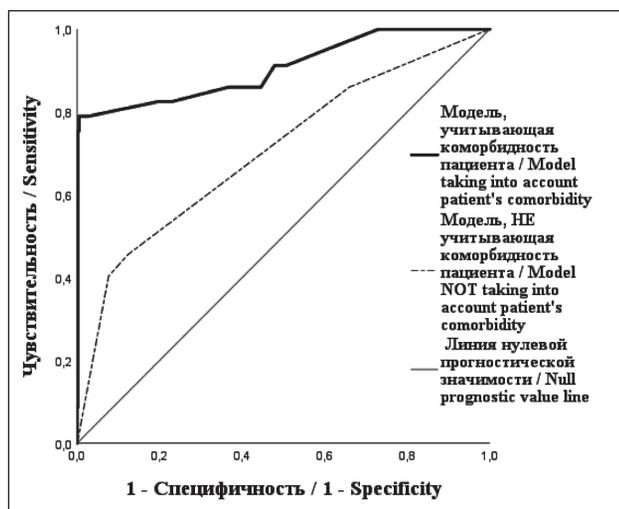


Рис. 2. Сравнительный анализ ROC-кривых вероятности развития послеоперационных осложнений III–V степени по Clavien–Dindo

Fig. 2. Comparative analysis of the ROC-curves of likelihood of postoperative complications of Clavien–Dindo Grade III–V

Корректность разработанной прогностической модели подтверждена с помощью подгруппового анализа. При индексе АССИ более 4 баллов послеоперационные осложнения III–V степени отмечены в 47/166 (28,3 %) случаях, при значении АССИ 4 и менее – в 10/311 (3,2 %) ($\chi^2=64,8, p<0,001$). Мультивисцеральная резекция сопровождалась ростом послеоперационных осложнений с 31/399 (7,8 %) до 26/78 (33,3 %) ($\chi^2=40,5, p<0,001$). Выполнение операции лапароскопическим доступом уменьшало вероятность осложнений III–V степени Clavien–Dindo с 56/428 (13 %) до 1/49 (2 %) (χ^2 с поправкой Йейтса=4,1, $p=0,043$).

Обсуждение

Доля пациентов со злокачественными опухолями желудка и коморбидными заболеваниями

растет [14]. Системы прогнозирования результатов хирургического лечения рака желудка неоднократно являлись предметом научного поиска, однако универсальная шкала прогнозирования до сих пор не разработана [9]. Сопутствующая патология влияет на скрининг, тактику лечения и прогноз РЖ [15, 16]. Ю.Д. Удалов и соавт. [17] на основании изучения выборки из 958 пациентов с онкологическими заболеваниями, 232 из которых страдали РЖ, установили, что у соматически отягощенных больных наблюдается большая частота послеоперационных осложнений. Сопутствующие заболевания ухудшают прогноз лечения пациентов со злокачественными опухолями, увеличивают продолжительность лечения и затраты на него.

Одной из наиболее распространенных шкал формализованной оценки выраженности сопутствующей патологии пациента является модифицированная шкала Чарльсон – АССИ. Роль АССИ в оценке непосредственных и отдаленных результатов лечения рака желудка изучена в ряде работ. Y. Maezawa et al. [6] установили, что АССИ является независимым фактором возникновения послеоперационных осложнений и ухудшения общей выживаемости в отдаленном периоде. J.X. Lin et al. [18] на основании анализа результатов хирургического лечения 1 476 пациентов с РЖ выявили, что АССИ является независимым фактором повышенного риска послеоперационных осложнений. При этом к группе «низкого» риска отнесены пациенты с индексом коморбидности 0–2, а к группе «высокого» риска – больные с индексом коморбидности 3 и выше.

Точка cut-off, т. е. граничное значение, отделяющее «низкий» уровень коморбидности от «высокого», остается дискуссионной [6, 15]. В нашем исследовании выбор граничного значения обусловлен литературными данными и результатами собственного ROC-анализа, подтверждающего

Таблица 4/Table 4

**Сравнение моделей прогнозирования осложнений III–V степени по Clavien–Dindo
Comparison of Clavien–Dindo III–V grade complication prediction models**

№	Параметры сравнения/ Parameters of comparison	Модель без коморбидности/ Model without the comorbidity	Модель с коморбидностью/ Model with the comorbidity
1	Чувствительность/Sensitivity	61,4 %	71,9 %
2	Специфичность/Specificity	91,7 %	99,8 %
3	Диагностическая эффективность/ Diagnostic efficiency	88,1 %	96,4 %
4	Площадь под кривой/Area under curve	0,865	0,921
5	Значение p/p-value	<0,001	<0,001
6	Стандартная ошибка/Standard error	0,013	0,01
7	95 % доверительный интервал/ 95 % Confidence Interval	0,936–0,986	0,960–0,998
8	Коэффициент детерминации R ² / Coefficient of determination R ²	72,7 %	81,3 %
9	Значимость различий (тест ДеЛонг)/ Significance if difference (DeLong’s test)	p=0,011	

существенное ухудшение прогноза у пациентов с уровнем коморбидности выше 4 баллов АССИ. Выбор этого граничного значения при стратификации пациентов на две группы дал возможность выделить и включить в прогностическую концепцию формализованную оценку фактора коморбидности, вносящего весомый вклад в развитие послеоперационных осложнений. Установленные нами предиктивные закономерности нуждаются в

дальнейшей валидации в крупных проспективных исследованиях.

Заключение

Учет коморбидного статуса с применением оценки АССИ позволяет увеличить диагностическую эффективность прогнозирования развития послеоперационных осложнений у пациентов со злокачественными опухолями желудка.

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. Павлов П.В., Тимофеева К.О., Черных М.А., Данилин В.Н. Безопасность и преимущества раннего перорального питания в рамках программы fast-track среди пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(2): 81–7. [Pavlov R.V., Timofeeva K.O., Chernykh M.A., Danilin V.N. Safety and benefits of early oral nutrition as part of the fast-track program among patients who have undergone gastrectomy for stomach cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(2): 81–7. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-81-87.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 239 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
4. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В. Клинические рекомендации «Рак желудка». 2020. 95 с. [Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N., Tryakin A.A., Gamaunov S.V. Clinical guidelines «Gastric cancer». 2020. 95 p. (in Russian)].
5. Израйлов Р.Е., Поморцев Б.А., Хатъков И.Е., Карачун А.М., Пелитас Ю.В., Сапронов П.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Колобаев И.В., Каннер Д.Ю., Кононец П.В., Кащенко В.А., Васюкова Е., Глузман М., Ландо М.Н., Шинкарев С.А., Брикин В.Н., Жевелюк А.Г., Попов А.Ю., Журавлев П.А., Попов А.Ю., Петровский А.Н., Бойдо С.В., Голуб Д.А., Неймарк А.Е., Данилов И.Н., Маслев В.В. Проспективное многоцентровое исследование по оценке эффективности лапароскопических гастрэктоми у больных с местно-распространенными формами рака желудка. *Эндоскопическая хирургия.* 2019; 25(5): 10–7. [Izrailov R.E., Pomortsev B.A., Khaikov I.E., Karachun A.M., Pelipas Yu.V., Sapronov P.A., Ryabov A.B., Khotmyakov V.M., Kolobaev I.V., Kanner D.Yu., Kononec P.V., Kashchenko V.A., Vasyukova E., Gluzman M., Lando M.N., Shinkarev S.A., Brikin V.N., Zheveliyuk A.G., Popov A.Yu., Zhuravlev P.A., Popov A.Yu., Petrovsky A.N., Boydo S.V., Golub D.A., Neymark A.E., Danilov I.N., Maslev V.V. Effectiveness of laparoscopic gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer: a prospective, multicenter study. *Endoscopic surgery.* 2019; 25(5): 10–7. (in Russian)]. doi: 10.17116/endoskop20192505110.
6. Maewaza Y., Aoyama T., Kano K., Tamagawa H., Numata M., Hara K., Murakawa M., Yamada T., Ogata T., Oshima T., Yukawa N., Yoshikawa T., Masuda M., Rino Y. Impact of the Age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- And long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer. *J Cancer.* 2019; 10(22): 5527–35. doi: 10.7150/jca.35465.
7. Аллахвердян А.С., Анипченко А.Н., Анипченко Н.Н., Тульских Д.А. Непосредственные результаты лапароскопических резекций желудка и гастрэктоми при раке. *Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики.* 2021; (7): 153–6. [Allakhverdyan A.S., Anipchenko A.N., Anipchenko N.N., Tul'skikh D.A. Immediate results of laparoscopic partial and total gastrectomies in cancer. *Modern Science: Current Problems of Theory and Practice.* 2021; (7): 153–6. (in Russian)]. doi: 10.37882/2223–2966.2021.07.03.
8. Ахметзянов Ф.Ш., Калугуд Х.А., Ахметзянова Ф.Ф. Результаты хирургических вмешательств при раке проксимального отдела желудка без перехода на пищевод. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(4): 84–90. [Akhmetzyanov F.Sh., Kaulgud H.A., Akhmetzyanova F.F. Surgical outcomes in patients with proximal gastric cancer without esophageal invasion. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(4): 84–90. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021- 20-4-84-90.
9. Wang S., Xu L., Wang Q., Li J., Bai B., Li Z., Wu X., Yu P., Li X., Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(1): 1–10. doi:10.1186/S12957-019-1593-9.
10. Chen G., Wang J., Chen K., Kang M., Zhang H., Jin X., Lin L., Chen J. Relationship between postoperative complications and the prognosis of gastric carcinoma patients who underwent surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Control.* 2021; 28: 1–12. doi: 10.1177/10732748211011955.
11. Xu Y., Wang Y., Xi C., Ye N., Xu X. Is it safe to perform gastrectomy in gastric cancer patients aged 80 or older? *Medicine.* 2019; 98(24): 10–6. doi: 10.1097/MD.00000000000016092.
12. Mita K., Ito H., Katsube T., Tsuboi A., Yamazaki N., Asakawa H., Hayashi T., Fujino K. Prognostic factors affecting survival after multivisceral resection in patients with clinical T4b gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(12): 1993–9. doi: 10.1007/S11605-017-3559-Y.
13. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
14. Стилиди И.С., Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., Байчурин Р.К., Вашихмадзе Л.А., Калинин А.Е., Салимова А.А. Симультанное аортокоронарное шунтирование и гастрэктоми у больного раком желудка и ишемической болезнью сердца. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.* 2021; 9(1): 81–3. [Stilidi I.S., Merzlyakov V.Yu., Skopin A.I., Baychurin R.K., Vashakmadze L.A., Kalinin O.Ye., Salimova A.A. Simultaneous coronary artery bypass and total gastrectomy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021; 9(1): 81–3. (in Russian)]. doi: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-81-83.
15. Tian Y., Jian Z., Xu B., Liu H. Age-adjusted Charlson comorbidity index score as predictor of survival of patients with digestive system cancer who have undergone surgical resection. *Oncotarget.* 2017; 8(45): 79453–61. doi: 10.18632/oncotarget.18401.
16. Комаров Р.Н., Новиков С.С., Осминин С.В., Билялов И.Р., Рябов К.Ю., Заваруев А.В., Базиянц Л.Р., Астаева М.О. Хирургия рака желудка у пациентов с конкурирующей ишемической болезнью сердца (клинические случаи). *Российский онкологический журнал.* 2021; 26(6): 213–24. [Komarov R.N., Novikov S.S., Osminin S.V., Bilyalov I.R., Ryabov K.Y., Zavaruev A.V., Baziyants L.R., Astaeva M.O. Surgery for gastric cancer in patients with coronary heart disease (clinical cases). *Russian Journal of Oncology.* 2021; 26(6): 213–24. (in Russian)]. doi: 10.17816/onco111771.
17. Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Бахарев С.А. Прогнозирование и минимизация рисков фатальных исходов планового хирургического лечения онкологических больных с коморбидной соматической патологией. *Медицина экстремальных состояний.* 2018; 20(2): 136–45. [Udalov Yu.D., Gordienko A.V., Samoilov A.S., Bakharev S.A. Forecasting and risks minimization of fatal adverse outcomes of elective surgical treatment of oncological patients with comorbid somatic pathology. *Medicine of Extreme Situations.* 2018; 20(2): 136–45. (in Russian)].
18. Lin J.X., Huang Y.Q., Xie J.W., Wang J., Lu J., Chen Q.Y., Cao L., Lin M., Tu R.H., Huang Z.N., Lin J.L., Li P., Huang C.M., Zheng C.H. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) is a significant factor for predicting survival after radical gastrectomy in patients with gastric cancer. *BMC Surg.* 2019; 19(1): 53. doi: 10.1186/s12893-019-0513-9.

Поступила/Received 23.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 09.08.2023

Принята к публикации/Accepted 16.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суворов Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com. SPIN-код: 6878-2032. Author ID (Scopus): 57220123738. Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Панин Станислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 8303-5413. Author ID (Scopus): 57198338379. ORCID: 0000-0003-4086-2054.

Коваленко Надежда Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 1586-4656. Author ID (Scopus): 56415995100. Researcher ID (WOS): ACR-6280-2022. ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Жаворонкова Виктория Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 4354-1836. Author ID (Scopus): 57224093211. ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Постолов Михаил Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 2313-6106. Author ID (Scopus): 57205160032. ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Толстомятов Станислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 1384-9846. Author ID (Scopus): 57220115630. ORCID: 0000-0001-6211-6875.

Панина Анна Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой, функциональной, лабораторной диагностики ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 9433-8565. ORCID: 0000-0003-2750-8579.

Сулейманов Шабан Рамазанович, студент 4-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0000-0003-3664-5401.

Везиров Эльдар Шамильевич, студент 4-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0000-0003-3749-6401.

Пешкурова Ирина Алексеевна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0000-0001-8454-2963

ВКЛАД АВТОРОВ

Суворов Владимир Александрович: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, написание статьи.

Панин Станислав Игоревич: коррекция и утверждение итогового варианта статьи.

Коваленко Надежда Витальевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жаворонкова Виктория Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Постолов Михаил Петрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Толстомятов Станислав Евгеньевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Панина Анна Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сулейманов Шабан Рамазанович: сбор информации.

Везиров Эльдар Шамильевич: сбор информации.

Пешкурова Ирина Алексеевна: сбор информации.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Suvorov, MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). E-mail: oncologist.suvorov@gmail.com. Author ID (Scopus): 57220123738. Researcher ID (WOS): HJY-4463-2023. ORCID: 0000-0002-9114-6683.

Stanislav I. Panin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of the General Surgery, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57198338379. ORCID: 0000-0003-4086-2054.

Nadezhda V. Kovalenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation of the Continued Medical and Pharmaceutical Education Institute, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 56415995100. Researcher ID (WOS): ACR-6280-2022. ORCID: 0000-0002-0759-0889.

Victoriya V. Zhavoronkova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57224093211. ORCID: 0000-0002-3403-7931.

Mikhail P. Postolov, MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57205160032. ORCID: 0000-0001-9953-7286.

Stanislav E. Tolstopyatov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57220115630. ORCID: 0000-0001-6211-6875.

Anna A. Panina, MD, DSc, Associate Professor of the Department of Radiation, Functional, Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0003-2750-8579.

Shaban R. Suleymanov, 4th year student of the Faculty of General Medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0003-3664-5401.

Eldar Sh. Vezirov, 4th year student of the Faculty of General Medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0003-3749-6401.

Irina A. Peshkurova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0001-8454-2963.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir A. Suvorov: study design and conception, data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting a manuscript.

Stanislav I. Panin: correction and final approval of the version of the manuscript.

Nadezhda V. Kovalenko: critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Victoriya V. Zhavoronkova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail P. Postolov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Stanislav E. Tolstopyatov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna A. Panina: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Shaban R. Suleymanov: data collection.

Eldar Sh. Vezirov: data collection.

Irina A. Peshkurova: data collection.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Мурзо В.В., Гордеев С.С., Мышляков В.С., Мамедли З.З. Сравнительная эффективность химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке прямой кишки и анального канала: исследование с псевдорандомизацией. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 14–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-14-21
For citation: Murzo V.V., Gordeev S.S., Myshlyakov V.S., Mamedli Z.Z. Chemoradiotherapy efficacy in squamous cell rectal cancer: a propensity score matched analysis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 14–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-14-21

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА: ИССЛЕДОВАНИЕ С ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИЕЙ

В.В. Мурзо^{1,2}, С.С. Гордеев^{1,3}, В.С. Мышляков¹, З.З. Мамедли¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
E-mail: murzo2012@yandex.ru¹
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2²
ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия³
Россия, 62502, г. Тюмень, ул. Одесская, 54³

Аннотация

Введение. Спорадические случаи регистрации плоскоклеточного рака прямой кишки (пРПК) не позволяют охарактеризовать агрессивность этой опухоли и ее ответ на химиолучевую терапию по сравнению с более распространенными плоскоклеточными образованиями, в частности плоскоклеточным раком анального канала (пРАК). **Цель исследования** – сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов проведения химиолучевой терапии у пациентов с пРПК и пРАК. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включили пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком прямой кишки (пРПК) и плоскоклеточным раком анального канала (пРАК), получавших сходную химиолучевую терапию, и сопоставили их в соотношении 1:1 с применением псевдорандомизации (определение коэффициента склонности с последующим подбором пар) с использованием пакета MatchIt для R. Сопоставляемыми факторами были: пол, возраст, степень дифференцировки опухоли, размер первичного опухолевого узла, метастазы в тазовые лимфоузлы (N). Сравнение динамики ответа опухоли на лечение проводилось путем анализа выживаемости (ОВ и БРВ) методом Каплана–Майера с последующей верификацией по методу Log-Rank, частоты полного ответа через 6 мес. **Результаты.** Всего было оценено 15 подобранных пар пациентов (совпадение 1:1, n=30). Пациенты обеих групп имели достоверно схожие показатели по полу, возрасту, степени дифференцировки, исходному размеру первичной опухоли, отличаясь лишь по гистологическому подтипу опухоли. В группе пРАК 60 % пациентов имели метастазы в тазовые лимфоузлы, в группе пРПК – 46,67 % (p=1). Медиана наблюдения составила 44 мес. Трехлетняя ОВ у пациентов с пРАК составила 80 %, у пациентов группы пРПК – 78,8 % (p=0,567); 3-летняя БРВ в группе пРАК составила 66,7 %, в группе пРПК – 34,7 % (p=0,406). Частота полного клинического ответа на химиолучевую терапию через 6 мес составила 86,7 % для группы пациентов с пРАК и 46,7 % для группы пациентов с пРПК (p=0,05). Органосохраняющее лечение проведено 93,3 % пациентов с пРАК и 73,3 % пациентов с пРПК (p=0,33). **Выводы.** Общая и безрецидивная выживаемость не были достоверно снижены у пациентов с пРПК относительно пациентов с пРАК. Это указывает на схожие течение и прогноз этих заболеваний, однако для пРПК характерна достоверно более низкая частота полных клинических ответов на проводимое лечение.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак прямой кишки, плоскоклеточный рак анального канала, радикальная химиолучевая терапия, псевдорандомизация, сравнительная эффективность химиотерапии, ретроспективное исследование.

CHEMORADIO THERAPY EFFICACY IN SQUAMOUS CELL RECTAL CANCER: A PROPENSITY SCORE MATCHED ANALYSIS

V.V. Murzo^{1,2}, S.S. Gordeev^{1,3}, V.S. Myshlyakov¹, Z.Z. Mamedli¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: murzo2012@yandex.ru¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia²

8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia³

54, Odesskaya St., 62502, Tyumen, Russia³

Abstract

Introduction. Sporadic cases of squamous cell carcinoma of the rectum (rSCC) do not allow a comparative characterization of tumor aggressiveness and its response to chemoradiotherapy in relation to more common squamous cell entities, in particular, anal squamous cell carcinoma (aSCC). **Objective:** comparative evaluation of the short- and long-term results of chemoradiation therapy in patients with rSCC and aSCC. **Material and Methods.** In this retrospective study we included patients with nonmetastatic squamous cell carcinoma of the rectum (rSCC) and anal canal squamous cell carcinoma (aSCC) who received chemoradiotherapy and compared them in a 1:1 ratio using propensity-score matching. The dynamics of tumor response to treatment were compared by Kaplan-Meier survival analysis (OS and RFS) followed by Log-Rank verification, rate of complete response after 6 months. **Results.** A total of 15 pairs of matched patients were evaluated. Patients in both groups had reliably similar sex, age, histological grade, initial primary tumor size, differing only in tumor histological subtype. In the aSCC group, 60 % of patients had metastases to pelvic lymph nodes, while in the rSCC group metastases had 46.67 % ($p=1$). The median follow-up was 44 months. The 3-year OS in the aSCC group of patients was 76.9 %, and 71.4 % in the rSCC group ($p=0.567$). The 3-year DFS in the aSCC group was 66.7 %, and in the rSCC group 34.7 % ($p=0.406$). The rate of achieving complete clinical response to CRT after 6 months was 86.7 % for the aSCC group and only 46.7 % for the rSCC group ($p=0.05$). Organ-saving treatment was achieved in 93.3 % of aSCC patients and 73.3 % of rSCC patients ($p=0.33$). **Conclusion.** Overall and recurrence-free survival rates were not significantly decreased for rSCC patients relative to aSCC patients. This indicates a similar course and prognosis in the two diseases, but rSCC is characterized by a significantly lower rate of complete response to treatment.

Key words: rectal squamous cell carcinoma, anal squamous cell carcinoma, definitive chemoradiotherapy, pseudorandomisation, comparative effectiveness of chemoradiotherapy, retrospective study.

Введение

Плоскоклеточный рак прямой кишки (пРПК) – редкое злокачественное новообразование (0,3 % всех случаев рака прямой кишки), не имеющее четко обозначенных факторов риска. Некоторые врачи стадируют это заболевание по TNM как рак анального канала, другие – как рак прямой кишки [1–3]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями принято лечить данное заболевание по аналогии с плоскоклеточным раком анального канала с помощью радикальной химиолучевой терапии (фторпиримидины и митомицин), что позволяет достичь более 80 % 5-летней общей выживаемости, в то время как при чисто хирургических методах лечения она составляла 48 % [4, 5]. Однако сравнительная эффективность химиолучевой терапии (ХЛТ) при пРПК и пРАК неизвестна. Достижение полного клинического ответа возможно и при аденокарциноме прямой кишки, однако такой эффект

встречается значительно реже, чем при пРАК, и не может исходно позиционироваться как основная цель лечения [6, 7].

В литературе мало данных о результатах применения ХЛТ у пациентов с пРПК и сравнении этих результатов с эффективностью при аналогичном лечении пРАК, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой темы [8–10]. В нашем исследовании мы оценили эффективность ХЛТ у пациентов с пРПК, а также определили, отличается ли при схожей методике лечения прогноз для пациентов с пРПК по сравнению с пациентами с пРАК – заболеванием, в отношении которого данное лечение является стандартом.

Цель исследования – сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов проведения химиолучевой терапии у пациентов с пРПК и пРАК.

Материал и методы

В исследовании использовалась база данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-Х С20 и МКБ-О 8490/3, 8490/3.1, 84903 – из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и многоцентрового реестра РОСКР за период с 2000 по 2020 г. Мы провели ретроспективный анализ историй болезней и включили в исследуемую группу пациентов со следующими характеристиками: гистологически подтвержденный пРПК, отсутствие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО), отсутствие отдаленных метастазов (М0), проведение химиолучевой терапии, стадия II–III. Из исследования исключали пациентов с аденокарциномой с плоскоклеточным компонентом.

Из проспективно поддерживаемой базы данных подобрана контрольная группа пациентов с плоскоклеточным раком анального канала (пРАК) методом псевдорандомизации 1:1 с целью минимизации систематических ошибок и обеспечения максимальной сопоставимости пациентов. Пациенты из исследуемой и контрольной групп были подобраны на основании многофакторного анализа с использованием логистической регрессии с включением в модель следующих параметров: пол, возраст, размеры опухоли, сТ, сN, гистологическая степень дифференцировки. Для сопоставления допускалась погрешность значений отношения рисков (ОР) в 3 %.

Стадирование проводили с использованием КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ малого таза. Всем пациентам проводили 3D-конформную ЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–52 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки, per os в дни ЛТ и митомицином 12 мг/м², внутривенно болюсно в первый день ЛТ. Хирургическое лечение проводили в соответствии с принципами тотальной мезоректумэктомии. Нижнюю брыжеечную артерию перевязывали на уровне отхождения от аорты или непосредственно ниже уровня отхождения левой ободочной артерии. В обеих группах мы оценивали частоту достижения полного ответа за 6 мес, трехлетнюю общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ).

Статистическая обработка осуществлялась в программе IBM SPSS Statistics 25. Псевдорандомизация производилась с помощью расчета коэффициента склонности на основании факторов риска ухудшения прогноза пациентов методом логистической регрессии, дальнейшего сопоставления пациентов по коэффициенту склонности в соотношении 1:1 с помощью пакета MatchIt в R-Studio. Уровень статистической значимости различий между категориальными переменными рассчитывали с помощью chi-square-test. Для оценки ОВ и БРВ был использован метод Каплана–Майера.

Различия в выживаемости оценивали методом log-rank-test. ОВ оценивали с момента постановки диагноза до наступления летального исхода. БРВ определяли как интервал времени между датой постановки диагноза и датой смерти или до прогрессирования заболевания.

Результаты

В архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и реестре РОСКР по сделанному запросу идентифицировали 253 медицинские записи, 190 из которых были исключены, поскольку опухоль была локализована в анальном канале, еще 13 были исключены, т.к. в архиве не были найдены истории болезни, в 26 случаях записи представляли собой пересмотр гистологического материала без лечения в клинике. Вначале в анализ планировалось включить 24 пациента, но 9 из них не получали химиолучевую терапию, которая являлась ключевым элементом исследования. За 2000–20 гг. в проспективно поддерживаемой базе данных пациентов клиники идентифицировано 173 записи пациентов с плоскоклеточным раком анального канала, получавших ХЛТ, из которых после псевдорандомизации было отсеяно 158 пациентов (рис. 1). Между пациентами из исследуемой и контрольной групп не было достоверных различий по основным характеристикам, которые могли повлиять на лечение и прогноз заболевания (таблица).

В контрольной группе через 6 мес после завершения ХЛТ полный клинический ответ отмечен у 13 (86,7 %) [sd=0,35] пациентов, тогда как в исследуемой группе полный клинический ответ наблюдался у 7 (46,7 %) [sd=0,52] пациентов (p=0,05).

Операции в связи с наличием остаточной опухоли были выполнены у 4 (26,7 %) пациентов в группе пРПК и у 1 (6,7 %) больного в группе пРАК (p=0,33). При этом 2 пациентам в группе пРПК выполнены сфинктеросохраняющие операции в объеме низкой чрезбрюшной резекции прямой кишки. У одного из них выявлен полный морфологический ответ на лечение. Оба пациента живы без признаков прогрессирования заболевания.

Медиана наблюдения составила 44 мес. За это время рецидивы развились у 4 (26,7 %) пациентов в исследуемой группе и у 5 (33,3 %) – в контрольной группе (p=1). Метастазы за это время появились у 4 (26,7 %) пациентов в исследуемой и у 3 (20 %) – в контрольной группе (p=1).

Трехлетняя ОВ составила 71,4 % (95 % ДИ 51,4–91,5 %) в группе пРПК и 76,9 % (95 % ДИ 60,8–93,1 %) в группе плоскоклеточного рака анального канала (p=0,567; рис. 2), а трехлетняя БРВ – 34,7 % (95 % ДИ 16,6–52,8 %) при пРПК и 66,7 % (50,9–82,5 %) при пРАК (p=0,406; рис. 3).

Обсуждение

Мы изучали ответ на ХЛТ у пациентов с пРПК и плоскоклеточным раком анального канала. Нам

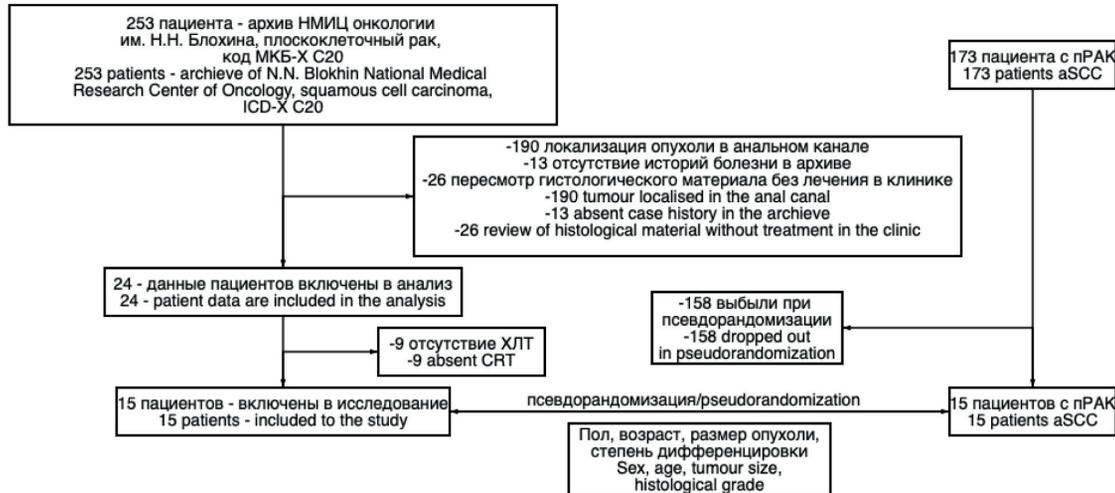


Рис. 1. Блок-схема отбора медицинских записей пациентов для исследования
 Fig. 1. Flowchart selection patients' medical records for the study

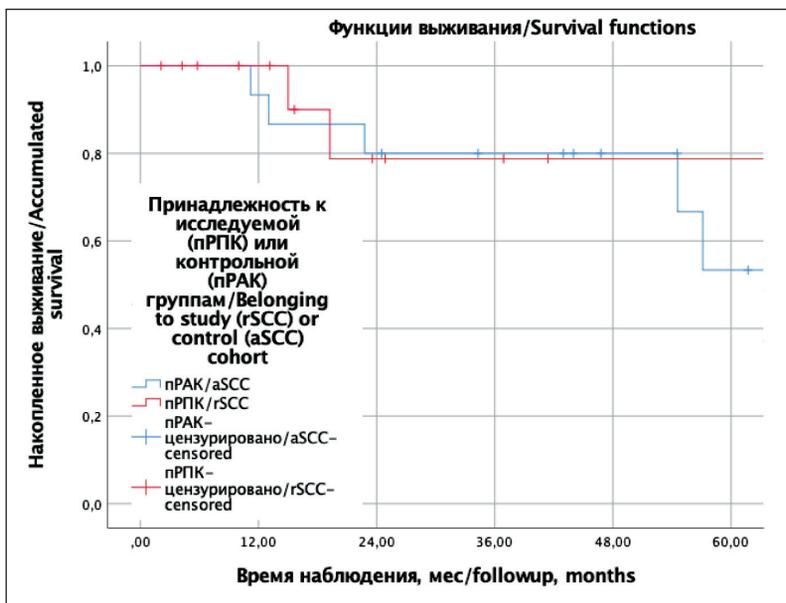


Рис. 2. Кривые общей выживаемости Каплана–Майера. Красной линией обозначена исследуемая группа (pPAK), синей – контрольная (pPAK)
 Fig. 2. Kaplan–Meier overall survival curves. The red line indicates the study group (rSCC), the blue line – the control group (aSCC)

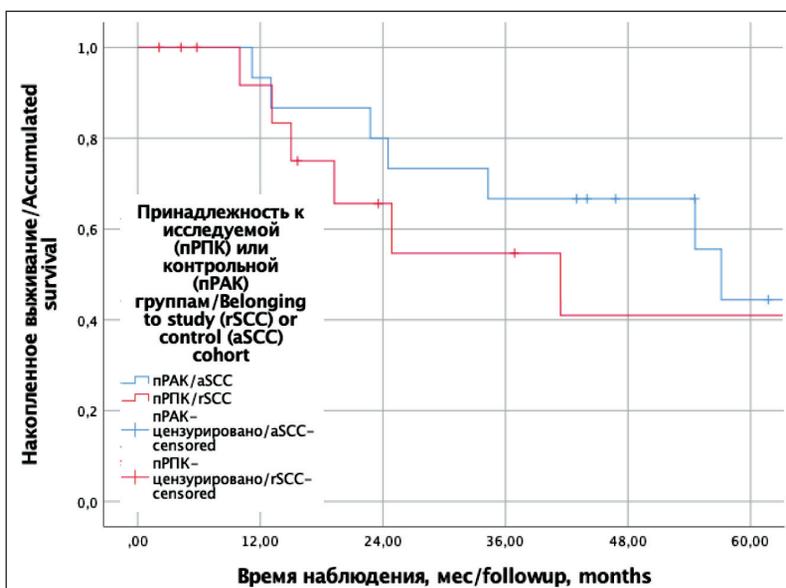


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана–Майера. Красной линией обозначена исследуемая группа (pPAK), синей – контрольная (pPAK)
 Fig. 3. Kaplan–Meier disease-free survival curves. The red line indicates the study group (rSCC) and the blue line indicates the control group (aSCC)

Сравнительная характеристика пациентов
Comparative characteristics of patients

Категория/Category	Исследуемая группа (пРПК)/ Study group (rSCC)	Контрольная группа (пРАК)/ Control group (aSCC)	p
Количество пациентов/Number of patients	15 (100 %)	15 (100 %)	1
Пол/Sex			
Женский/Female	14 (93,3 %)	14 (93,3 %)	1
Мужской/Male	1 (6,67 %)	1 (6,67 %)	
Возраст/Age			
<60 лет/age	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)	0,701
>60 лет/age	10 (66,7 %)	8 (53,3 %)	
Размеры опухоли			
0–5 см/cm	10 (66,7 %)	13 (86,7 %)	0,390
5–10 см/cm	5 (33,3 %)	2 (13,3 %)	
Стадия N/N stage			
cN0	8 (53,3 %)	6 (40 %)	0,715
cN+	7 (46,7 %)	9 (60 %)	
Степень дифференцировки/Histological grade			
Низкая/High grade	7 (46,7 %)	7 (46,7 %)	1
Умеренная/Moderate grade	8 (53,3 %)	8 (53,3 %)	

удалось получить значимые различия чувствительности пРПК и плоскоклеточного рака анального канала к ХЛТ ($p=0,05$): частота полного ответа через 6 мес в группе пациентов с пРПК составила 46,7 %, тогда как при пРАК – 86,7 %. Таким образом, мы с меньшей вероятностью можем ожидать полной регрессии пРПК после ХЛТ по сравнению с пРАК.

Отличные от наших данные относительно полного ответа были получены D. Musio et al. [11]: из 8 пациентов с пРПК после радикального курса ХЛТ у 75 % достигнут полный ответ на лечение, и только 1 пациенту потребовалось хирургическое лечение после ХЛТ. Для данного заболевания принято оценивать ответ через 182 дня, так же как и для пРАК [12]. Однако при сравнении выживаемости пациентов, получавших тримодальную (ХЛТ + хирургия) и химиолучевую терапию, S.W. Dutta et al. отслеживали ответ через более короткий промежуток времени (в среднем 67–73 дня после ХЛТ) и получили ожидаемо более низкое значение: 36 % (41/114 пациентов) имели полный ответ перед хирургическим вмешательством или дальнейшим наблюдением [10]. B. Id Said et al. считают, что пРПК следует лечить так же, как и пРАК, с применением радикальной ХЛТ как стандарта. В доказательство они приводят 100 % показатель полного клинического ответа на всех стадиях при отсутствии отдаленных метастазов и 5- и 10-летнюю общую выживаемость на уровне 82 % (95 % ДИ 66,1–100 %) [13]. В похожем по количеству пациентов в выборке исследовании, проведенном G. Loganadane et al., после ХЛТ частота клинического полного ответа составила 83 %. При среднем наблюдении более 85 мес общий показатель выживаемости за 5 лет составил 86 %

[14]. В исследовании J. Péron et al. с выборкой из 11 пациентов полный клинический ответ имели только 7 из них (~63,6 %), остальным в последующем было выполнено оперативное вмешательство [15]. Из приведенных примеров следует, что в различных выборках пациентов частота полного клинического ответа пРПК на лечение (оцененного по стандарту через 6 мес) колеблется в пределах от 46,7 % (в нашем исследовании) до 100 %, что, безусловно, связано с различными опциями лечения и неоднородностью выборок, однако может быть связано и с неоднородностью внутри самого заболевания.

В нашем исследовании 3-летняя ОВ при пРПК составила 71,4 %, при плоскоклеточном раке анального канала – 76,9 %, без значимых различий, что сравнительно ниже, чем в вышеупомянутых исследованиях. Сходные с нашими показатели выживаемости пациентов с пРПК получены S.W. Dutta et al. в ретроспективном исследовании: при плоскоклеточном раке прямой кишки с T1–сT3 и любой N 5-летняя ОВ составила 63,8 %. Также было выявлено, что 5-летняя ОВ не различается у пациентов, получавших тримодальную терапию (химиолучевая терапия в неoadъювантном режиме и хирургия) и химиолучевую терапию ($p=0,936$) [10]. Однако в анализе популяционного регистра из 1747 пациентов D.C. Steinemann et al. показано преимущество хирургического вмешательства: ОВ и БРВ были выше в группе, получавшей хирургическое лечение после ЛТ, по сравнению с группой, получавшей лучевую терапию (ОР 0,751, 95 % ДИ 0,566–0,997, $p=0,048$ и HR=0,679, 95 % ДИ 0,478–0,966, $p=0,031$) [16]. Но в данном исследовании к лучевой терапии не была добавлена химиотерапия,

что снижает ценность выводов. В систематическом обзоре G.R. Guerra et al. из 63 исследований, посвященных плоскоклеточному раку прямой кишки, пациенты, получившие ХЛТ, имели более высокую общую выживаемость (86 vs 46 %), а также более низкую частоту рецидивов и метастазов (25 и 10 % vs 30 и 13 %) по сравнению с пациентами, получившими хирургическое лечение [5]. В вышеупомянутом исследовании D.C. Steinemann et al. поднимают вопрос о том, могут ли пациенты с местнораспространенным заболеванием получить пользу от комбинированного лечения, однако эта польза не подтверждается другими исследованиями, включая недавний анализ SEER пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки, который включал больший объем выборки (3949 vs 1747 пациентов) и более поздние случаи (до 2017 г. vs 2013 г.) [17].

Революционным в оценке сходства пРПК и пРАК является исследование С. Astaras et al., вышедшее в 2023 г., в котором раскрывается молекулярно-генетическое сходство пРПК и пРАК, позволяющее абсолютно точно обобщить методики их лечения [18]. Так, показаны 100 % присутствие ВПЧ в опухоли, по аналогии с пРАК [19, 20], а также схожие мутации *PIK3CA*, *PTEN*, *ATM*, *TP53*. В частности, мутации в *PIK3CA*, *PTEN*, *ATM* являются мишенями таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы (альпелисиб) для *PIK3CA*, ингибиторы АКТ (капивасертиб) для *PTEN* и ингибиторы АТР (элимусертиб) для *ATM* [21–23]. Данные препараты со временем могут быть добавлены к ХЛТ или к другим методикам лечения как пРПК, так и пРАК.

Преимуществом нашего исследования является то, что оно является одним из немногих, в которых проводилась оценка отдаленных результатов лечения пациентов с пРПК в сравнении с большими плоскоклеточным раком анального канала. Нам удалось подобрать группу пациентов с похожей исходной клинической картиной заболевания,

различающихся только по гистологическому типу опухоли. Кроме того, у данных пациентов имелась практически абсолютная идентичность в схеме лечения, схожее процентное соотношение проведенных операций, что делает результаты более сопоставимыми.

Наша работа имеет некоторые недостатки. Несмотря на то, что встречаемость пРПК крайне низка, для объективной оценки все же недостаточно данных 15 пациентов с этой нозологией. Для того, чтобы получить больше информации о корреляции между ответом на ХЛТ и гистологическим подтипом опухоли, необходим анализ результатов большего числа пациентов. Ключом к изменению тактики лечения и получению большего числа полных ответов может стать полное геномное секвенирование пРПК с получением молекулярного ландшафта данной нозологии. Некоторые генетические мутации могут стать точками приложения ряда таргетных препаратов. Кроме того, стоит принять во внимание, что наше исследование содержит информацию за 20 лет наблюдения, и пациенты, получившие лечение в более поздние годы, могли иметь лучший прогноз в силу постоянного совершенствования медицинского оборудования и достижений в области лекарственной терапии.

Заключение

По итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям эффективности проведения ХЛТ у пациентов с пРПК. Несмотря на отсутствие значимых различий общей и безрецидивной выживаемости, в группе пРПК наблюдалось достоверно меньшее количество полных ответов на лечение. Полученные результаты в перспективе могут быть использованы при планировании тактики лечения пациентов с данным подтипом опухоли прямой кишки. Однако целесообразно дальнейшее накопление материала в рамках многоцентрового реестра для формирования более репрезентативной выборки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Astaras C., Bornand A., Koessler T. Squamous rectal carcinoma: a rare malignancy, literature review and management recommendations. *ESMO Open*. 2021; 6(4). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100180.
2. Sturgeon J.D., Crane C.H., Krishnan S., Minsky B.D., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A., Chang G.J., You Y.N., Eng C., Das P. Definitive Chemoradiation for Squamous Cell Carcinoma of the Rectum. *Am J Clin Oncol*. 2017; 40(2): 163–6. doi: 10.1097/COC.0000000000000126.
3. Malakhov N., Kim J.K., Adedoyin P., Albert A., Schreiber D., Lee A. Patterns of Care and Outcomes of Low-Lying Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Rectum. *J Gastrointest Cancer*. 2022; 53(1): 105–12. doi: 10.1007/s12029-020-00552-3.
4. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». М.: 2022. 78 с. [*Clinical Guidelines "Rectal Cancer"*]. М., 2022. 78 p. (in Russian)].
5. Guerra G.R., Kong C.H., Warriar S.K., Lynch A.C., Heriot A.G., Ngan S.Y. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8(3): 252–65. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.252.
6. Дудаев З.А., Худоев Д.Х., Мамедли З.З., Алиев В.А., Гордеев С.С., Мышляков В.С. Тактика («watch and wait») (активное динамическое наблюдение) в лечении больных раком прямой кишки с клиническим полным ответом. Тазовая хирургия и онкология. 2022; 12(1): 35–40. [Dudaev Z.A., Khudoerov D.K., Mamedli Z.Z., Aliev V.A., Gordeev S.S.,

Myshlyakov V.S. "Watch and wait" strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022; 12(1): 35–40. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40.

7. Дудаев З.А., Худоев Д.Х., Мамедли З.З., Алиев В.А., Гордеев С.С., Магаррамова З.Н. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. Тазовая хирургия и онкология. 2022; 12(1): 41–8. [Dudaev Z.A., Khudoerov D.K., Mamedli Z.Z., Aliev V.A., Gordeev S.S., Magarramova Z.N. Short-term and long-term treatment outcomes in patients with lower and middle rectal cancer with complete clinical and pathomorphological response after comprehensive treatment. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022; 12(1): 41–8. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48.
8. Dyson T., Draganov P.V. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(35): 4380–6. doi: 10.3748/wjg.15.4380.
9. Jeong B.G., Kim D.Y., Kim S.Y. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(123): 512–6. doi: 10.5754/hge11293.
10. Dutta S.W., Alonso C.E., Waddle M.R., Khandelwal S.R., Janowski E.M., Trifiletti D.M. Squamous cell carcinoma of the rectum: Practice

trends and patient survival. *Cancer Med.* 2018; 7(12): 6093–103. doi: 10.1002/cam4.1893.

11. Musio D., De Felice F., Manfredi S., Balducci M., Meldolesi E., Gravina G.L., Tombolini V., Valentini V. Squamous cell carcinoma of the rectum: The treatment paradigm. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(8): 1054–8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.239.

12. Glynn-Jones R., Sebag-Montefiore D., Meadows H.M., Cunningham D., Begum R., Adab F., Benstead K., Harte R.J., Stewart J., Beare S., Hackshaw A., Kadalayil L.; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 347–56. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30071-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017; 18(4). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(11).

13. Id Said B., Buchan D., Liu Z., Kim J., Hosni A., Brierley J.D., Chadi S., Grant R.C., Kalimuthu S., Liu Z.A., Lukovic J. Demographics, pattern of practice and clinical outcomes in rectal squamous cell carcinoma. *Colorectal Dis.* 2023; 25(4): 608–15. doi: 10.1111/codi.16417.

14. Loganadane G., Servagi-Vernat S., Schernberg A., Schlienger M., Touboul E., Bossot J.F., Huguet F. Chemoradiation in rectal squamous cell carcinoma: Bi-institutional case series. *Eur J Cancer.* 2016; 58: 83–9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.005.

15. Péron J., Bylicki O., Laude C., Martel-Lafay I., Carrie C., Racadot S. Nonoperative management of squamous-cell carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(1): 60–4. doi: 10.1097/DCR.0000000000000218.

16. Steinemann D.C., Müller P.C., Billeter A.T., Bruckner T., Ulrich A., Müller-Stich B.P. Surgery is essential in squamous cell cancer of the rectum. *Langenbecks Arch Surg.* 2017; 402(7): 1055–62. doi: 10.1007/s00423-017-1614-5.

17. Yang Y., Yu J., Hu J., Zhou C., Niu J., Ma H., Han J., Fan S., Liu Y., Zhao Y., Zhao L., Wang G. A systematic and comprehensive analysis of colorectal squamous cell carcinoma: Implication for diagnosis and treatment. *Cancer Med.* 2022; 11(12): 2492–502. doi: 10.1002/cam4.4616.

18. Astaras C., De Vito C., Chaskar P., Bornand A., Khanfir K., Sciarra A., Letovanec I., Corro C., Dietrich P.Y., Tsantoulis P., Koessler T. The first comprehensive genomic characterization of rectal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol.* 2023; 58(2): 125–34. doi: 10.1007/s00535-022-01937-w.

19. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G., Schwartz S.M., Shera K.A., Wurscher M.A., Carter J.J., Porter P.L., Galloway D.A., McDougall J.K. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004; 101(2): 270–80. doi: 10.1002/cncr.20365.

20. Alemayehu L., Saunier M., Alvarado-Cabrero I., Quirós B., Salmeron J., Shin H.R., Pirog E.C., Guimera N., Hernandez-Suarez G., Felix A., Clavero O., Lloveras B., Kasamatsu E., Goodman M.T., Hernandez B.Y., Laco J., Tinoco L., Geraets D.T., Lynch C.F., Mandys V., Poljak M., Jach R., Verge J., Clavel C., Ndiaye C., Klaustermeier J., Cubilla A., Castellsagué X., Bravo I.G., Pawlita M., Quint W.G., Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S.; HPV VVAP Study Group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015; 136(1): 98–107. doi: 10.1002/ijc.28963.

21. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A., Rubovszky G., Yamashita T., Kaufman B., Lu Y.S., Inoue K., Pápai Z., Takahashi M., Ghaznawi F., Mills D., Kaper M., Miller M., Conte P.F., Iwata H., Rugo H.S. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021; 32(2): 208–17. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.

22. Kalinsky K., Hong F., McCourt C.K., Sachdev J.C., Mitchell E.P., Zwiebel J.A., Doyle L.A., McShane L.M., Li S., Gray R.J., Rubinstein L.V., Patton D., Williams P.M., Hamilton S.R., Conley B.A., O'Dwyer P.J., Harris L.N., Arteaga C.L., Chen A.P., Flaherty K.T. Effect of Capivasertib in Patients With an AKT1 E17K-Mutated Tumor: NCI-MATCH Subprotocol EAY131-Y Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(2): 271–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6741. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021.

23. Yap T.A., Tan D.S.P., Terbuch A., Caldwell R., Guo C., Goh B.C., Heong V., Haris N.R.M., Bashir S., Drew Y., Hong D.S., Meric-Bernstam F., Wilkinson G., Hreiki J., Wengner A.M., Bladt F., Schlicker A., Ludwig M., Zhou Y., Liu L., Bordia S., Plummer R., Lagkadinou E., de Bono J.S. First-in-Human Trial of the Oral Ataxia Telangiectasia and RAD3-Related (ATR) Inhibitor BAY 1895344 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2021; 11(1): 80–91. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0868.

Поступила/Received 01.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.08.2023

Принята к публикации/Accepted 17.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мурзо Владимир Владимирович, студент программы «Персонализированная медицина», Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; резидент студенческого научного общества на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: murzo2012@yandex.ru. ORCID: 0009-0000-5268-2291.

Гордеев Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктология), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия); доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень, Россия). ORCID: 0000-0002-9303-8379.

Мышляков Вадим Сергеевич, аспирант кафедры МГМСУ им. А.И. Евдокимова, клиническая база – онкологическое отделение хирургических методов лечения № 3 (колопроктология), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3378-1088.

Мамедли Заман Заурович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (колопроктология), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9289-1247.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мурзо Владимир Владимирович: разработка концепции научной работы, статистический анализ данных пациентов, написание статьи.

Гордеев Сергей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, статистический анализ данных пациентов.

Мышляков Вадим Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мамедли Заман Заурович: 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

Vladimir V. Murzo, student of the Personalised Medicine programme, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Resident of the student scientific society on the basis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: murzo2012@yandex.ru. ORCID: 0009-0000-5268-2291.

Sergey S. Gordeev, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment No 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Associate Professor, Department of Oncology, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia). ORCID: 0000-0002-9303-8379.

Vadim S. Myshlyakov, MD, Postgraduate, Department of A.I. Evdokimov Moscow State Medical University, clinical base – Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment No 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3378-1088.

Zaman Z. Mamedli, MD, DSc, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9289-1247.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir V. Murzo: study conception and design, statistical analysis of patient data, writing an article.

Sergey S. Gordeev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, statistical analysis of patient data.

Vadim S. Myshlyakov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zaman Z. Mamedli: 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: Невольских А.А., Михалёва Ю.Ю., Авдеенко В.А., Титова Л.Н., Березовская Т.П., Гулидов И.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты лучевой терапии в сочетании с капецитабином и оксалиплатином в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала: непосредственные и отдаленные результаты. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 22–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-22-33

For citation: Nevolskikh A.A., Mihaleva Y.Y., Avdeenko V.A., Titova L.N., Berezovskaya T.P., Gulidov I.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Immediate and long-term results of radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anus. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 22–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-22-33

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ И ОКСАЛИПЛАТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.А. Невольских^{1,2}, Ю.Ю. Михалёва¹, В.А. Авдеенко², Л.Н. Титова¹,
Т.П. Березовская¹, И.А. Гулидов¹, Л.О. Петров¹, С.А. Иванов^{1,3},
А.Д. Каприн^{3,4,5}

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, 10¹

Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Россия²
Россия, 249034, Калужская область, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1.

E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6³

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3⁴

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия⁵

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁵

Аннотация

Введение. Плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) является редкой локализацией в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире. Современным стандартом лечения ПРАК является сочетание лучевой терапии (ЛТ) с химиотерапией митомизином или цисплатином с препаратами фторпиримидинового ряда. Один из эффективных лекарственных режимов с меньшим профилем токсичности – сочетание оксалиплатина и капецитабина в комбинации с ЛТ. **Цель исследования** – ретроспективная оценка результатов комбинированного лечения 74 пациентов с ПРАК с использованием препаратов оксалиплатин и капецитабин. **Методы.** В исследование включены 74 пациента (мужчины – 12,2 %, женщины – 87,8 %) с ПРАК I–III стадии. Всем больным проводили мегавольтную конвенциональную ЛТ до СОД 50 Гр (2×25) и бустом 10 Гр на зону анального канала. С 1 по 14-й и с 22 по 36-й дни облучения назначали пероральный прием капецитабина в дозе 825 мг/м² дважды в день в сочетании с внутривенным введением оксалиплатина 50 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й дни ЛТ. При наличии остаточной опухоли через 6 мес после завершения ХЛТ выполняли хирургические вмешательства. **Результаты.** ЛТ во всех случаях завершена в полном объеме, завершенность химиотерапии составила 78,4 % больных. Лучевые реакции отмечены у всех пациентов, однако реакции III–IV степени – у 11 (14,9 %) больных. В группу динамического наблюдения включены 64 (86,5 %) пациента с полным клиническим ответом. Оценка поздних лучевых повреждений по шкале RTOG (LENT SOMA) проведена у 49 пациентов. У 48 (98,0 %) больных было отмечено хотя бы одно лучевое поврежде-

ние, в том числе осложнения III–IV степени зарегистрированы у 12 (24,5 %) пациентов. Постлучевые изменения костной ткани отмечены у 19 (38,8 %) пациентов, 7 больным потребовалось эндопротезирование тазобедренных суставов. При медиане наблюдения 40 мес (3–82) кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов, общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость составили $15,3 \pm 4,5$; $73,7 \pm 5,7$ и $53,5 \pm 6,4$ % соответственно, **Заключение.** Комбинированное лечение ПРАК, основанное на сочетании ЛТ с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин, удовлетворительно переносится пациентами. Необходимы дополнительные клинические исследования с использованием данного режима химиотерапии в сочетании с современными методиками ЛТ.

Ключевые слова: рак анального канала, плоскоклеточный рак, химиолучевая терапия, капецитабин, оксалиплатин.

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF RADIATION THERAPY IN COMBINATION WITH CAPECITABINE AND OXALIPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ANUS

A.A. Nevolskikh^{1,2}, Y.Y. Mihaleva¹, V.A. Avdeenko², L.N. Titova¹,
T.P. Berezovskaya¹, I.A. Gulidov¹, L.O. Petrov¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3,4,5}

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, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia¹

Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPhI,

Obninsk, Russia. E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru²

1, Studgorodok St., 249034, Kaluga region, Obninsk, Russia²

RUDN University, Moscow, Russia³

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia³

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia⁴

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia⁴

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia⁵

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia⁵

Abstract

Introduction. The current standard of care is concurrent radiation therapy (RT) and chemotherapy with mitomycin or cisplatin in combination with fluoropyrimidine drugs. One possible option for effective chemotherapy regimens with a lower toxicity is the combination of oxaliplatin and capecitabine with RT. **The purpose of the study:** a retrospective evaluation of the results of combined treatment of 74 patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA) with the use of oxaliplatin and capecitabine. **Material and Methods.** The study included 74 patients (men – 12.2 %, women – 87.8 %) with stage I–III SCCA. All patients underwent megavolt photon RT (2×25), a cumulative dose of 50 Gy and a boost of 10 Gy to the anal canal. From days 1 to 14 and from days 22 to 36 of RT, capecitabine was administered orally at a dose of 825 mg/m² twice a day in combination with intravenous administration of oxaliplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 22, and 29 of RT. If a residual tumor 6 months after completion of chemoradiotherapy was found, patients underwent surgery. **Results.** All 74 patients underwent RT with a cumulative dose of 60 Gy. Chemotherapy, according to the protocol, was completed in 58 (78.4 %) patients. Grade 3–4 toxicity was noted in 11 (14.9 %) patients. In 64 patients (86.5 %), a complete clinical response was registered. At least one late radiation side effects according to the RTOG (LENT SOMA) scale was noted in 48 (98.0 %) patients, including grade 3–4 complications in 12 (24.5 %) patients. With a median follow-up of 40 months (3–82) cumulative three-year local recurrence rate, overall and relapse-free survival were 15.3 ± 4.5 %, 73.7 ± 5.7 % and 53.5 ± 6.4 %, respectively. **Conclusion.** Combined treatment of SCCA, based on the combination of RT with chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine, is feasible and has acceptable acute toxicity. Additional clinical studies are needed using this chemotherapy regimen in combination with modern RT techniques.

Key words: anal cancer, squamous cell carcinoma, chemoradiotherapy, capecitabine, oxaliplatin.

Введение

Рак анального канала является одной из редких локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире, составляя 1–3 % от всех впервые установленных новообразований желудочно-кишечного тракта [1–3]. Наиболее распространенным гистологическим типом является плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК), который регистрируется в 0,5–2,0 случаях на 100 000 населения. К сожалению, говорить об истинных показателях заболеваемости и смертности от рака анального канала на территории Российской Федерации не представляется возможным, так как злокачественные новообразования данной локализации регистрируются в российском канцер-регистре совместно с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного соединения [4].

Заболеваемость ПРАК ассоциируется со стереотипом полового поведения, фоновыми заболеваниями аногенитальной области, диспластическими изменениями шейки матки и полового члена [5, 6]. При этом ведущим фактором риска многие авторы считают высокую заболеваемость населения вирусом папилломы человека (ВПЧ). На данный момент 16 и 18 типы ВПЧ являются наиболее онкогенными за счет повышенной экспрессии онкопротеинов E6 и E7, вызывающих усиление активности ДНК-метилтрансферазы, сопровождающееся гиперметилированием промоторов генов – супрессоров опухолевого роста, что приводит к клеточной трансформации и онкогенезу [7, 8].

Хирургический метод лечения при ПРАК, в отличие от других опухолей желудочно-кишечного тракта, не является основным и применяется на первом этапе только в случаях наличия осложнений (непроходимость, свищи, кровотечение) либо для профилактики возникновения осложнений в процессе химиолучевой терапии (ХЛТ). Стандартом лечения больных I–III стадии во всем мире является лучевая терапия (ЛТ) в дозе 50–60 Гр в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином [9, 10]. Следует отметить, что альтернативные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины, не показали существенных преимуществ ни в улучшении показателей полного клинического ответа, ни в снижении частоты токсических реакций [11, 12] и рекомендуются к применению при невозможности проведения химиотерапии с использованием митомицина. В ряде клинических исследований показана возможность замены внутривенной инфузии 5-фторурацила на капецитабин без ухудшения эффективности лечения, при этом со снижением уровня гематологической токсичности [13–15].

В настоящее время поиск новых эффективных лекарственных режимов с меньшим профилем токсичности продолжается. Одним из возможных вариантов является сочетание оксалиплатина и капецитабина в комбинации с ЛТ. В работе

C. Eng et al. [16], исследовавших непосредственную эффективность ЛТ в дозе 45–59,2 Гр в сочетании с химиотерапией в режиме XELOX, у 20 больных ПРАК во всех случаях был получен полный ответ на лечение.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России – лучевая терапия при ПРАК в суммарной очаговой дозе 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин проводится с 2015 г.

Целью исследования является ретроспективная оценка результатов лечения 74 больных ПРАК с использованием данного режима.

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с ПРАК I–III стадии (UICC, 8-я версия, 2018), которым в период с июня 2015 г. по июль 2021 г. была проведена ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин – 12,2 и 87,8 %. Возраст больных колебался от 35 до 84 лет (медиана – 56).

Первичное обследование больных помимо стандартных лабораторных и инструментальных методов диагностики включало ректороманоскопию и МРТ органов малого таза с целью оценки местной распространенности процесса, а также СКТ органов брюшной полости и грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования. При отсутствии нарушений проходимости желудочно-кишечного тракта пациентам проводили колоноскопию для исключения другой патологии толстой кишки.

Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли колебалось в диапазоне от 0 до 4,5 см (медиана – 1,0 см). Размер опухоли составлял от 1,0 до 8,0 см в наибольшем измерении (медиана – 4 см). У большинства пациентов имелась III клиническая стадия заболевания (n=52). У 4 больных инвазивный рак анального канала выявлен при плановом гистологическом исследовании после хирургических вмешательств на перианальной области (геморроидэктомия, удаление кондилом). В результате при дальнейшем обследовании у всех этих пациентов установлена III клиническая стадия.

Сопутствующая патология имелась у 58,1 % больных (табл. 2) и наиболее часто была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, эндокринными нарушениями и первично-множественными формами онкологических новообразований. У 11 пациентов (14,9 %) имелось 2 и более сопутствующих заболевания. Декомпрессионная (превентивная) колостомия перед началом химиолучевой терапии (ХЛТ) была сформирована у 6 пациентов (8,1 %).

Всем больным ПРАК проводили мегавольтную конвенциональную ЛТ на линейных ускорителях Philips SL-20 или Philips SL-75 методикой четырехпольного изоцентрического облучения разовой оча-

Таблица 1/Table 1

**Клиническая характеристика больных (n=74)
Clinical characteristics of patients (n=74)**

Параметры/Parameters	Число больных/ Number of patients
Пол/Gender	
Мужчины/Males	9 (12,2 %)
Женщины/Females	65 (87,8 %)
Медиана возраста, годы/Median age, years	56 (35–84)
Медиана индекса массы тела, кг/м ² /Median body mass index, kg/m ²	26,6 (17,7–44,6)
Медиана расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли, см/ Distance from the anal verge to the distal tumor margin, cm	1,0 (0–4,5)
Медиана протяженности опухоли, см/Median tumor extent, cm	4 (1,0–8,0)
Стадия клиническая (cTNM)/Clinical stage (cTNM)	
I	6 (8,1 %)
IIA	15 (20,3 %)
IIB	2 (2,7 %)
IIIA	19 (25,7 %)
IIIB	5 (6,8 %)
IIIC	27 (36,5 %)
Категория cT/Category cT	
T1	9 (12,2 %)
T2	31 (41,9 %)
T3	20 (27,1 %)
T4	14 (18,9 %)
Состояние лимфатических узлов (cN)/Lymph nodes involvement (cN)	
N0	28 (37,8 %)
N1x	1 (1,4 %)
N1a	40 (54,1 %)
N1b	–
N1c	5 (6,8 %)

Таблица 2/Table 2

**Сопутствующие заболевания
Concomitant diseases**

Заболевания/Diseases	Число больных/ Number of patients
Онкологические/Cancer	7 (9,5 %)
Сердечно-сосудистые/Cardiovascular	30 (40,5 %)
Пулмональные/Pulmonals	2 (2,7 %)
Урологические/Urological	1 (1,4 %)
ЦНС/CNS	2 (2,7 %)
Эндокринные/Endocrine	7 (9,5 %)
Гинекологические/Gynecological	3 (4,1 %)
Желудочно-кишечный тракт/Gastrointestinal tract	5 (6,8 %)

говой дозой 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 50 Гр. В зону 95 % изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, по ходу общей и внутренней подвздошной артерии, паховые и obturatorные лимфатические узлы. Размеры передне-задних полей составляли 12–15×16–18 см, ширина полей – на 1 см кнаружи от тазового кольца, высота полей: верхний край – на уровне L5-S1, нижний край – 2,5 см ниже заднего прохода и опухоли. Размеры боковых полей были в пределах 10–12×16–18 см, ширина полей – от ко-

стей крестца до внутреннего края лобковой кости, высота идентична передне-задним полям.

На следующем этапе проводили буст на опухоль анального канала в разовой очаговой дозе 2 Гр до СОД 10 Гр. Лечение проходило в статическом режиме с 4 полей с углами наклона головки ускорителя на 40–45° или в режиме двухсекторной ротации с углом качания 100–120°. Размеры полей зависели от первоначальных размеров опухоли. Общая доза на анальный канал составляла 60 Гр. Энергия тормозного излучения ускорителя 6–18 МэВ, 100 % мишени располагались в пределах 90 % изодозы.

С 1 по 14-й и с 22 по 36-й дни облучения всем пациентам назначали пероральный прием капецитабина в дозе 825 мг/м² дважды в день в сочетании с внутривенным введением оксалиплатина 50 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й дни ЛТ.

После завершения ХЛТ все пациенты в течение 6 мес находились под динамическим наблюдением, включавшим такие методы диагностики, как ректальное пальцевое исследование, колоноскопия, МРТ органов малого таза, а также СКТ органов брюшной полости и грудной клетки. При наличии остаточной опухоли через 6 мес после завершения ХЛТ или прогрессирования опухоли, зарегистрированной в более ранние сроки, больным выполняли хирургические вмешательства в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В случае полной регрессии опухоли и регионарных лимфатических узлов больные считались излеченными, хирургическое лечение в таких случаях не выполнялось, и всем пациентам рекомендовали последующее динамическое наблюдение.

Для оценки ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений (осложнений) использовали шкалу RTOG [17]. Степень тяжести поздних постлучевых изменений костной ткани оценивали по шкале LENT SOMA [18]. Характер и частоту хирургических осложнений регистрировали согласно общепринятой классификации Clavien–Dindo.

Для статистической обработки применяли биомедицинские коммерческие пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). При описательной статистике основные параметры представлены в виде медиан ряда значений показателей, в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Оценку уровня статистической значимости различий между показателями проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ выживаемости больных производили по методу Kaplan–Meier. При оценке показателей общей вы-

живаемости «событием» считали смерть пациента от любой причины. При расчете безрецидивной выживаемости считали «событием» местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента. При расчете выживаемости без неблагоприятных исходов «событием» считали отсутствие ответа на ХЛТ, местный рецидив при динамическом наблюдении за пациентом с полным клиническим ответом или смерть пациента. При расчете выживаемости без стомы «событием» считали формирование пациенту колостомы или илеостомы вне зависимости от причины и сроков.

Результаты

Всем 74 (100 %) пациентам, вошедшим в исследование, провели ЛТ в СОД, эквивалентной 60 Гр. В одном случае у пациентки был вынужденный десятидневный перерыв в лечении, связанный с анафилактической реакцией в процессе химиотерапии, потребовавшей лечения в условиях отделения реанимации. В дальнейшем ЛТ пациентке была проведена в полном объеме. Химиотерапевтическое лечение, согласно предполагаемой схеме (оксалиплатин – 50 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й день ЛТ в сочетании с капецитабином 825 мг/м² 2 раза в день с 1–14-й, 22–36-й дни), завершено у 58 (78,4 %) больных. У 16 (21,6 %) пациентов дозировки препаратов и/или длительность химиотерапии были сокращены: в 12 случаях редуцирована доза всех препаратов, в 4 – только оксалиплатина.

Результаты оценки ранних лучевых реакций в соответствии со шкалой RTOG представлены в табл. 3. У всех пациентов отмечались явления лучевого ректита и кожные лучевые реакции различной степени. Лучевой ректит I степени, не требующий медикаментозной терапии, был выявлен у 33 (44,6 %) пациентов. У 37 (50,0 %) больных зарегистрирован ректит II степени с наличием слизистого отделяемого и необходимостью проведения анальгетической терапии. В 2 случаях у

Таблица 3/Table 3

Ранние токсические реакции и осложнения (n=74) Early toxic reactions and complications (n=74)

Токсичность/Toxicity	I степень/ Grade 1	II степень/ Grade 2	III степень/ Grade 3	IV степень/ Grade 4	Всего/ Total
Гематологическая/Hematological					
Снижение гемоглобина/Decrease in haemoglobin	10 (13,5 %)	–	–	–	10 (13,5 %)
Снижение нейтрофилов/Decrease in neutrophils	2 (2,7 %)	6 (8,1 %)	3 (4,1 %)	–	11 (14,9 %)
Снижение тромбоцитов/Decrease in platelets	–	–	1 (1,4 %)	–	1 (1,4 %)
Снижение лейкоцитов/Decrease in white blood cells	13 (17,6 %)	13 (17,6 %)	–	–	26 (35,1 %)
Негематологическая/Non-hematological					
Кожа/Skin	63 (85,1 %)	11 (14,9 %)	–	–	74 (100 %)
Верхние отделы ЖКТ/Upper GI	1 (1,4 %)	22 (29,7 %)	6 (8,1 %)	–	29 (39,2 %)
Нижние отделы ЖКТ/Lower GI	33 (44,6 %)	37 (50,0 %)	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	74 (100 %)
Мочеполовая система/Genitourinary	4 (5,4 %)	19 (25,7 %)	–	–	23 (31,1 %)
Сердечно-сосудистая система/Heart	–	9 (12,2 %)	–	–	9 (12,2 %)

Таблица 4/Table 4

Поздние токсические реакции и осложнения (n=49)
Late toxic reactions and complications (n=49)

Орган или система/Organ or system	I степень/ Grade 1	II степень/ Grade 2	III степень/ Grade 3	IV степень/ Grade 4	Всего/ Total
Кожа/Skin	40	1	–	–	41 (83,7 %)
Верхние отделы ЖКТ/Upper GI	2	1	–	–	3 (3,1 %)
Нижние отделы ЖКТ/Lower GI	26	–	4	1	31 (63,3 %)
Мочеполовая система/Genitourinary	18	8	1	–	27 (55,1 %)
Костно-суставная система/Bone and joint system	8	2	2	7	19 (38,8 %)

Таблица 5/Table 5

Отдаленные результаты лечения (n=74)
Long-term treatment outcomes (n=74)

Стадия/ Stage	Живы/Alive				Умерли/Dead				
	БПЗ/NAD	P/R	M/M	PM/RM	ЗАБ/DP	Др/DCD	P/R	M/M	PM/RM
Группа хирургического лечения (n=10)/Surgical treatment group (n=10)									
I	–	–	–	–	–	–	–	–	–
II	–	–	1	–	–	–	–	–	–
III	3	1	1	–	2	2	–	–	–
Итого/Total	3	1	2	–	2	2	–	–	–
Группа динамического наблюдения (n=64)/Dynamic monitoring group (n=64)									
I	5	–	–	–	–	1	–	–	–
II	10	1	1	–	–	4	–	–	–
III	21	5	3	1	2	4	–	5	1
Итого/Total	36	6	4	1	2	9	–	5	1
Всего/Total	39	7	6	1	4	11	–	5	1

Примечание: БПЗ – живы без признаков заболевания; P – местный рецидив; M – отдаленное метастазирование; PM – сочетание местного рецидива и отдаленного метастазирования; ЗАБ – умерли от прогрессирования ПРАК, но достоверная причина смерти неизвестна; Др – умерли от конкурирующего заболевания.

Note: NAD – No avoidance of disease; R – local recurrence; M – distant metastasis; RM – a combination of local recurrence and distant metastasis; DP – died from the progression, but the reliable cause of death is unknown; DCD – died from a competing disease.

пациентов с наличием кровавистых выделений имели место осложнения III степени. У 2 пациенток в ближайшие сроки после завершения ХЛТ развились ректовагинальные свищи, что было расценено как проявление лучевого ректита IV степени по шкале RTOG.

Кожные лучевые реакции также зарегистрированы у всех пациентов, при этом у 85,1 % – I степени, у 14,9 % – II степени, ранние кожные лучевые реакции III–IV степени не отмечены. Лучевые реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели место у 29 (39,2 %) больных и проявлялись, как правило, тошнотой и/или рвотой. При этом реакции III степени отмечены в 6 (8,1 %) случаях. Гематологическая токсичность зарегистрирована у 36 пациентов (48,6 %) и наиболее часто была представлена лейкопенией I–II степени (35,1 %). Нейтропения возникла в 11 (14,9 %) случаях, в том числе III степени – у 3 (4,1 %) пациентов.

В целом, лучевые реакции III–IV степени отмечены у 11 (14,9 %) больных, при этом у 2 из них зарегистрировано сразу 2 реакции III степени. В одном случае у пациента были явления лучевого

ректита III степени в сочетании с тромбоцитопенией, в другом – сочетание лучевого ректита III степени с гастроинтестинальной токсичностью с необходимостью зондового питания и парентеральной поддержки.

Хирургическое лечение на сроке 2,5–7 мес (медиана – 4) после завершения ХЛТ выполнено 10 (13,5 %) пациентам, у которых по данным контрольного обследования отмечен продолженный рост опухоли. В 9 случаях больные имели III клиническую стадию, в одном – IIb. У 9 пациентов оперативное вмешательство было выполнено в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, в одном случае у пациента с опухолевым вовлечением предстательной железы, правого семенного пузырька и внутреннего сфинктера справа, с наличием параректального абсцесса была проведена эвисцерация малого таза с реконструктивно-пластическим компонентом с отведением мочи по Брикеру.

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 5 (50 %) пациентов, они не превышали I степени по классификации Clavien–Dindo.

В 3 случаях отмечено формирование влагалищно-промежностного свища, в 2 – воспаление в области промежностной раны, потребовавшее смены антибактериальной терапии.

При патоморфологическом исследовании у 9 (90 %) пациентов выявлены инвазивные формы роста ПРАК. У одного больного, оперированного через 4 мес после ХЛТ, установлена картина полного опухолевого патоморфоза (0 степень по CAP 2017).

У 64 (86,5 %) пациентов через 6 мес после ХЛТ зарегистрирован полный клинический ответ, в связи с чем они были включены в группу динамического наблюдения.

Оценку поздних лучевых повреждений по шкале RTOG удалось провести у 49 пациентов (табл. 4). У 48 (98,0 %) больных отмечено хотя бы одно осложнение, в 36 (73,5 %) случаях – 2 и более лучевых повреждения. Как минимум 1 осложнение III–IV степени зарегистрировано у 12 (24,5 %) пациентов, в том числе 2 и более лучевых повреждения III–IV степени зарегистрированы у 3 больных (6,1 %). Наиболее часто отмечали лучевые повреждения со стороны кожного покрова, представленные алопецией, сухим шелушением и снижением потоотделения, – у 41 (83,7 %) больного. Лучевые повреждения со стороны прямой кишки зарегистрированы в 31 (63,3 %) случае, со стороны мочеполовой системы – у 27 (55,1 %) пациентов. Постлучевые изменения костно-суставной системы отмечены у 19 (38,8 %) пациентов. Лучевой остит костей таза и крестца, соответствовавший 1 степени, зарегистрирован у 8 (16,3 %) пациентов. В 2 (4,1 %) случаях отмечены изменения II степени в виде некроза головок бедренных костей. У 2 (4,1 %) пациентов изменения сопровождались нарушением целостности костей таза (III степень), еще 7 больным потребовалось эндопротезирование тазобедренных суставов – IV степень лучевых повреждений.

Медиана наблюдения за всей группой составила 40 (3–82) мес. Показатели общей и безрецидивной трехлетней выживаемости ($n=74$) составили $77,4 \pm 5,0$ и $54,1 \pm 5,9$ % соответственно. Выживаемость без неблагоприятных исходов на сроке 3 года составила $74,1 \pm 5,3$ %.

Нами проведен отдельный анализ отдаленных результатов в группах хирургического лечения и динамического наблюдения (табл. 5). Из 10 пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства по поводу остаточной опухоли, живы – 6, умерли – 4. Местный рецидив был у 1 пациента (10 %), отдаленные метастазы – у 2 (20 %). Причиной смерти 2 пациентов явились сопутствующие заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, рак предстательной железы), в 2 других случаях причиной смерти, по данным региональных канцер-регистров, стало основное заболевание, однако достоверную информацию о том, было это местное прогрессирование или отдаленные метастазы, получить не представлялось возможным.

В группе динамического наблюдения живы на момент исследования 47 (73,5 %) пациентов (табл. 5). Из них местные рецидивы возникли у 6, отдаленные метастазы – у 4, признаки местного прогрессирования и отдаленного метастазирования зарегистрированы у 1 больного. Умерли 17 пациентов: от отдаленного метастазирования – 5, от сочетания местного рецидива и отдаленного метастазирования – 1, от конкурирующего заболевания (второе онкологическое заболевание в 3 случаях, инсульт – в 2, вирусная пневмония – в 2, инфаркт миокарда – в 2) – 9 пациентов. Следует отметить, что у одного пациента, умершего от злокачественного новообразования соединительной и мягких тканей нижней конечности, ранее был установлен рецидив ПРАК на сроке 14 мес. В 2 случаях, согласно региональным канцер-регистрам, пациенты умерли от прогрессирования ПРАК, но достоверная причина смерти неизвестна.

При медиане наблюдения 40 мес (3–82) в группе динамического наблюдения местное прогрессирование установлено у 9 (14,1 %) пациентов. Все местные рецидивы были выявлены в сроки от 4 до 19 мес (медиана – 14 мес). Местные рецидивы возникли в 1 из 22 (4,5 %) случаев при I–II стадии ПРАК и в 8 из 42 (19,0 %) случаев при III стадии ($p=0,176$).

Кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов составила $15,3 \pm 4,5$ %. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость составили $73,7 \pm 5,7$ и $53,5 \pm 6,4$ % соответственно. Выживаемость без стомы в общей группе составила $71,0 \pm 5,4$ %, в группе динамического наблюдения – $82,2 \pm 4,9$ %. У всех пациентов при хирургическом лечении была выведена стома.

Обсуждение

Плоскоклеточный рак анального канала относится к группе редких злокачественных новообразований, стандартом лечения которого на данный момент является сочетание ЛТ и химиотерапии. Благодаря рандомизированным исследованиям III фазы ACT I [19], RTOG 87-04 [20], EORTC 22861 [21], ACCORD 03 [22] «золотым стандартом» лечения ПРАК стало сочетание препаратов митомицин и 5-фторурацил в комбинации с ЛТ.

Одними из первых были получены результаты межгруппового рандомизированного исследования III фазы RTOG 87-04 [20] по оценке роли митомицина в сочетании с 5-фторурацилом и ЛТ. Авторами проанализированы данные о лечении 291 пациента в двух группах: в первой 145 больных получили ЛТ с 5-фторурацилом, во второй 146 пациентов – ЛТ с 5-фторурацилом и митомицином. В результате остаточные опухолевые клетки по данным биопсии после лечения зарегистрированы в 14 и 8 % случаев соответственно ($p=0,135$). Число колостомий, выполненных по поводу продолженного роста, местного рецидива или хирургических осложнений,

при 4-летнем наблюдении было значимо ниже в группе больных, получавших митомицин (9 и 22 %, $p=0,002$). Существенной разницы по частоте общей 4-летней выживаемости не отмечено, но показатель 4-летней безрецидивной выживаемости был значительно выше у пациентов в группе, где применяли митомицин, – 73 и 51 % ($p=0,0003$).

Радиосенсибилизирующие свойства препаратов платины при плоскоклеточных злокачественных опухолях способствовали включению в схемы лечения цисплатина при различных локализациях. В настоящее время этот препарат входит в состав основных режимов ХЛТ при лечении плоскоклеточного рака пищевода, шейки матки и ряда других локализаций [23, 24]. Данное обстоятельство способствовало проведению клинических исследований, в которых результаты ХЛТ с использованием платины и препаратов фторпиримидинового ряда сравнивали с митомицином при лечении больных ПРАК. Частота полных ответов при использовании цисплатина в сочетании с ЛТ при лечении больных ПРАК колеблется в пределах 76–90 %, а частота токсических реакций сравнима с токсическими реакциями при аналогичных схемах ХЛТ с митомицином [12, 25, 26]. Вместе с тем, в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, целью которых было сравнение эффективности митомицина и цисплатина в ХЛТ ПРАК, были показаны некоторые преимущества митомицина. В исследовании III фазы US GI RTOG 98-11 [26] проанализированы результаты лечения 649 пациентов с ПРАК в двух группах: в первой 325 пациентам проводили ЛТ в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином, во второй – в сочетании с 5-фторурацилом и цисплатином ($n=324$). В результате как общая (78,3 и 70,7 %; $p=0,026$), так и безрецидивная 5-летняя выживаемость (67,8 и 57,8 %; $p=0,006$) были выше при применении митомицина.

Возможность замены 5-фторурацила в процессе ХЛТ при ПРАК на пероральные его формы представляется более удобной и практичной опцией. Капецитабин широко применяется в сочетании с ХЛТ при разных формах злокачественных новообразований, в том числе при раке прямой кишки. В ряде нерандомизированных исследований показана возможность применения режимов с капецитабином [14, 27]. Так, в ретроспективном исследовании D. Meulendijks et al. [27] представлены результаты лечения 105 пациентов с местнораспространенным ПРАК. У 47 больных проведена ЛТ в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином, у 58 – ЛТ в сочетании с капецитабином и митомицином. В результате полный ответ зарегистрирован у 89,1 и 89,7 % пациентов с 5-фторурацилом и капецитабином соответственно. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости статистически не различались – 76 и 79 % ($p=0,69$), 78 и 86 % ($p=0,115$) соответственно.

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих 5-фторурацил и капецитабин в рамках ХЛТ при ПРАК, возможность замены инфузионных форм фторпиримидинов на пероральные предусматривается как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями [9, 10].

Сочетание оксалиплатина с капецитабином, применяемое при раке прямой кишки, мало изучено в рамках клинических исследований при ПРАК. В настоящее время имеются данные только одного исследования II фазы с небольшим количеством больных, опубликованного C. Eng et al. в 2019 г. [16]. Целью этой работы стало изучение токсичности и эффективности ХЛТ у больных ПРАК с использованием оксалиплатина и капецитабина. Изначально планировалось включение в исследование 60 пациентов, однако из-за сложностей с набором было включено только 20 пациентов. Обследование проводили в режиме классического фракционирования в дозе 45–59,2 Гр (медиана – 55 Гр), подводимых в течение 6 нед (32–34 фракции). При этом при лечении первых 12 пациентов применяли конформную ЛТ, а у следующих 8 – методику IMRT с симультанным интегрированным бустом. При лечении первых 11 пациентов применяли режим химиотерапии, при котором капецитабин назначали на протяжении всех 6 нед ЛТ в дни облучения, а оксалиплатин – в 1, 8, 14, 22, 29 и 36-й дни ЛТ. Авторы отметили высокую токсичность данной схемы лечения: токсические реакции III степени отмечены у 7 (63 %) из 11 пациентов. Лидирующим побочным эффектом была диарея III степени, возникшая у 5 (56 %) больных. После редукции дозы химиопрепаратов, отмены приема капецитабина и инфузии оксалиплатина на 3–4 нед облучения частота токсических реакций снизилась до 22 %. Диарея III степени отмечена только у 1 (11 %) больного.

У всех пациентов, вошедших в исследование, на сроке 12–14 нед установлен полный клинический ответ. При медиане наблюдения 47,6 мес у 2 пациентов развился местный рецидив и у 1 были признаки отдаленного метастазирования. Трехлетняя выживаемость без стомы составила 90 %. Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без неблагоприятных исходов, под которой авторы понимали отсутствие ответа на противоопухолевое лечение или прогрессирование в процессе лечения, рецидив или смерть пациента, связанную с лечением. Она составила 90 %, при этом достоверных различий между 1 и 2-й группами выявлено не было (90,9 и 88,8 % соответственно; 95 % ДИ 0,07–13,46; $p=0,984$). Авторы делают вывод о высокой эффективности ХЛТ в сочетании с оксалиплатином и капецитабином и считают необходимым ее дальнейшее изучение в более крупных проспективных клинических исследованиях.

Сравнивая результаты проведенного нами клинического исследования с работой американских коллег, следует, прежде всего, отметить различия в схемах лечения. Они касаются как схемы химиотерапии, так и методики ЛТ. Курсовые дозы химиопрепаратов в 1-й группе работы С. Eng et al. [16] были значительно выше, а во 2-й группе сравнимы, за небольшим исключением, с нашим исследованием. Суммарная общая доза лучевой терапии в нашем исследовании была на 5 Гр выше по сравнению с исследованием коллег. Однако более важным отличием являлся неконформный характер ЛТ, которую получали наши пациенты. Сравнивая полученные нами результаты с данной работой в целом, следует отметить, что, несмотря на высокую частоту ранних лучевых реакций в целом (100 % кожные реакции и 100 % лучевые ректиты), реакции III–IV степени отмечены у 14,9 % больных, что сопоставимо с 22 % во 2-й группе и значительно ниже по сравнению с 63 % в 1-й группе в работе С. Eng et al. [16].

В нашем исследовании показатели общей 3-летней выживаемости составили 77,4 %, тогда как в работе американских авторов все пациенты были живы на сроке 3 года после завершения ХЛТ. Невысокие показатели общей 3-летней выживаемости в нашем исследовании, возможно, связаны как с высокой коморбидностью наших пациентов, так и с в целом неблагоприятной санэпидобстановкой: часть пациентов проходила лечение в 2020–21 гг. – в период пандемии коронавирусной инфекции. Кроме того, пропорция пациентов с III клинической стадией в нашем исследовании составила 70,3 % по сравнению с 45 % в работе С. Eng et al. [16]. В нашем исследовании на момент постановки диагноза у 14 (18,9 %) пациентов имелась T4 категория опухоли, тогда как в работе американских коллег таких пациентов не было вообще.

Оценивая результаты лечения больных ПРАК, важно, учитывая высокую эффективность ХЛТ и потенциальную возможность плохого ответа и рецидива в целом, проводить оценку отдаленных результатов по такому собирательному показателю, как выживаемость без неблагоприятных исходов («time to treatment failure»), которая в работе С. Eng et al. составила 90 % [16]. В нашей работе данный показатель равнялся $74,1 \pm 5,3$ %, что на 16,9 % меньше по сравнению с данными американских коллег. Причины подобных различий, по-видимому, те же, что и причины различий в выживаемости. Пациенты в исследовании американских коллег – это тщательно отобранная группа больных, среди которых не было ни пациентов с T4 категорией, ни пациентов с III стадией рака. Этого нельзя сказать о нашей работе. Из 23 пациентов с I–II стадией заболевания в нашем исследовании неблагоприятные исходы были зарегистрированы

в 1 случае (4,5 %), тогда как при III стадии данный показатель составил 19 % (8 из 42). Несмотря на отсутствие достоверных различий, нет сомнений, что местная распространенность процесса является ключевым фактором, влияющим на возникновение местных рецидивов у больных ПРАК.

Проводя комплексную оценку результатов нашей работы в целом, следует сказать об оценке частоты поздних лучевых повреждений. Она стала возможной у 49 пациентов и показала значительную частоту поздних лучевых повреждений кожи (83,7 %), прямой кишки (63,3 %), мочеполовой системы (55,1 %) и костно-суставного аппарата таза (38,8 %). При этом лучевые повреждения III–IV степени выявлены у 24,5 % больных, что является значимым показателем. Учитывая то, что у большей части пациентов после ХЛТ наступает полное излечение, важным моментом является профилактика подобных повреждений. Применение современных методик ЛТ, снижение дозы облучения у пациентов с начальными стадиями заболевания до 50–55 Гр в перспективе позволят сократить частоту поздних лучевых повреждений и улучшить качество жизни этой категории больных.

Заключение

Таким образом, лучевая терапия по методике классического фракционирования СОД 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами капецитабин и оксалиплатин удовлетворительно переносится пациентами с ПРАК. Несмотря на то, что ранние лучевые реакции и осложнения были зарегистрированы во всех случаях, в основном они были представлены I степенью, при этом частота реакций III–IV степени составила 14,9 %. Полный клинический ответ через 6 мес после лечения зарегистрирован у 64 (86,5 %) пациентов. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 77,4 и 54,1 % соответственно, а выживаемость без неблагоприятных исходов, характеризующая в целом местный контроль при ПРАК, составила 74,1 %.

Недостатком нашей методики является неконформный характер ЛТ. Это стало причиной значительного количества поздних лучевых повреждений III–IV степени (24,5 %). Применение конформной ЛТ, в том числе технологии IMRT, позволит снизить частоту и тяжесть лучевых реакций и повреждений, обеспечивая при этом лучшие показатели функциональной сохранности естественного замыкательного аппарата прямой кишки и выживаемости больных. Следует сказать, что наша работа является первым в Российской Федерации исследованием, в котором ЛТ в сочетании с оксалиплатином и капецитабином были применены у пациентов с ПРАК. Мы считаем перспективным дальнейшее изучение данного режима ЛТ в рамках проспективных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Morton M., Melnitchouk N., Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer.* 2018; 42(5): 486–92. doi: 10.1016/j.cupr.2018.11.001.
3. Гордеев С.С., Расулов А.О., Назаренко А.В., Ткачев С.И., Сураева Ю.Э., Федянин М.Ю. Плоскоклеточный рак анального канала как редкое заболевание: «Драгоценная порода». Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2015; 26(2): 5–14. [Gordeev S.S., Rasulov A.O., Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Surayeva Y.E., Fedyanin M.Y. Squamous cell carcinoma of the anal canal as a rare disease: precious breed. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2015; 26(2): 5–14. (in Russian)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 250 p. (in Russian)].
5. Leeds I.L., Fang S.H. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J. Gastrointest Surg.* 2016; 27(8): 41–51. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.
6. Walhart T. Human Papillomavirus Biology, Pathogenesis, and Potential for Drug Discovery: A Literature Review for HIV Nurse Clinical Scientists. *J. Assoc. Nurses AIDS Care.* 2015; 26(6): 693–702. doi: 10.1016/j.jana.2015.07.001.
7. Gupta S.M., Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1): 50. doi: 10.1186/s12929-019-0545-6.
8. Bodily J., Laimins L.A. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 2011; 19(1): 33–9. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
9. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma (Version 2.2022 – September 2, 2022). URL: <http://www.nccn.org> [cited 2022 Oct 16].
10. Клинические рекомендации [Internet]. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи [Clinical guidelines [Internet]. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal skin. (in Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555_2 [cited 2023 Mar 1].
11. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L., Pedersen J., Benson A.B., Thomas C.R., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(16): 1914–21. doi: 10.1001/jama.299.16.1914.
12. James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M., Cunningham D., Myint A.S., Saunders M.P., Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., Begum R., Ledermann J., Kadalayil L., Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 516–24. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
13. Jones C.M., Adams R., Downing A., Glynne-Jones R., Harrison M., Hawkins M., Sebag-Montefiore D., Gilbert D.C., Muirhead R. Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(5): 1202–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.033.
14. Glynne-Jones R., Meadows H., Wan S., Gollins S., Leslie M., Levine E., McDonald A.C., Myint S., Samuel L., Sebag-Montefiore D.; National Cancer Research Institute Anal Sub Group and Colorectal Clinical Oncology Group. EXTRA—a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(1): 119–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
15. Deenen M.J., Dewit L., Boot H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(5): 201–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.008.
16. Eng C., Jácóme A.A., Das P., Chang G.J., Rodríguez-Bigas M., Skibber J.M., Wolff R.A., Qiao W., Xing Y., Sethi S., Ohinata A., Crane C.H. A Phase II Study of Capecitabine/Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Clin Colorectal Cancer.* 2019; 18(4): 301–6. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.003.
17. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5): 1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
18. LENT SOMA tables table of contents. *Radiation Oncol.* 1995; 35(1): 17–60. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)90055-1).
19. Northover J., Glynne-Jones R., Sebag-Montefiore D., James R., Meadows H., Wan S., Jitlal M., Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13 year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer.* 2010; 102(7): 1123–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605605.
20. Flam M., John M., Pajak T.F., Petrelli N., Myerson R., Doggett S., Quivey J., Rotman M., Kerman H., Coia L., Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996; 14(9): 2527–39. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
21. Bartelink H., Roelofsens F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J.F., Gonzalez D.G., Peiffert D., van Glabbeke M., Pierari M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997; 15(5): 2040–9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.
22. Peiffert D., Tournier-Rangard L., Gérard J.P., Lemanski C., François E., Giovannini M., Cvitkovic F., Mirabel X., Bouché O., Lupon E., Conroy T., Montoto-Grillot C., Mornex F., Lusinchi A., Hannoun-Lévi J.M., Seitz J.F., Adenis A., Hennequin C., Denis B., Ducreux M. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(16): 1941–8. doi: 10.1200/JCO.2011.35.4837. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3903.
23. Клинические рекомендации [Internet]. Рак пищевода и кардии. [Clinical guidelines [Internet]. Cancer of the esophagus and cardia]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/237_5 [cited 2023 Mar 1].
24. Клинические рекомендации [Internet]. Рак шейки матки. [Clinical guidelines [Internet]. Cervical cancer.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 [cited 2023 Mar 1].
25. Rao S., Sclafani F., Eng C., Adams R.A., Guren M.G., Sebag-Montefiore D., Benson A., Bryant A., Peckitt C., Segelov E., Roy A., Seymour M.T., Welch J., Saunders M.P., Muirhead R., O'Dwyer P., Bridgewater J., Bhide S., Glynne-Jones R., Arnold D., Cunningham D. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAct. *J Clin Oncol.* 2020; 38(22): 2510–8. doi: 10.1200/JCO.19.03266.
26. Gunderson L.L., Moughan J., Ajani J.A., Pedersen J.E., Winter K.A., Benson A.B., Thomas C.R., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C.G. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87(4): 638–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.035.
27. Meulendijks D., Dewit L., Tomaso N.B., van Tinteren H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer.* 2014; 111(9): 1726–33. doi: 10.1038/bjc.2014.467.

Поступила/Received 30.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.08.2023

Принята к публикации/Accepted 17.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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; профессор кафедры хирургических болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Михалёва Юлия Юрьевна, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-9449-2135.

Авдеенко Виолетта Андреевна, студентка 6-го курса медицинского факультета, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9242-2303.

Березовская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5837-3465. ORCID: 0000-0002-3549-4499.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581.

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4559-3613.

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 и РАО, главный онколог РФ, 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

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

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

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

Титова Людмила Николаевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Березовская Татьяна Павловна: пересмотр данных магнитно-резонансной томографии по теме научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гулидов Игорь Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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; Professor of the Department of Surgical Diseases, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPHI (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Yulia Yu. Mihaleva, MD, Oncologist of the Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, 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: 0000-0002-9449-2135.

Violetta A. Avdeenko, 6th year student, the Faculty of Medicine, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPHI (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, Oncologist of the Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

Tatiana P. Berezovskaya, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Magnetic Resonance Imaging, 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: 0000-0002-3549-4499.

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of the Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

Leonid O. Petrov, MD, PhD, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

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, Chief Oncologist of the Russian Federation, 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, 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: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey A. Nevolskikh: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Yulia Yu. Mihaleva: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Violetta A. Avdeenko: data collection, statistical data analysis, writing of the manuscript.

Lyudmila N. Titova: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Tatiana P. Berezovskaya: revision of magnetic resonance imaging data on the topic of a scientific article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Igor A. Gulidov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Leonid O. Petrov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Sergey A. Ivanov: analysis of scientific work, scientific management.

Andrej D. Kaprin: analysis of scientific work, scientific management.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43

For citation: Kuzmina E.S., Fedyanin M. Yu., Reshetov I.V., Pokataev I.A., Galkin V.N. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 34–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ РЕГОРАФЕНИБОМ И РЕИНТРОДУКЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ – РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.С. Кузьмина¹, М.Ю. Федянин^{2,3,4}, И.В. Решетов⁵, И.А. Покатаев¹,
В.Н. Галкин¹

ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», г. Москва, Россия¹

Россия, 117152, Загородное шоссе, 18А, стр. 7. E-mail: kuz011@mail.ru¹

ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка ДЗМ», г. Москва, Россия²

Россия, 108814, г. Москва, ул. Сосенский стан, 8, п. Коммунарка²

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

Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24³

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70⁴

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

Минздрава России, г. Москва, Россия⁵

Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4⁵

Аннотация

Цель исследования – сравнить эффективность различных вариантов системной терапии метастатического рака толстой кишки в 3-й и последующих линиях лечения. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Собраны данные 2 российских клиник. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость (ОВ). Дополнительный критерий – выживаемость без прогрессирования (ВБП). Проведены одно- и многофакторный анализы влияния различных признаков на ВБП. Для выполнения задачи по оценке эффективности регорафениба и повторного назначения ранее эффективных препаратов необходимо было доказать эквивалентность 6-месячной общей выживаемости при повторном назначении химиотерапии и таргетной терапии в 3-й линии и при назначении регорафениба, при условии, что границы эквивалентности будут находиться в диапазоне 0,8–1,25. При вероятности ошибки первого рода 0,05, мощности исследования 80 % в исследовании необходимо включить суммарно 178 пациентов (по 89 человек в каждой группе). **Результаты.** В базе идентифицированы 215 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки (МРТК), получившие две или более линии противоопухолевой лекарственной терапии с 2010 по 2021 г. Было отобрано 132 пациента, которым проводилась терапия регорафенибом в анамнезе, и 83 пациента, у которых в качестве 3-й линии была проведена повторно ранее применявшаяся схема химиотерапии. Медиана ОВ в группах реинтродукции и регорафениба не отличалась (отношение рисков (ОР) 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,45; $p=0,920$); 6-месячная ОВ составила 74 и 70 % соответственно. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше в группе реинтродукции (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,3–2,7; $p<0,001$). В рамках многофакторного анализа реинтродукция ранее проведенных схем лечения сохранила свое независимое позитивное влияние на выживаемость без прогрессирования (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,8; $p<0,001$). В нашем исследовании токсичность 3-й линии ХТ развилась у 117 (54,4 %)

из 215 пациентов, причем в группе регорафениба значимо чаще – 67,4 % (89/132) vs 33,7 % (28/83) в группе с повторным назначением ранее эффективных схем ($p < 0,001$). **Заключение.** Не выявлено отличий в общей выживаемости у больных мРПК, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Выживаемость без прогрессирования достоверно выше в группе реинтродукции в 3-й линии при значимо меньшей токсичности.

Ключевые слова: рак толстой кишки, регорафениб, химиотерапия, ретроспективное исследование.

EFFICACY AND TOXICITY OF REGORAFENIB COMPARED TO REINTRODACTION OF CHEMOTHERAPY IN METASTATIC COLON CANCER: RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

E.S. Kuzmina¹, M.Yu. Fedyanin^{2,3,4}, I.V. Reshetov⁵, I.A. Pokataev¹, V.N. Galkin¹

City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia¹

18A, Zagorodnoye shosse, 117152, Moscow, Russia. E-mail: kuz011@mail.ru¹

Moscow Multidisciplinary Center "Kommunarka", Moscow, Russia²

8, Sosenskiy stan St., 108814, Moscow, Russia²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia³

24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia³

N.I. Pirogov National Research Medical University of Health of the Russia, Moscow, Russia⁴

70, Nizhnaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia⁴

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia⁵

2, Bolshaya Pirogovskaya St., 119991, Moscow, Russia⁵

Abstract

The objective of the study is to compare the effectiveness of various systemic therapies in the 3rd and subsequent lines of therapy of metastatic colon cancer. **Material and Methods.** Retrospective multicenter study collected data from 2 clinics of the Russian Federation. We considered overall survival (OS) as the main criterion of effectiveness. Progression-free survival (PFS) was the additional criterion. We performed a single- and multifactorial analysis of the effect of various parameters on PFS. To evaluate the effectiveness of regorafenib and the reintroduction of previously effective drugs, we should prove the equivalence of reintroduction of the 3rd line chemotherapy (CT) and targeted therapy to regorafenib on the 6-month overall survival, provided that the equivalence boundaries would be between 0.8 and 1.25. To reach the 0.05 probability of type I error and the 80 % study power, 178 patients (89 in each group) should be included in the study. **Results.** The database identified 215 patients with morphologically confirmed metastatic colon cancer who received two or more lines of antitumor drug therapy from 2010 to 2021. We selected 132 patients with the history of regorafenib therapy and 83 patients with the reintroduction of a previously used chemotherapy regimen as 3rd line treatment. The median OS in the reintroduction and regorafenib groups did not differ (HR, 1.01; 95 % CI, 0.7–1.45; $p=0.920$); 6-month OS were 74 and 70 %, respectively. Progression-free survival was significantly higher in the reintroduction group (HR, 1.94; 95 % CI, 1.3–2.7; $p<0.001$). Multivariate analysis showed that the reintroduction of previous treatment regimens kept its independent positive effect on PFS (HR, 1.9; 95 % CI, 1.3–2.8; $p<0.001$). In our study, toxicity on the 3rd line of CT developed in 117 (54.4 %) of 215 patients and significantly more frequent in the regorafenib group: 67.4 % (89/132) vs 33.7 % (28/83) in the group with repeated administration of previously effective regimens ($p<0.001$). **Conclusion.** Regorafenib and reintroduction of the previous treatment in the 3rd line did not differ in overall survival. Progression-free survival was significantly higher in the reintroduction group as the 3rd line of treatment, with significantly lower toxicity.

Key words: colon cancer, chemotherapy, regorafenib, chemotherapy, retrospective study.

Введение

Долгое время стандарт терапии 3-й линии метастатического колоректального рака (мКРР) отсутствовал. Сравнительно недавно в клинической практике появился мультикиназный ингибитор регорафениб, продемонстрировавший преимущество

по общей выживаемости у больных мКРР после прогрессирования на оксалиплатине, иринотекане, антиангиогенных препаратах и EGFR-ингибиторах (при диком типе RAS) по сравнению с плацебо. В группе регорафениба медиана ОВ составила 6,4 мес, в группе плацебо – 5,0 мес (ОР 0,77; $p=0,005$).

Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 465 (93 %) пациентов, получавших регорафениб, и у 154 (61 %) пациентов, получавших плацебо [1].

В настоящее время назначение регорафениба в 3-й линии лечения является стандартным подходом. Однако его скромная эффективность и значимая токсичность делают актуальным поиск новых терапевтических опций. В связи с этим во многих странах рассматривается возможность повторного назначения ранее эффективных схем лечения [2, 3]. Данный подход в представленной статье мы будем называть реинтродукцией. При этом результаты сравнения реинтродукции с регорафенибом мало представлены в литературе.

Цель исследования – сравнить эффективность и токсичность регорафениба и реинтродукции у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, спрессиовавшихся после двух линий химиотерапии, а также выявить факторы, негативно влияющие на результаты лечения регорафенибом.

Материал и методы

Нами проведено многоцентровое ретроспективное исследование, в ходе которого изучены данные из первичной медицинской документации пациентов с мРТК, получавших лечение на базе 2 российских клиник (n=215): ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗМ, г. Москва (n=125), ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», г. Салехард (n=90), с 2010 по 2021 г. Задачи исследования – сравнить показатели ОВ и ВБП у больных метастатическим раком толстой кишки в 3-й линии лечения на терапии регорафенибом и реинтродукцией ранее эффективных схем; оценить факторы прогноза при терапии регорафенибом в отношении ВБП; оценить токсичность лечения с точки зрения частоты и степени нежелательных явлений в группах реинтродукции и регорафениба. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: получавшие терапию регорафенибом или реинтродукцию ранее эффективных схем лечения в 3-й линии терапии мКРР; имевшие прогрессирование опухолевого процесса после применения фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана; в первичной медицинской документации представлены данные по основным прогностическим факторам.

Нами проанализированы такие факторы прогноза, как возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, показатели оценки первичной опухоли (T), регионарных лимфатических узлов (N), отдаленных метастазов (M), мутационный статус генов RAS, BRAF, MSI, локализация и количество метастатических локусов, наличие в анамнезе адьювантной химиотерапии, удаление первичного опухолевого очага, хирургическое лечение метастазов, линия терапии регорафенибом, редукция

дозы регорафениба, стартовая доза регорафениба, перерыв в лечении регорафенибом.

Для выполнения задачи по оценке эффективности регорафениба и повторного назначения ранее эффективных препаратов необходимо было доказать эквивалентность 6-месячной общей выживаемости при повторном назначении химиотерапии и таргетной терапии в 3-й линии и при назначении регорафениба, при условии, что границы эквивалентности будут находиться в диапазоне 0,8–1,25. При вероятности ошибки первого рода 0,05, мощности исследования 80 % в исследование необходимо включить суммарно 178 пациентов (по 89 пациентов в группе, с учетом потери данных 10 % пациентов). Для расчета выживаемости мы применяли метод Каплана–Майера. В зависимости от статистической ситуации сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранк-теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Cox анализа. Для сравнения малых групп использовался χ^2 -Пирсона. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. В случае изучения выживаемости многофакторный анализ выполнялся с помощью пошагового регрессионного анализа Cox или биномиального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии. В многофакторный анализ включались признаки, которые по результатам однофакторного анализа показали тенденцию во влиянии на показатели выживаемости без прогрессирования ($p \leq 0,20$). Однофакторный анализ проводился в отношении следующих признаков: пол, возраст, показатели T, N, M, локализация первичной опухоли, мутационный статус генов RAS, MSI, наличие адьювантной химиотерапии в анамнезе, схема адьювантной химиотерапии, удаление первичного очага в анамнезе, муцинозная аденокарцинома, компонент перстневидноклеточного рака в опухоли, степень дифференцировки опухоли (G), хирургическое лечение метастазов, линия назначения регорафениба, метастазы в печени, метастазы в легких, по брюшине, в забрюшинные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, кости, селезенку, яичники, головной мозг, асцит, плеврит, локальный рецидив, число органов, пораженных метастазами, соматический статус по шкале ECOG. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Результаты

Мы провели ретроспективный анализ базы данных пациентов с мРТК. В базе были идентифицированы 215 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки, получившие две или более линии противоопухолевой лекарственной терапии. Было отобрано 83 пациента, которым не проводилась терапия регорафенибом в анамнезе, а в качестве 3-й

и последующих линий были повторно проведены ранее применявшиеся схемы химиотерапии. В сравниваемых группах не выявлено значимых различий по основным прогностическим признакам (табл. 1). Однако в группе регорафениба большее число пациентов имели метастазы по брюшине, метакронные метастазы и мутацию в гене BRAF. В группе реинтродукции большее число пациентов имели изначально метастатический процесс, неизвестный статус MSI. Количество проведенных линий лечения было больше в группе регорафениба. Наиболее часто регорафениб был назначен в 3-й линии.

При медиане наблюдения 30,4 мес не отмечено различий в общей выживаемости в исследуемых группах. Медиана общей выживаемости составила 10 мес (95 % ДИ 8,6–11,3) в группе реинтродукции и 9 мес в группе регорафениба (95 % ДИ 7–10,9) (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,45; $p=0,920$) (рис. 1), 6-месячная ОВ – 74 и 70 % соответственно. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше в группе реинтродукции. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3 мес

(95 % ДИ 2,7–3,2) в группе регорафениба и 6 мес (95 % ДИ 3,8–8,1) в группе реинтродукции (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,3–2,7; $p<0,001$) (рис. 2).

Учитывая наличие расхождения между группами по некоторым характеристикам, был проведен однофакторный (табл. 2), а затем и многофакторный анализ (табл. 3) признаков в отношении выживаемости без прогрессирования. Значимым фактором, негативно влияющим на ВБП, являлся высокий показатель соматического статуса ECOG (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,1–1,9; $p=0,004$). Факторами, ассоциированными с улучшением выживаемости без прогрессирования, были размеры первичной опухоли – показатель Т (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,5–0,9; $p=0,016$), сторона локализации первичной опухоли – левосторонняя локализация (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,4–0,9; $p=0,026$). В рамках многофакторного анализа реинтродукция ранее проведенных схем лечения сохранила свое независимое позитивное влияние на ВБП (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,2–2,8; $p<0,001$).

В нашем исследовании токсичность на 3-й линии ХТ развилась у 117 (54,4 %) из 215 пациентов,

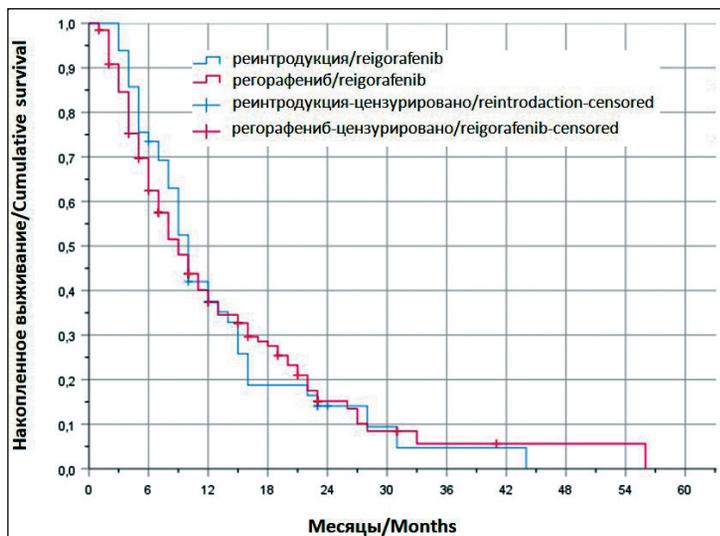


Рис. 1. Общая выживаемость
Fig. 1. Overall survival

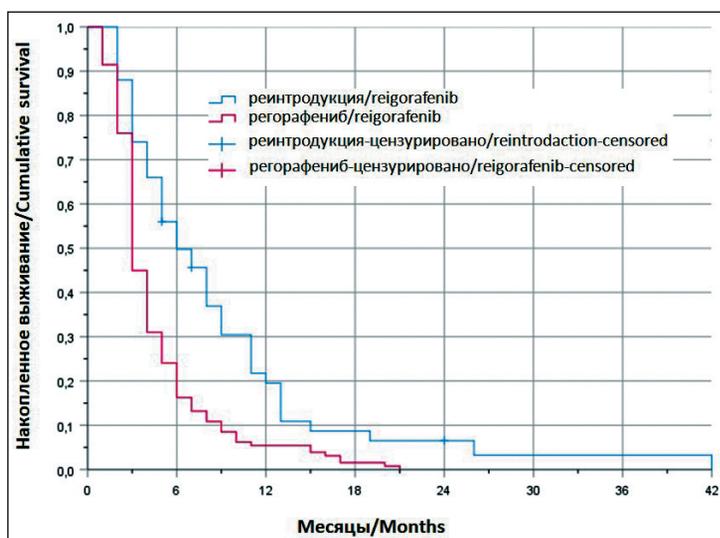


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 2. Progression-free survival

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов (n=215)
Patient's characteristics (n=215)

Показатель/Parameter	Повторное назначение ранее эффективной химиотерапии/ Rechallenge of previously effective chemotherapy (n=83)	Регорафениб/ Regorafenib	hkPp
Пол/Gender			
Женский/Female	29 (34,9 %)	62 (47,0 %)	0,082
Мужской/Male	54 (65,0 %)	70 (53,0 %)	
Показатель T/T stage			
2	3 (3,6 %)	12 (14,4 %)	0,300
3	38 (45,7 %)	55 (41,6 %)	
4	42 (50,6 %)	65 (49,2 %)	
Показатель N/N stage			
0	30 (36,1 %)	44 (33,3 %)	0,674
1	36 (43,3 %)	54 (40,9 %)	
2	17 (20,4 %)	34 (25,7 %)	
Показатель M/M stage			
0	28 (33,7 %)	71 (53,7 %)	0,004
1	55 (66,2 %)	61 (46,2 %)	
Локализация/Localization			
Правосторонняя/Right-sided	12 (14,4 %)	30 (22,7 %)	0,137
Левосторонняя/Left-sided	71 (85,5 %)	102 (77,2 %)	
Удаление первичной опухоли/Primary tumor removed			
Не выполнялось/Not implemented	17 (20,4 %)	17 (12,8 %)	0,137
Выполнялось/Implemented	66 (79,5 %)	115 (87,1 %)	
Гистотип опухоли/Tumor histotype			
Муцинозная карцинома/Mucinous adenocarcinoma	10 (12,0 %)	12 (9,0 %)	0,486
Степень дифференцировки G/ Grade of differentiation G	0	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
	1	8 (9,6 %)	30 (22,7 %)
	2	72 (86,0 %)	91 (68,9 %)
	3	3 (3,6 %)	10 (7,5 %)
Компонент перетневидноклеточного рака/ Component of cricoid cell carcinoma	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,850
mKRAS	wtKRAS	50 (60,2 %)	71 (53,7 %)
	mKRAS	20 (24,0 %)	47 (35,6 %)
	Не исследовался/No data	13 (15,6 %)	14 (10,6 %)
mNRAS	wtNRAS	67 (80,7 %)	110 (83,3 %)
	mNRAS	3 (3,6 %)	8 (6,0 %)
	Не исследовался/No data	13 (15,6 %)	14 (10,6 %)
mBRAF	wtBRAF	35 (42,1 %)	102 (77,2 %)
	mBRAF	2 (2,4 %)	4 (3,03 %)
	Не исследовался/No data	46 (55,4 %)	26 (19,6 %)
MSI	MSI-high	0 (0,0 %)	3 (2,2 %)
	MSS	21 (25,3 %)	73 (55,3 %)
	Не исследовался/No data	62 (74,6 %)	56 (42,4 %)
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy	19 (22,8 %)	51 (38,6 %)	0,016
Количество органов, пораженных метастазами на 1-й линии/ Number of organs affected by metastases on 1 line	1	50 (60,2 %)	69 (58,0 %)
	2	22 (26,5 %)	43 (66,2 %)
	3	9 (10,8 %)	17 (65,4 %)
	4	2 (4,8 %)	3 (52,2 %)
Метастазы в печени/Liver metastases	39 (46,9 %)	96 (72,7 %)	0,426
Метастазы в легких/Lung metastases	31 (37,3 %)	78 (59,0 %)	0,690
Метастазы по брюшине/Peritoneal metastases	12 (14,4 %)	53 (40,1 %)	0,043
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы/ Retroperitoneal lymph node metastases	13 (15,6 %)	38 (28,7 %)	0,721

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Метастазы в лимфоузлы средостения/ Mediastinal lymph node metastases	4 (4,8 %)	8 (6,0 %)	0,632
Метастазы в кости/Bone metastases	9 (10,8 %)	21 (15,9 %)	0,724
Метастазы в селезенку/Spleen metastases	3 (3,6 %)	1 (0,7 %)	0,031
Метастазы в яичники/Ovaries metastases	3 (3,6 %)	10 (7,5 %)	0,724
Метастазы в головной мозг/Brain metastases	1 (1,2 %)	5 (3,7 %)	0,550
Асцит/Ascites	2 (2,4 %)	8 (6,0 %)	0,590
Плеврит/Pleuritis	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,815
Локальный рецидив/Local relapse	5 (6,0 %)	15 (11,3 %)	0,801
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status			
0	8 (9,6 %)	18 (13,6 %)	
1	32 (38,5 %)	92 (69,6 %)	0,779
2	9 (10,8 %)	20 (15,5 %)	
Количество проведенных линий лечения/Number of treatment lines performed			
2	31 (37,3 %)	1 (0,7 %)	
3	31 (37,3 %)	63 (47,7 %)	
4	10 (12,0 %)	34 (25,7 %)	<0,001
5	9 (10,8 %)	32 (24,2 %)	
6	2 (2,4 %)	2 (1,5 %)	

Примечание: * – из анализа были исключены пациенты с неизвестным мутационным статусом.

Note: * – patients with unknown mutational status were excluded from the analysis.

в группе регорафениба она наблюдалась значительно чаще – 67,4 % (89/132) vs 33,7 % (28/83) в группе с повторным назначением ранее эффективных схем ($p < 0,001$) (табл. 4). Значимо чаще в группе регорафениба встречались астения – 42 (30,3 %) vs 2 (2,4 %) ($p < 0,001$), артериальная гипертензия – 26 (18,8 %) vs 0 ($p < 0,001$), ладонно-подошвенный синдром – 19 (14,4 %) vs 2 (2,4 %) ($p = 0,002$). В группе реинтродукции чаще наблюдалась неврологическая токсичность – 12 (14,5 %) vs 6 (4,6 %) ($p = 0,001$). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе регорафениба были артериальная гипертензия – 9 (5,9 %) vs 0, диарея – 8 (3,8 %) vs 4 (2,4 %), ладонно-подошвенный

синдром – 4 (3,0 %) vs 0. Значимые различия по частоте серьезных нежелательных явлений между группами были только для артериальной гипертензии (рис. 3).

Обсуждение

Рандомизированные исследования показали преимущество регорафениба в выживаемости по сравнению с плацебо. В нашем исследовании при сравнении регорафениба с реинтродукцией ранее эффективных схем химиотерапии не выявлено отличий в общей выживаемости. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба была больше в нашем исследовании в отличие от рандомизирован-

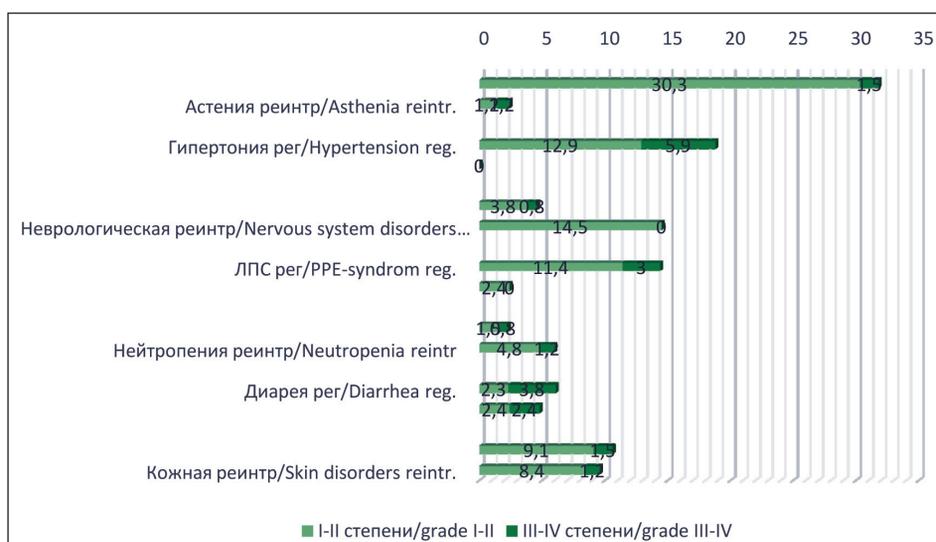


Рис. 3. Частота наиболее выраженной токсичности
Fig. 3. Frequency of the most pronounced toxicity

Результаты однофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования
Factors affecting progression-free survival (univariate analysis)

Фактор. Factor	p	Отношение рисков/ Hazard ratio	95 % ДИ для отношения рисков/ 95 % CI	
			Нижняя граница/ Lower limit	Верхняя граница/ Upper limit
Пол/Gender	0,774	0,9	0,709	1,292
Возраст/Age	0,413	0,9	0,978	1,009
Показатель T/T stage	0,052	0,7	0,626	1,002
Показатель N/N stage	0,465	1,0	0,879	1,326
Показатель M/M stage	0,518	1,1	0,816	1,495
Локализация/Localization	0,072	0,7	0,495	1,030
mKRAS	0,821	1,0	0,953	1,062
mNRAS	0,969	1,0	0,948	1,057
mBRAF	0,809	0,9	0,958	1,034
MSI-high	0,702	1,0	0,966	1,052
HER2neu	0,658	0,9	0,928	1,048
Удаление первичного очага/Primary tumor removed	0,118	0,7	0,436	1,098
Муцинозная аденокарцинома/ Mucinous adenocarcinoma	0,083	1,5	0,942	2,626
Степень дифференцировки опухоли G/ Grade of differentiation G	0,552	0,9	0,634	1,275
Компонент перстневидно-клеточного рака в опухоли/ Component of cricoid cell carcinoma	0,391	1,8	0,454	7,515
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy	0,286	0,8	0,618	1,153
Схема адьювантной химиотерапии/ Adjuvant chemotherapy regimen	0,698	1,0	0,883	1,205
Хирургия метастазов/Surgery for metastasis	0,116	0,7	0,546	1,069
Линия назначения регорафениба/ Regorafenib treatment line	0,334	1,1	0,895	1,386
Метастазы в печени/Liver metastases	0,084	1,4	0,959	1,957
Метастазы в легких/Lung metastases	0,122	0,7	0,577	1,067
Метастазы по брюшине/Peritoneal metastases	0,910	0,9	0,717	1,345
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы/ Retroperitoneal lymph node metastases	0,285	1,2	0,859	1,679
Метастазы в лимфоузлы средостения/ Mediastinal lymph node metastases	0,510	0,8	0,453	1,483
Метастазы в кости/Bone metastases	0,389	1,1	0,796	1,795
Метастазы в селезенку/Spleen metastases	0,285	0,6	0,215	1,572
Метастазы в яичники/Ovaries metastases	0,304	1,3	0,763	2,383
Метастазы в головной мозг/Brain metastases	0,954	0,9	0,399	2,376
Асцит/Ascites	0,216	1,5	0,789	2,852
Плеврит/Pleuritis	0,483	0,6	0,211	2,087
Локальный рецидив/Local relapse	0,654	1,1	0,697	1,776
Число органов, пораженных метастазами/ Number of organs affected by metastasis	0,773	1,0	0,894	1,163
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status	0,004	1,4	1,133	1,912

ных исследований (9 vs 6,4 мес – в исследовании CORRECT и 8,8 мес – в исследовании CONCUR), тогда как частота развития токсичности в группе регорафениба в нашем исследовании ниже, чем в рандомизированных исследованиях (67,4 vs 93 % – в исследовании CORRECT и 97 % – в исследовании CONCUR), что связано с ретроспективным характером нашей работы, недостаточным репортированием о нежелательных явлениях в рутинной

клинической практике [1, 4].

В 2019 г. опубликованы данные аналогичного ретроспективного исследования, проведенного в Италии. В исследование включены 174 пациента, 131 пациент получал регорафениб в 3-й линии лечения, 43 пациентам проводилось повторное назначение режима FOLFOX. В этом исследовании получены отличия между группами в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости. Общая

Таблица 3/Table 3

Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования
Factors affecting progression-free survival (multivariate analysis)

Фактор/Factor	p	Отношение рисков/ Hazard ratio	95 % ДИ для отношения рисков/ 95 % CI	
			Нижняя граница/ Lower limit	Верхняя граница/ Upper limit
Реинтродукция/Rechallenge of chemotherapy	<0,001	1,9	1,346	2,839
Показатель T/T stage	0,016	0,7	0,554	0,941
Сторона локализации первичной опухоли/Localization	0,026	0,6	0,431	0,948
Удаление первичного очага/Primary tumor removed	0,110	0,6	0,405	1,096
Муцинозная аденокарцинома/Mucinous adenocarcinoma	0,349	1,3	0,748	2,276
Хирургия метастазов/Surgery for metastasis	0,349	0,8	0,566	1,222
Метастазы в печени/Liver metastases	0,124	1,3	0,919	2,029
Метастазы в легких/Lung metastases	0,289	0,8	0,613	1,157
Статус по шкале ECOG/ECOG performance status	0,003	1,5	1,161	2,051

Таблица 4/Table 4

Осложнения на фоне реинтродукции и терапии регорафенибом
Complications associated with rechallenge of chemotherapy or regorafenib

Осложнения/Complications	Повторное назначение ранее эффективных схем (n=83)/ Rechallenge of previously effective chemotherapy (n=83)	Регорафениб (n=132)/ Regorafenib (n=132)	P
Кожная токсичность/Skin disorders			
I-II степени/I-II grade	7 (8,4 %)	12 (9,1 %)	0,539
III-IV степени/III-IV grade	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,669
Всех степеней/All grade	8 (9,6 %)	14 (10,6 %)	0,507
Диарея/Diarrhea			
I-II степени/I-II grade	2 (2,4 %)	3 (2,3 %)	0,641
III-IV степени/III-IV grade	2 (2,4 %)	5 (3,8 %)	0,449
Всех степеней/All grade	4 (4,8 %)	8 (6,1 %)	0,477
Нейтропения/Neutropenia			
I-II степени/I-II grade	4 (4,8 %)	2 (1,5 %)	0,157
III-IV степени/III-IV grade	1 (1,2 %)	1 (0,8 %)	0,624
Всех степеней/All grade	5 (6,0 %)	3 (2,3 %)	0,148
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia			
I-II степени/I-II grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
Ладонно-подошвенный синдром/Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome			
I-II степени/I-II grade	2 (2,4 %)	15 (11,4 %)	0,013
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	4 (3,0 %)	0,140
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	19 (14,4 %)	0,002
Неврологическая токсичность/Nervous system disorders			
I-II степени/I-II grade	12 (14,5 %)	5 (3,8 %)	0,006
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0,614
Всех степеней/All grade	12 (14,5 %)	6 (4,6 %)	0,012
Гепатотоксичность/Hepatic failure			
I-II степени/I-II grade	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0,376
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	1 (0,8 %)	0,614
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229
Артериальная гипертензия/Arterial hypertension			
I-II степени/I-II grade	0 (0 %)	17 (12,9 %)	<0,001
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	9 (5,9 %)	0,011
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	26 (18,8 %)	<0,001
Анемия/Anemia			
I-II степени/I-II grade	2 (2,4 %)	4 (3,0 %)	0,574
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	4 (3,0 %)	0,140
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	8 (6,0 %)	0,185
Тошнота/Nausea			
I-II степени/I-II grade	1 (1,2 %)	6 (4,6 %)	0,173
III-IV степени/III-IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	1 (1,2 %)	6 (4,6 %)	0,173

	Астения/Asthenia		
I–II степени/I–II grade	1 (1,2 %)	40 (30,3 %)	<0,001
III–IV степени/III–IV grade	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)	0,669
Всех степеней/All grade	2 (2,4 %)	42 (31,8 %)	<0,001
	Стоматит/Stomatitis		
I–II степени/I–II grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229
III–IV степени/III–IV grade	0 (0 %)	0 (0 %)	1
Всех степеней/All grade	0 (0 %)	3 (2,3 %)	0,229

выживаемость была значительно выше при повторном назначении FOLFOX, чем при применении регорафениба, – 13 vs 6 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,33–0,66; $p=0,0002$); ВБП также была значительно выше в группе повторного назначения FOLFOX по сравнению с группой регорафениба – 5 vs 3 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,46–0,89; $p=0,007$) [5].

Аналогичное ретроспективное исследование проведено в нескольких онкологических клиниках Турции. В исследование включены 104 пациента, получивших ранее две линии химиотерапии по поводу мКРР. Из них 73 пациента получали регорафениб, 31 пациенту была повторно назначена химиотерапия. Общая выживаемость была лучше при повторном назначении химиотерапии, чем при применении регорафениба (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,16–0,54, $p<0,001$). Медиана ОВ составила 12,0 мес (95 % ДИ 8,1–15,9) в группе повторного назначения по сравнению с 6,6 мес (95 % ДИ 6,0–7,3) в группе регорафениба ($p<0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе реинтродукции была выше – 9,16 мес (95 % ДИ 7,15–11,18) по сравнению с группой регорафениба – 3,41 мес (95 % ДИ 3,01–3,82) [6].

По сравнению с данными приведенных исследований в нашей работе также отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования в группе повторного назначения химиопрепаратов, но показатели общей выживаемости в сравниваемых группах были эквиваленты. По-видимому, это отличие связано с группой регорафениба, в

которой получена высокая, аналогичная группам реинтродукции в литературе, медиана общей выживаемости – 9 мес. Вероятнее всего, это связано с тем, что большей части пациентов после регорафениба проводилось повторное назначение ранее эффективных препаратов. Тогда как в группе реинтродукции в нашей работе никому из пациентов не проводилась терапия регорафенибом. Второе объяснение может быть связано с большим числом включенных пациентов по сравнению с данными литературы.

Основным недостатком нашего исследования можно считать его ретроспективный характер. Также мы не проводили различий между реинтродукцией (повторным назначением препаратов после перерыва в лечении) и «rechallenge» (повторным назначением препаратов после прогрессирования, зарегистрированного в процессе лечения). Для полноценного ответа на вопрос, что лучше – реинтродукция или регорафениб и в какой последовательности назначать данные опции терапии, – необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования.

Заключение

Не выявлено отличий в общей выживаемости у больных, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Выживаемость без прогрессирования достоверно лучше в группе реинтродукции при меньшей токсичности. Полученные данные можно учитывать при назначении 3-й линии лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouché O., Mineur L., Barone C., Adenis A., Tabernero J., Yoshino T., Lenz H.J., Goldberg R.M., Sargent D.J., Cihon F., Cupit L., Wagner A., Laurent D.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 303–12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J.F., Barone C., Ychou M., Peeters M., Brenner B., Hofheinz R.D., Maiello E., André T., Spallanzani A., Garcia-Carbonero R., Arriaga Y.E., Verma U., Grothey A., Kappeler C., Miriyala A., Kalmus J., Falcone A., Zaniboni A. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist*. 2019; 24(2): 185–92. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0072.
- Lai E., Pizzoni M., Ziranu P., Cremolini C., Lonardi S., Banzi M., Mariani S., Liscia N., Ciniere S., Dettori M., Mencoboni M., Nappo F., Piacentini G., Labianca R., Zucchelli G., Boccaccino A., Conca V., Pusceddu V., Zaniboni A., Scartozzi M.; GISCAD (Gruppo Italiano per

lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente, Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tumors). Long Term Survival With Regorafenib: REALITY (Real Life in Italy) Trial – A GISCAD Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2021; 20(4): 253–62. doi: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.

4. Li J., Qin S., Xu R., Yau T.C., Ma B., Pan H., Xu J., Bai Y., Chi Y., Wang L., Yeh K.H., Bi F., Cheng Y., Le A.T., Lin J.K., Liu T., Ma D., Kappeler C., Kalmus J., Kim T.W.; CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6): 619–29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.

5. Categari M.A., Zurlo I.V., Stefano B.D., Camarda F., Dio C.D., Garufi G., Cassano A., Barone C.A., Bria E., Basso M., Orlandi A. FOLFOX rechallenge versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4s): 669. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.669.

6. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A., Demir T., Şarı M., Ozkul O., Araz M., Doğan A.F., Demircan N.C., Uzunoglu S., Çiçin I., Erdoğan B. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83(1): 115–22. doi: 10.1007/s00280-018-3713-6.

Поступила/Received 14.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 11.08.2023

Принята к публикации/Accepted 17.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузьмина Евгения Сергеевна, заведующая отделением химиотерапии № 2, дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ЦАОП № 1, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9668-5733.

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель химиотерапевтической службы, ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка ДЗМ»; старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; научный консультант, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4381-5628.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604.

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы противоопухолевого лекарственного лечения, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7338-9428.

Галкин Всеволод Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3148-4843.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кузьмина Евгения Сергеевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Федянин Михаил Юрьевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Решетов Игорь Владимирович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Покатаев Илья Анатольевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Галкин Всеволод Николаевич: общее руководство проектом, 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

Evgenia S. Kuzmina, MD, Head of the Department of Chemotherapy No. 2, Day hospital of antitumor drug therapy No. 2, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

Mikhail.Yu. Fedyanin, MD, DSc, Head of the Chemotherapy Department, Moscow Multidisciplinary Center "Kommunarka"; Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; scientific consultant, N.I. Pirogov National Research Medical University of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Igor V. Reshetov, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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).

Ilya A. Pokataev, MD, DSc, Head of the Chemotherapeutic Service, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

Vsevolod N. Galkin, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Chief Physician, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgenia S. Kuzmina: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mikhail.Yu. Fedyanin: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Igor V. Reshetov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilya A. Pokataev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vsevolod N. Galkin: 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: Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В., Дёшкина Т.И., Карпенко Е.Ю., Болотина Л.В., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Феденко А.А. Динамика уровня маркера острого повреждения почек КИМ-1 в моче онкологических больных, получающих химиотерапию с цисплатином. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 44–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-44-54

For citation: Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Savchina V.V., Deshkina T.I., Karpenko E.Yu., Bolotina L.V., Alentov I.I., Marshutina N.V., Fedenko A.A. Dynamics of urinary KIM-1 as a biomarker of acute kidney injury in cancer patients undergoing cisplatin-based chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 44–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-44-54

ДИНАМИКА УРОВНЯ МАРКЕРА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК КИМ-1 В МОЧЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ С ЦИСПЛАТИНОМ

Н.С. Сергеева, Т.А. Кармакова, В.В. Савчина, Т.И. Дёшкина, Е.Ю. Карпенко, Л.В. Болотина, И.И. Алентов, Н.В. Маршутина, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3. E-mail: kalmar123@yandex.ru

Аннотация

Препараты платины – основной компонент большинства схем химиотерапии (ХТ) онкологических больных, однако возможность их применения может быть лимитирована нефротоксичностью. На роль раннего маркера острого повреждения почек (ОПП), индуцированного цисплатином, претендует КИМ-1 (kidney injury molecule 1). **Цель исследования** – оценить динамику содержания КИМ-1 в моче (uKIM-1) у пациентов, получающих ХТ с высоким риском нефротоксического действия на протяжении всего курса противоопухолевого лекарственного лечения. **Материал и методы.** В исследование включено 19 первичных больных солидными злокачественными новообразованиями. Уровень uKIM-1 определяли методом иммуноферментного анализа каждым циклом ХТ (режимы, включающие цисплатин или оксалиплатин) и через сутки после введения цитостатиков. Величины uKIM-1 нормировали на концентрацию в моче креатинина (uKIM-1). Состояние почек оценивали по содержанию в крови креатинина (sCr) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). **Результаты.** До начала лечения лабораторные показатели функционального состояния почек у пациентов находились в пределах нормальных значений. На фоне ХТ только у 1 (5,3 %) больного наблюдалось увеличение sCr более чем на 50 % и снижение СКФ до 68 мл/мин/1,73 м², что соответствует I стадии ОПП (KDIGO). uKIM-1 до начала лечения превышал верхнюю границу нормы (3,4 нг/мг_{uCr}) у 3 больных (15,8 %; медиана 2,1 нг/мг_{uCr}); к началу 2-го курса ХТ – у 9 больных (47,4 %; медиана 3,2 нг/мг_{uCr}; p=0,0025, критерий Манна–Уитни); к началу 3-го курса – у 12 больных (63,2 %; медиана 4,9 нг/мг_{uCr}; p=0,00007). На фоне ХТ с цисплатином средний уровень uKIM-1 нарастал с каждым последующим циклом, в большинстве случаев – уже через 1 сут после введения цитостатиков. При использовании схем ХТ, не включающих цисплатин, но содержащих оксалиплатин, увеличения uKIM-1 на фоне лечения не наблюдалось. Достижение показателем uKIM-1 порогового уровня 6,0 нг/мг_{uCr} к началу очередного цикла ХТ было ассоциировано с высокой вероятностью дальнейшего его увеличения (RR=18,8; p=0,0051). **Заключение.** Возрастание уровня uKIM-1 после введения цисплатина может расцениваться как проявление субклинического повреждения почек. Увеличение uKIM-1 в начале очередного цикла ХТ в перспективе может быть основанием для усиленных профилактических мероприятий или назначения менее нефротоксичных схем лечения.

Ключевые слова: молекула повреждения почек 1 (КИМ-1), химиотерапия, цисплатин, нефротоксичность.

DYNAMICS OF URINARY KIM-1 AS A BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY

N.S. Sergeeva, T.A. Karmakova, V.V. Savchina, T.I. Deshkina, E.Yu. Karpenko, L.V. Bolotina, I.I. Alentov, N.V. Marshutina, A.A. Fedenko

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
3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: kalmar123@yandex.ru

Abstract

Platinum is the main component of the most chemotherapy (CT) regimens, but their use may be limited because of nephrotoxicity. Kidney injury molecule 1 (KIM-1) is considered as an early marker of cisplatin-induced acute kidney injury (AKI). **The aim of our study** was to evaluate the changes in the urinary levels of KIM-1 (uKIM-1) in cancer patients receiving nephrotoxic CT throughout the entire course of the treatment. **Material and Methods.** The level of uKIM-1 was determined by enzyme immunoassay in untreated 19 patients with solid malignancies before each CT cycle (regimens with cisplatin or oxaliplatin) and every next day after cytostatic drugs administration. uKIM-1 values were normalized to urinary creatinine concentration (uKIM-1). The kidneys function was assessed by the serum creatinine (sCr) and glomerular filtration rate (GFR) value. **Results.** According to laboratory parameters, renal function in patients before treatment corresponded to normal ranges. During CT, an increase in sCr by more than 50 % (decrease in GFR to 68 ml/min/1.73 m²), which corresponded to stage I AKI (KDIGO) was revealed in one patient (5.3 %) only. uKIM-1 levels before CT were above the upper limit of normal range (3.4 ng/mg_{uCr}) in 3 patients (15.8 %; median 2.1 ng/mg_{uCr}); at the beginning of the 2nd cycle of CT they were increased in 9 patients (47.4 %; median 3.2 ng/mg_{uCr}; p=0.0025, Mann-Whitney test); at the beginning of the 3rd cycle of CT uKIM-1 levels were increased in 12 patients (63.2 %; median 4.9 ng/mg_{uCr}; p=0.00007). During CT with cisplatin the average level of uKIM-1 increased with each subsequent cycle, in most cases it increased already the day after the administration of cytostatic drugs. No increase in uKIM-1 levels was observed during treatment with oxaliplatin-based regimens. The achievement of the threshold uKIM-1 level of 6.0 ng/mg_{uCr} at the beginning of the next cycle of CT was significantly associated with a high risk of its further increase (RR=18.8; p=0.0051). **Conclusion.** An increase in the level of uKIM-1 after cisplatin administration can be regarded as a marker of subclinical kidney damage. In the future, the increase in uKIM-1 level at the beginning of the cycle of CT may be a reason for enhanced preventive measures or the appointment of less nephrotoxic treatment regimens.

Key words: kidney injury molecule 1 (KIM-1), chemotherapy, cisplatin, nephrotoxicity.

Введение

Химиотерапия (ХТ) относится к базовым методам лечения онкологических больных. Производные платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин) входят во многие современные схемы ХТ и применяются в неoadъювантном, адъювантном и лечебном режимах при различных злокачественных опухолях [1]. Цисплатин (цис-диамминдихлорплатина [II]) – наиболее широко используемый противоопухолевый препарат этого класса [2]. Одним из серьезных дозозимитирующих факторов его применения является нефротоксичность [3].

Развитие нефротоксичности приводит к необходимости уменьшения дозы препарата или полного отказа от его использования, что негативным образом может отразиться на эффективности лечения. Кроме того, дисфункция почек снижает качество жизни больных и ухудшает общий прогноз. Поэтому раннее выявление и своевременная коррекция почечных нарушений у больных, получающих ХТ, важны для обеспечения наилучших

результатов противоопухолевого лечения. Все это диктует необходимость пристального контроля почечной функции у больных, которые получают ХТ, включающую препараты платины.

Рутинные показатели нарушения функции почек – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), возрастание концентрации креатинина и мочевины в крови, а также протеинурия – выявляются лишь спустя сравнительно большой срок (до 10 дней) после нефротоксического воздействия, т. е. являются поздними индикаторами цисплатин-индуцированной нефротоксичности [4, 5]. Кроме того, существенные изменения этих показателей происходят при значительной степени повреждения почек (снижение функции на 50 % и более). Следовательно, необходимо внедрение в клиническую практику новых маркеров, информативных для раннего и надежного выявления нарушения функции почек в процессе химиотерапии.

При подборе маркеров цисплатин-индуцированной нефротоксичности следует учитывать, что

цисплатин аккумулируется в основном в эпителии проксимальных почечных канальцев, что приводит к повреждению и гибели эпителиальных клеток и, как результат, к нарушению функции почек [6]. Одной из молекул, претендующих на роль раннего маркера повреждения почек, является КИМ-1 (kidney injury molecule 1) – трансмембранный гликопротеин, который в ткани нормальной почки синтезируется в эпителии проксимальных почечных канальцев в следовых количествах и присутствует в моче в низкой концентрации. Содержание КИМ-1 в моче (uКИМ-1) увеличивается при остром повреждении почек (ОПП) и хронической почечной недостаточности различной этиологии [7]. Среди потенциальных биологических маркеров ОПП увеличение уровня uКИМ-1 расценивают как наиболее ранний показатель повреждения проксимальных отделов нефрона [8–10].

В ряде исследований показано, что у больных, получающих цисплатин-содержащую ХТ, повышение уровня uКИМ-1 наблюдается уже в первые дни после введения цитостатика [11–18]. Также выявлена достоверная корреляция между возрастанием концентрации uКИМ-1 и развитием у больных ОПП [11, 12, 14, 15, 18]. Однако эти исследования в большинстве своем были ограничены определением уровня uКИМ-1 при первом и однократном введении противоопухолевых препаратов. Кроме того, опубликованные результаты отличаются по срокам наблюдения и демонстрируют разную динамику uКИМ-1, а оценка авторами клинической значимости этого показателя неоднозначна. Вследствие этого критерии для оценки КИМ-1 как маркера цисплатин-опосредованной нефротоксичности пока не разработаны.

Цель исследования – оценить динамику uКИМ-1 у онкологических больных, получающих ХТ с высоким риском побочного нефротоксического действия на протяжении всего цикла противоопухолевого лекарственного лечения.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, получавшие ХТ в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2021–22 гг. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Протокол № 659 от 5 февраля 2021 г.). Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; общее состояние по шкале Карновского более 70 %; первая линия лекарственного противоопухолевого лечения.

В исследование вошли 19 пациентов: 15 мужчин и 4 женщины в возрасте от 19 до 66 лет (медиана – 55 лет). У 13 больных верифицирован рак органов головы и шеи, у 3 – рак желудка, у 1 – рак полового члена, у 1 – тимомы, у 1 – остеосаркома. Из них 14 больных получали неoadъювантную/индукционную ХТ, 1 – адъювантную и 4 – паллиативную.

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям для каждого вида опухоли, 16 больных получали ХТ, содержащую цисплатин (схема TRF – 5 больных, TR – 6, TR + цетуксимаб – 2, EP – 1, TP/TF – 1, AP – 1); у 3 больных схема терапии включала оксалиплатин (FLOT – 2, FOLFOX – 1). Разовая доза цисплатина у большинства пациентов составляла 75 мг/м² и варьировала от 70 мг/м² (режим EP) до 120 мг/м² (режим AP). Дополнительно все больные получали профилактическую терапию: гидратацию (внутривенные инфузии 5 % раствора глюкозы и 0,9 % раствора хлорида натрия за 12–24 ч до введения цисплатина), дексаметазон и филграстим по показаниям. Все участники были проинформированы о протоколе исследования и заполнили форму информированного согласия. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена.

Образцы утренней мочи для определения уровня uКИМ-1 получали в день начала каждого цикла ХТ (до введения цитостатиков) и на следующий день, т.е. через 1 сут после введения. Содержание uКИМ-1 (нг/мл) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы EnzoLife Sciences KIM-1 ELISA (США). Преаналитическая подготовка мочи включала ее центрифугирование при 3000 g в течение 15 мин. Измерение оптической плотности в пробах проводили на иммунологическом анализаторе Multiscan EX (Thermo Electron, Instrument Co., LTD, Китай). Линейный участок калибровочной кривой соответствовал диапазону концентраций uКИМ-1 от 1,279×10⁻³ нг/мл до 0,5 нг/мл. Если измеренный уровень uКИМ-1 превосходил 0,5 нг/мл, мочу разводили специальным буфером и анализ повторяли. Концентрацию uКИМ-1 нормировали на концентрацию в моче креатинина (uCr). Содержание uCr (мг/мл) определяли на биохимическом автоматическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, Inc, США). Если анализ не проводили в течение суток после получения образца биологического материала, то мочу аликвотировали и замораживали при 80 °С. Срок хранения образцов не превышал 3 мес.

Величины uКИМ-1, нормированного на креатинин мочи, характерные для нормы, установлены нами ранее при исследовании мочи 56 здоровых лиц [19]: интервал вариации показателя составил 0,1–3,4 нг/мг_{uCr}, медиана и величины 1 и 3-го квартилей – 0,8 (0,5; 1,2) нг/мг_{uCr}. При оценке изменения величин показателя у индивидуальных больных в динамике, принимая во внимание аналитическую точность используемых методов и воспроизводимость результатов анализа, значимым считали увеличение или снижение уровня uКИМ-1 не менее чем на 0,5 нг/мг_{uCr}.

Перед каждым циклом ХТ больным выполняли общепринятый комплекс исследований крови и мочи, в том числе биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина (sCr,

мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л). В ходе анализа результатов учитывали данные рутинных клинических лабораторных исследований через 2–3 мес после окончания курсов ХТ. При оценке уровня sCr использовали следующие референсные значения: 58,0–96,0 мкмоль/л для женщин и 72,0–127,0 мкмоль/л для мужчин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) рассчитывали по формуле СКД-EPI [20] с использованием online-калькулятора [21]. Признаком поражения почек, согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), считали увеличение концентрации sCr более чем на 26,5 мкмоль/л либо на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем показателя [22].

Для характеристики распределения показателей в группах использовали базовые статистические характеристики. Отличия между группами оценивали с применением непараметрических инструментов анализа: U-критерия Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение парных показателей в зависимых группах наблюдений проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Статистические расчеты выполняли при помощи программы Statistica 10 (StatSoft. Inc., США).

Результаты

До начала лечения лабораторные показатели функционального состояния почек (sCr и СКФ) у пациентов находились в пределах референсных значений, соответствующих возрасту и полу, что свидетельствует об отсутствии явных признаков нарушения почечной функции. Достоверных различий по трем показателям (sCr, СКФ и uKIM-1) в подгруппах больных, которым запланированы схемы ХТ с цисплатином и без него, не установлено (табл. 1).

На протяжении всего времени наблюдения на фоне ХТ и после завершения комбинированного лечения абсолютные значения sCr у всех пациентов претерпевали определенные колебания, которые у половины больных (n=10; 52,6 %) не превышали 10 % от исходного уровня, не выходили за пределы референсных значений и сохранялись в этих пределах через 2–3 мес после химиотерапии (табл. 2). У 6 (31,6 %) больных наблюдались снижение уровня sCr более чем на 10 % после первого введения цитостатиков и постепенное восстановление значений показателя после завершения лечения (табл. 2). У 2 (10,5 %) пациентов после первого цикла ХТ отмечено умеренное повышение уровня sCr (на 23–26 %), далее – снижение показателя к началу

Таблица 1/Table 1

Показатели функционального состояния почек и уровень uKIM-1 у больных до начала химиотерапии

Parameters of renal function and uKIM-1 levels in patients before chemotherapy

Планируемые схемы химиотерапии (число больных)/ Planned chemotherapy regimens (number of patients)	sCr, мкмоль/л/ sCr, $\mu\text{mol/L}$	СКФ, мл/мин/1,73 м ² / eGFR, ml/min/1,73 m ²	uKIM-1, нг/мг _{uCr} / uKIM-1, ng/mg _{uCr}
	МЕ (Q1; Q3); Мин – Макс/МЕ (Q1; Q3); Min – Max		
Содержащие цисплатин (n=16)/ Cisplatin-based (n=16)	92 (81; 99) 52–109	81 (72; 94) 61–137	2,6 (2,0; 3,4) 0,2–6,8
Не содержащие цисплатин (n=3)/ Do not include cisplatin (n=3)	74 (68; 75) 61–89	100 (97; 103) 93–105	2,0 (0,6; 4,1) 0,4–12,9
Всего (n=19)/Total (n=19)	88 (74; 98) 52–109	82 (73; 100) 61–137	2,3 (1,8; 3,9) 0,2–12,9

Примечание: sCr – уровень креатинина в сыворотке крови; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI); МЕ – медиана; Q1 и Q3 – 1 и 3-й квартили соответственно; Мин – Макс – интервал вариаций показателей.

Note: sCr – serum creatinine level; eGFR – estimated glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI equation; ME – median; Q1 and Q3 – the 1st and the 3rd quartiles, respectively; Min – Max – interval of variations.

Таблица 2/Table 2

Динамика уровня креатинина крови (sCr) у больных на фоне химиотерапии
Changes in blood creatinine (sCr) levels in patients undergoing chemotherapy

Группа наблюдений/ Group	Число больных/ Number of patients	sCr (относительные величины, %)/sCr (arbitrary units, %)			
		Перед 1-м циклом/ Before the 1 st cycle	Перед 2-м циклом/ Before the 2 nd cycle	Перед 3-м циклом/ Before the 3 rd cycle	Через 2–3 мес после химиотерапии/ 2–3 months after chemotherapy
1	10	100	100,0 ± 5,1	101,1 ± 7,5	103,8 ± 9,6
2	6	100	85,2 ± 2,2	89,8 ± 7,2	96,0 ± 12,4
3	2	100	123; 126	87; 87	134; 121
4	1	100	154	155	154

третьего цикла, а после завершения комбинированного лечения sCr превышал исходный уровень на 21–37 % (табл. 2). У 1 больного (пациент К.; табл. 2, строка 4) после первого введения цитостатиков наблюдалось увеличение уровня sCr более чем на 50 %, что соответствует I стадии ОПП по критериям KDIGO.

Уровень uKIM-1 до начала лечения у значительной части пациентов был повышенным: медиана значений uKIM-1 составила 2,1 (1,4; 3,2) нг/мг_{uCr}, что почти в 3 раза превышало медиану показателя у здоровых лиц (0,8 нг/мг_{uCr}). У 3 из 19 больных (15,8 %) uKIM-1 превышал верхнюю границу нормы – 3,4 нг/мг_{uCr}. Относительное количество случаев, в которых uKIM-1 превышал пороговый уровень 3,4 нг/мг_{uCr}, увеличивалось с каждым циклом. К началу 2-го цикла ХТ количество случаев с повышенным относительно нормы uKIM-1 возросло до 9 (47,4 %) и медиана показателя составила 3,2 (2,1; 5,2) нг/мг_{uCr}. К началу 3-го цикла uKIM-1 превышал верхнюю границу нормы у 12 больных (63,2 %), а медиана возросла до 4,9 (1,9; 6,5) нг/мг_{uCr}, превышая исходную величину в 2,3 раза (рис. 1). Отличия uKIM-1 от исходного уровня в общей группе больных статистически значимы.

Динамика изменения uKIM-1 для всей обследованной группы больных представлена на рис. 2. В большинстве наблюдений уровень uKIM-1 возрастал уже через 1 сут после введения цитостатиков, по сравнению с показателем до начала курса, и еще несколько увеличивался в промежутке времени до начала следующего цикла. Средний уровень sCr при этом сохранялся в пределах нормальных значений на всем протяжении ХТ (рис. 2). Практически не изменялись в процессе ХТ и средние уровни мочевины и СКФ (данные не представлены). Т. е. у подавляющего большинства больных на фоне 3 циклов ХТ не наблюдалось значимых изменений рутинно исследуемых лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние почек.

Динамика uKIM-1 у больных, получающих схемы ХТ, содержащие и не содержащие цисплатин, различалась. Как видно из данных, представленных на рис. 3, при наличии цисплатина в схеме ХТ происходит постоянное увеличение uKIM-1, которое регистрируется уже через 1 сут после введения цитостатиков и далее незначительно возрастает к следующему циклу (рис. 3, кривая А). Средний уровень uKIM-1 в данной группе случаев за 3 цикла ХТ увеличился более чем втрое. При использовании схем ХТ, не включающих цисплатин, увеличения уровня uKIM-1 на фоне лечения не наблюдалось (рис. 3, кривая Б).

Анализ индивидуальных данных показал, что пациенты, получавшие цисплатин-содержащую ХТ, отличаются по частоте эпизодов повышения уровня uKIM-1 после введения цитостатиков, степени этого повышения, характеру изменения

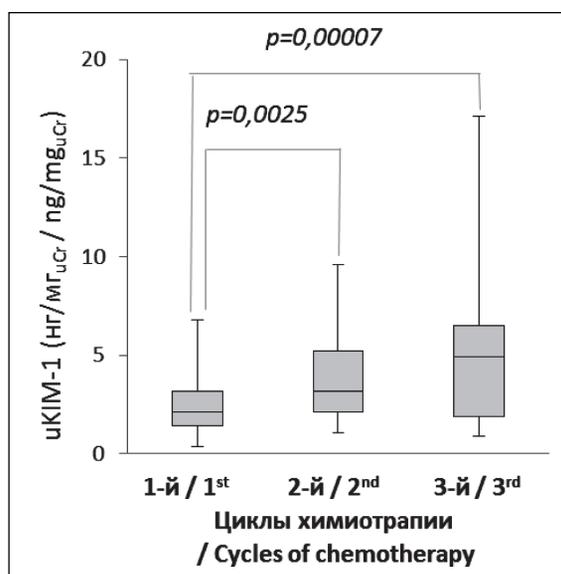


Рис. 1. Уровни uKIM-1 перед курсами химиотерапии в общей группе больных. На диаграмме представлены медианы со значениями Q1 и Q3 (боксы), минимальное и максимальное значения показателя (усы); p – уровень значимости отличий (U-критерий Манна–Уитни)

Fig. 1. uKIM-1 levels before chemotherapy in the entire group of patients. The diagram represents medians with Q1 and Q3 quartiles (boxes), the minimum and maximum values (whiskers); p-values were determined using Mann–Whitney U-test

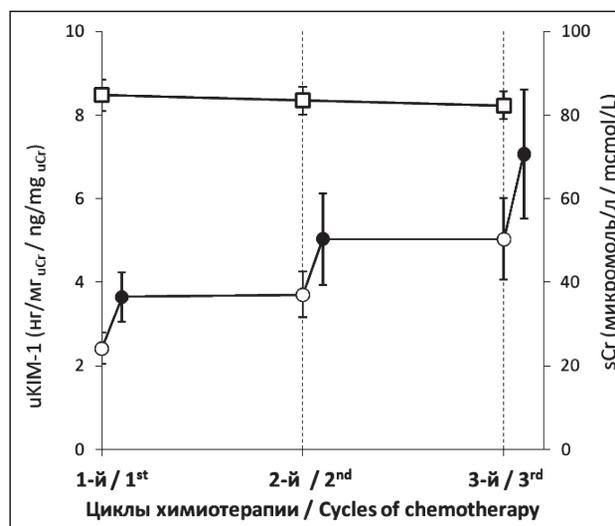


Рис. 2. Уровни креатинина крови (sCr; квадраты) и uKIM-1 (кружки) в процессе химиотерапии в общей группе больных (n=19); светлые символы – до введения цитостатиков; черные символы – через 1 сут после введения цитостатиков; данные представлены в виде средних и величин стандартной ошибки среднего [± SE]

Fig. 2. Blood creatinine levels (sCr; squares) and uKIM-1 levels (circles) during chemotherapy in the entire group of patients (n=19); light symbols: before the administration of cytostatics; black symbols: one day after the administration of cytostatics; data are presented as means and standard error of the mean [± SE]

показателя между циклами ХТ и, как следствие, по общей динамике уровня uKIM-1 на фоне ХТ. Увеличение уровня uKIM-1 (на 0,6 нг/мг_{uCr} и более) после первого введения цитостатиков выявлено у 10 (62,5 %) больных, после второго введения – у 11 (68,8 %), после третьего – у 12 (75,0 %) больных (рис. 4). В остальных случаях показатель возрастал незначительно или снижался. Обращало на себя внимание возрастание частоты эпизодов значительного (>10 нг/мг_{uCr}) увеличения уровня uKIM-1 через сутки после начала очередного цикла лекарственного лечения с увеличением количества циклов (рис. 4), что может быть отражением нарастания степени поражения почечной паренхимы и субклинического повреждения почек.

В соответствии с критериями KDIGO одним из достаточных критериев ОПП является возрастание sCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Этому критерию соответствует случай, указанный в строке 4 табл. 2, который мы проанализировали более детально.

Больной К., 60 лет, с диагнозом: Рак носоглотки III стадии, сT4N3M0 на первом этапе лечения получил 3 цикла цисплатин-содержащей ХТ по схеме ТР (доцетаксел 60–75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² с интервалом 3 нед). Уже после первого цикла ХТ у него зарегистрировано возрастание sCr с 67 до 103 мкмоль/л (в 1,54 раза), которое сохранялось и через 12 нед после завершения лечения (рис. 5). Формально sCr не превысил верхнюю границу нормы, но приблизился к ней. В то же время наблю-

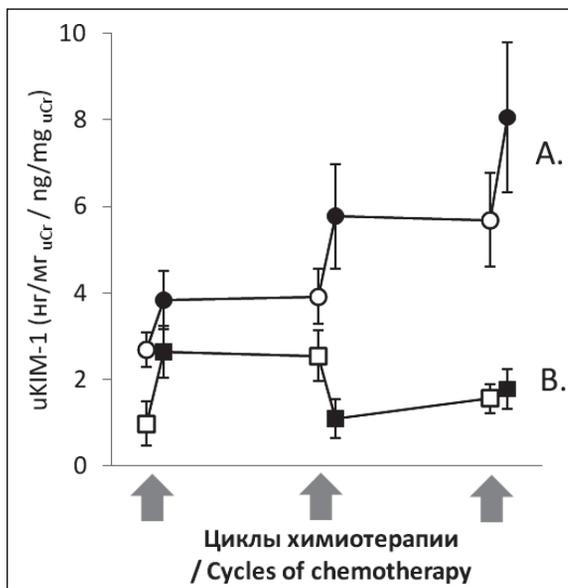


Рис. 3. Изменение уровня uKIM-1 у больных в динамике в зависимости от вида химиотерапии (ХТ). Кривая А (кружки) – больные (n=16), получающие цисплатин-содержащую ХТ (схемы ТРФ, ТР, ЕР, АР, ТИР); кривая В (квадраты) – больные (n=3), получающие ХТ по схемам, не содержащим цисплатин (FOLFOX, FLOT); светлые символы – до введения цитостатиков; черные символы – через 1 сут после введения цитостатиков; стрелками обозначены циклы ХТ; данные представлены в виде средних и стандартной ошибки среднего (\pm SE)

Fig. 3. Changes in the uKIM-1 levels depending on the type of hemotherapy (CT). Curve A (circles) – patients (n=16) receiving cisplatin-containing chemotherapy (TRF, TR, ER, AR, TIR regimens). Curve B (squares) – patients (n=3) receiving chemotherapy regimens without cisplatin (FOLFOX, FLOT). Light symbols: before administration of cytostatics; black symbols: one day after administration of the cytostatic drugs; arrows indicate CT cycles; data are presented as means and standard error of the mean (\pm SE)

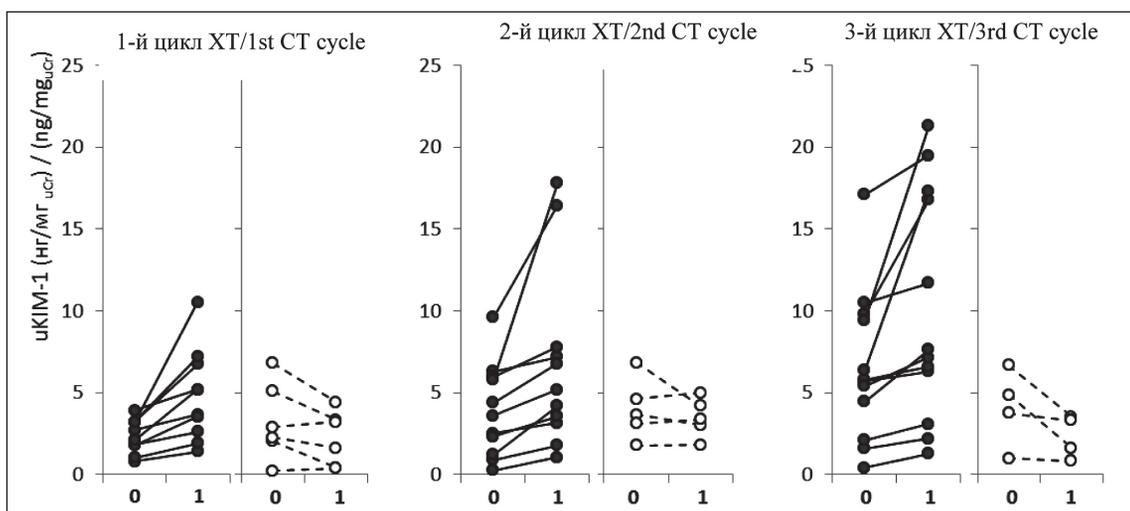


Рис. 4. Уровень uKIM-1 до (0) и через 1 сут (1) после введения цитостатиков у больных, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию (ХТ). На диаграмме для каждого цикла ХТ отдельно представлены индивидуальные случаи, в которых у пациентов через 1 сут зарегистрировано увеличение uKIM-1 более чем на 0,5 нг/мг_{uCr} (темные символы), и случаи, в которых показатель возрос менее чем на 0,5 нг/мг_{uCr}, либо наблюдалось его снижение (светлые символы)

Fig. 4. uKIM-1 levels before (0) and one day after (1) administration of cytostatics in patients undergoing cisplatin-based chemotherapy (CT). The diagrams for each CT cycle separately show individual cases when uKIM-1 increased by more than 0.5 ng/mg_{uCr} (dark symbols) and cases when uKIM-1 increased by less than 0.5 ng/mg_{uCr}, or decreased (light symbols)

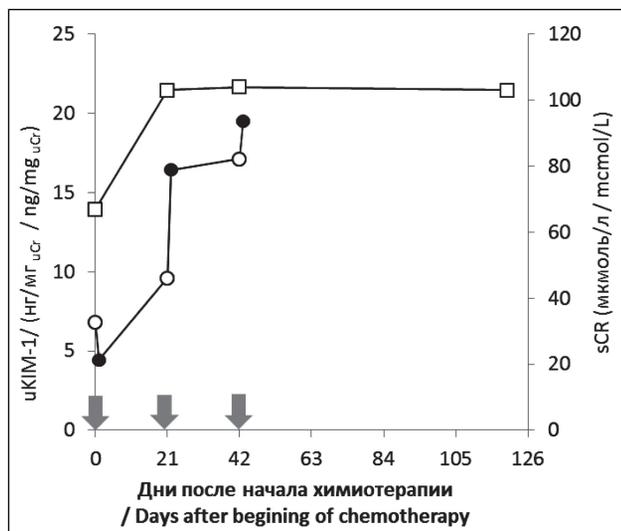


Рис. 5. Уровни креатинина крови (квадраты) и uKIM-1 (кружки) в процессе химиотерапии (схема TPF) у больного К.; светлые символы – до введения цисплатина; черные символы – через 1 сут после введения цисплатина; стрелками обозначены циклы химиотерапии

Fig. 5. Blood creatinine levels (squares) and uKIM-1 levels (circles) during chemotherapy (TPF scheme) in patient K.; light symbols: before administration of cisplatin; black symbols: one day after administration of cisplatin; arrows indicate the chemotherapy cycles

далось снижение СКФ с 99 до 68 мл/мин/1,73 м², т.е. приближение показателя к нижней границе нормы. В отличие от других пациентов у данного больного к началу 3-го цикла также отмечено нарастание концентрации мочевины в крови (от исходного 4,1 ммоль/л до 10,0 ммоль/л). Как было отмечено выше, по критериям KDIGO данный случай можно расценить как нераспознанную I стадию ОПП. Следует отметить, что исходно у этого пациента uKIM-1 вдвое превышал верхнюю границу нормы (6,8 нг/мг_{uCr}), а в процессе 3 циклов ХТ возрос еще втрое – до 19,5 нг/мг_{uCr} (рис. 5).

Анализ факторов, которые могут предсказать неблагоприятную динамику уровня uKIM-1 у больных на фоне ХТ и, как следствие, риск развития ОПП, показал следующее. Вероятность повышения uKIM-1 через сутки после введения цитостатиков в обследованной нами группе больных возрастала с увеличением значений показателя непосредственно перед очередным циклом лечения. Так, в случаях, когда до введения цитостатиков uKIM-1 не превышал 3,0 нг/мг_{uCr}, значительного увеличения показателя после введения цитостатиков не наблюдалось (рис. 6), а когда uKIM-1 до введения цитостатиков варьировал в интервале от 3,1 до 6,0 нг/мг_{uCr} зарегистрирован только 1 (5,6%) такой эпизод. В группе наблюдений, когда уровень uKIM-1 до начала очередного цикла превышал 6,0 нг/мг_{uCr}, значительное увеличение показателя (более чем на 6,0 нг/мг_{uCr}) выявлено в 41,7% случаев (рис. 6).

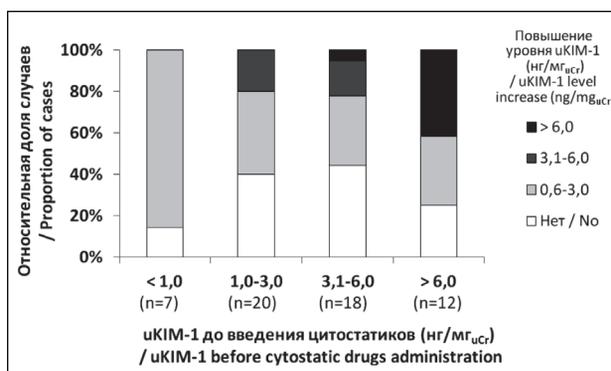


Рис. 6. Изменение уровня uKIM-1 через 1 сут после введения цитостатиков в зависимости от значений показателя до начала очередного цикла химиотерапии (общий пул наблюдений по трем циклам лечения). По оси X – интервалы вариации uKIM-1 (нг/мг_{uCr}) и количество соответствующих случаев (n). Высота столбиков соответствует доле случаев (%), в которых уровень uKIM-1 не увеличился, возрастал не более чем на 3,0 нг/мг_{uCr}, на величину от 3,1 до 6,0 нг/мг_{uCr} и более чем на 6,0 нг/мг_{uCr}

Fig. 6. Changes in uKIM-1 levels one day after administration of the cytostatic drugs, depending on the value before the next injection (total pool of observations for three cycles of the treatment). X axis: the intervals of variation of uKIM-1 (ng/mg_{uCr}) and the number of corresponding cases (n). The height of the columns corresponds to the proportion of cases (%) in which the level of uKIM-1 did not increase, or increased by no more than 3.0 ng/mg_{uCr}, or increased by 3.1–6.0 ng/mg_{uCr}, or by more than 6.0 ng/mg_{uCr}

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между значениями uKIM-1 до введения цитостатиков и через сутки после начала ХТ составили 0,738 – для всей совокупности наблюдений, 0,245 – для случаев ХТ без цисплатина и 0,778 – при цисплатин-содержащей ХТ. Следовательно, исходно повышенный uKIM-1 указывает на высокую вероятность его роста в ранние сроки после введения цисплатина.

Частота эпизодов экстремального нарастания уровня uKIM-1 через сутки после введения цитостатических агентов при значениях показателя накануне лечения ниже или выше 6,0 нг/мг_{uCr} значимо отличалась (1/45 vs 5/12 случаев; p<0,001, χ²-критерий Пирсона). Относительный риск (relative risk, RR) возникновения подобного эпизода в случаях, когда uKIM-1 у пациентов превышал 6,0 нг/мг_{uCr}, составил 18,8 (95% ДИ 2,4–145,7; p=0,0051). Таким образом, уровень uKIM-1 свыше 6,0 нг/мг_{uCr} перед началом цикла ХТ с использованием цисплатина можно рассматривать как фактор высокого риска прогрессирующего повреждения почек после введения очередной дозы цитостатика.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые представлены данные об изменении уровня uKIM-1, нормализованного на креатинин мочи (uKIM-1), на протяжении 3 последовательных циклов цисплатин-содержащей ХТ в сопоставлении с динамикой sCr. Полученные результаты в целом со-

гласуются с данными литературы о том, что увеличение уровня uKIM-1 после введения цисплатина ассоциировано с признаками нарушения почечной функции у больных, получающих ХТ.

Цисплатин, как и другие соединения платины, преимущественно выводится из организма почками. По данным литературы, концентрация цисплатина в почечной паренхиме примерно в 5 раз превышает его уровень в крови [24]. Клетки эпителия проксимальных почечных канальцев экспрессируют мембранные транспортеры, способные захватывать цисплатин, что определяет их как основную тканевую нишу аккумуляции препарата [6]. Комбинированный механизм цисплатин-опосредованного повреждения ткани почек включает индукцию окислительного стресса, некроза и апоптоза в клетках проксимальных канальцев, токсическое воздействие на микрососудистое русло с последующим развитием ишемии, а также провокацию местной воспалительной реакции [6]. Следствием поражения почечного эпителия является развитие различного рода тубулопатий и тубулоинтерстициальных нефропатий [25].

Наблюдаемая в нашем исследовании динамика показателей соответствует описанной в литературе взаимосвязи между развитием цисплатин-индуцированного ОПП и повышением уровня KIM-1 в моче [23], а также согласуется с данными А. Maeda et al. [13], которые наблюдали нарастание уровня uKIM-1 у больных после введения цисплатины в отличие от пациентов, получавших другие противоопухолевые препараты.

Противоопухолевая ХТ является курсовым лечением, однако, как было отмечено выше, в большинстве опубликованных к настоящему времени исследований представлены данные об изменении уровня uKIM-1 до и после однократного введения цисплатина. Как показало наше исследование, такой подход, скорее всего, является недостаточно информативным для оценки потенциальной нефротоксичности лечения. По нашим данным, вариации уровня uKIM-1 в течение суток после первого введения противоопухолевых препаратов не отражают его дальнейшей динамики. Степень возрастания uKIM-1 увеличивается с каждым последующим введением цитостатических агентов как через 1 сут после очередной терапевтической процедуры, так и на протяжении всего лечения. Сходная тенденция описана В. George et al. [16] у больных, получавших цисплатин-содержащую терапию, при сравнении изменения уровня uKIM-1 на 3-и и 10-е сут после первого введения

противоопухолевых препаратов и в аналогичные сроки после последующих введений, независимо от их очередности (пуловые данные). Устойчивое нарастание uKIM-1 , по-видимому, отражает накопительный характер нефротоксического действия цисплатин-содержащей ХТ.

Опосредованная цисплатином нефротоксичность является дозозависимой и кумулятивной [26, 27], вследствие чего увеличение количества цисплатин-содержащих циклов лечения может вызвать в почках прогрессирующие патологические изменения. При этом известно, что даже кратковременный и обратимый эпизод ОПП повышает риск развития у больных в последующие годы хронической почечной недостаточности [6, 28]. В связи с этим можно предположить, что наблюдавшееся нами у части больных резкое увеличение uKIM-1 через 1 сут после введения цисплатина свидетельствует о риске развития отсроченных признаков нефротоксичности.

Заключение

Химиотерапевтическое противоопухолевое лечение, включающее цисплатин, сопровождается увеличением в моче пациентов концентрации uKIM-1 . Признаки нефротоксичности ХТ, которые выражаются в повышении уровня sCr и снижении СКФ, выявлены только среди больных, у которых наблюдалось нарастание уровня uKIM-1 на протяжении курса лечения. Принимая во внимание данные литературы, это свидетельствует в пользу значимости uKIM-1 как потенциального маркера риска развития цисплатин-индуцированного поражения почек. Предположительно, увеличение уровня uKIM-1 в ранние сроки после введения цисплатина может расцениваться как проявление субклинического ОПП. Достижение показателем uKIM-1 к началу очередного цикла ХТ порогового уровня $6,0 \text{ нг/мг}_{\text{uCr}}$ достоверно ассоциировано с высокой вероятностью дальнейшего его увеличения ($\text{RR}=18,8$; $p=0,0051$), т.е. с возможным прогрессированием функциональных почечных нарушений. Исходно повышенный uKIM-1 или нарастание этого показателя в начале очередного курса химиотерапии в перспективе могут быть основанием для усиленных профилактических мероприятий или назначения схем противоопухолевого лекарственного лечения, содержащих менее нефротоксичные препараты. Разработка надежных объективных критериев повреждения почек с использованием uKIM-1 и определение оптимальных сроков анализа показателя требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Противоопухолевая лекарственная терапия*. Национальное руководство. Под ред. В.А. Горбуновой, М.Б. Стениной. М., 2022. 708 с. [*Anticancer drug therapy*. National Guideline. Eds. V.A. Gorbunova, M.B. Stenina. Moscow, 2022. 708 p. (in Russian)].
2. Romani A.M.P. Cisplatin in cancer treatment. *Biochem Pharmacol*. 2022; 206: 1–11. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115323.
3. Поддубная И.В., Орёл Н.Ф. Побочные реакции и осложнения лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых за-

болеваний (под ред. Н.И. Переводчиковой и В.А. Горбуновой). М., 2017. [*Poddubnaya I.V., Oryol N.F. Adverse reactions and complications of anticancer drug therapy*. In: Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases. Eds. N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow, 2017. (in Russian)].

4. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры лекарственной нефротоксичности. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015; 14(3): 3–18. [*Osipova T.V., Bukhman V.M. Biomarkers of drug nephrotoxicity*. *Russian Journal of Biotherapy*. 2015; 14(3): 3–18. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-3-18.

5. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S., Kashani K., Macedo E., Murugan R., Bell M., Forni L., Guzzi L., Joannidis M., Kane-Gill S.L., Legrand M., Mehta R., Murray P.T., Pickkers P., Plebani M., Prowle J., Ricci Z., Rimmelé T., Rosner M., Shaw A.D., Kellum J.A., Ronco C. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A consensus statement. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10): 1–17. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
6. McSweeney K.R., Gadanec L.K., Qaradakhi T., Ali B.A., Zulli A., Apostolopoulos V. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(7): 1–42. doi: 10.3390/cancers13071572.
7. Кармакова Т.А., Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер. Современные технологии в медицине. 2021; 13(3): 64–80. [Karmakova T.A., Sergeeva N.S., Kanukov K.Yu., Alekseev B.Yu., Kaprin A.D. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2021; 13(3): 64–80. (in Russian)]. doi:10.17691/stm2021.13.3.08.
8. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008; 241: 78–83. doi: 10.1080/00365510802145059.
9. Kashani K., Cheungpasitporn W., Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(8): 1074–89. doi: 10.1515/cclm-2016-0973.
10. Geng J., Qiu Y., Qin Z., Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Transl Med*. 2021; 19(1): 1–13. doi: 10.1186/s12967-021-02776-8.
11. Shinke H., Masuda S., Togashi Y., Ikemi Y., Ozawa A., Sato T., Kim Y.H., Mishima M., Ichimura T., Bonventre J.V., Matsubara K. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 76(5): 989–96. doi: 10.1007/s00280-015-2880-y.
12. Tekce B.K., Uyeturk U., Tekce H., Uyeturk U., Aktas G., Akkaya A. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem*. 2015; 52(Pt 1): 88–94. doi: 10.1177/0004563214528312.
13. Maeda A., Ando H., Ura T., Muro K., Aoki M., Saito K., Kondo E., Takahashi S., Ito Y., Mizuno Y., Fujimura A. Differences in urinary renal failure biomarkers in cancer patients initially treated with cisplatin. *Anticancer Res*. 2017; 37(9): 5235–9. doi: 10.21873/anticancer.11947.
14. Abdelsalam M., Elmorsy E., Abdelwahab H., Alghohary O., Naguib M., El Wahab A.A., Eldeeb A., Eltoraby E., Abdelsalam A., Sabry A., El-Metwally M., Akl M., Anber N., El Sayed Zaki M., Almutairi F., Mansour T. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1): 219. doi: 10.1186/s12882-018-1022-2.
15. Ghadrani E., Ebrahimpour S., Sadighi S., Chaibakhsh S., Jahangard-Rafsanjani Z. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(7): 1643–9. doi: 10.1177/1078155220901756.
16. George B., Wen X., Mercke N., Gomez M., O'Bryant C., Bowles D.W., Hu Y., Hogan S.L., Joy M.S., Aleksunes L.M. Time-dependent changes in kidney injury biomarkers in patients receiving multiple cycles of cisplatin chemotherapy. *Toxicol Rep*. 2020; 7: 571–6. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.04.003.
17. Ghonaim E., El-Haggag S., Gohar S. Possible protective effect of pantoprazole against cisplatin-induced nephrotoxicity in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Medical Oncology*. 2021; 38(9): 108. doi: 10.1007/s12032-021-01558-y.
18. Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., Дорофеев А.С., Краснова Т.Н. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обзорное исследование. Современная онкология. 2022; 24(1): 119–124. [Grechukhina K.S., Chebotareva N.V., Zhukova L.G., Dorofeev A.S., Krasnova T.N. NGAL and KIM-1 – early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Modern Oncology*. 2022; 24(1): 119–124. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.1.201285.
19. Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., Кармакова Т.А., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. О нормировании уровня KIM-1 на содержание креатинина в моче у больных почечно-клеточным раком. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66(9): 517–24. [Sergeeva N.S., Kanukov K.Yu., Karmakova T.A., Alentov I.I., Marshutina N.V., Kaprin A.D. On normalizing of urinary KIM-1 level to urine creatinine in patients with renal cell cancer. *Clinic Laboratory Diagnostic*. 2021; 66(9): 517–24. (in Russian)]. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-517-524.
20. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.L., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
21. Скорость клубочковой фильтрации. Онлайн калькулятор [Интернет]. URL: <https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/skf.html> [cited 2023 Feb 8]. [Glomerular filtration rate. Online calculator. [Internet]. URL: <https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/skf.html> [cited 2023 Feb 8]. (in Russian)].
22. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению [Интернет]. URL: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/> [cited 2023 Mar 30]. [Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Disease [Internet]. URL: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/> [cited 2023 Mar 30]. (in Russian)].
23. Tanase D.M., Gosav E.M., Radu S., Costea C.F., Ciocoiu M., Caraleanu A., Lacatusu C.M., Maranduca M.A., Floria M., Rezus C. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20): 5238. doi: 10.3390/ijms20205238.
24. Kuhlmann M.K., Burkhardt G., Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(12): 2478–80. doi: 10.1093/ndt/12.12.2478.
25. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10(3s2): 118–30. [Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmuikov I.A. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of anticancer drugs. *Malignant Tumors: Practical RUSSCO recommendations*. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46.
26. Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010; 2: 2490–518. doi: 10.3390/toxins2112490.
27. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология*. 2018; 22(5): 17–24. [Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. *Nephrology*. 2018; 22(5): 17–24. (in Russian)]. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24.
28. Bunel V., Tournay Y., Baudoux T., De Prez E., Marchand M., Mekinda Z., Maréchal R., Roumeguère T., Antoine M.H., Nortier J.L. Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clin Kidney J*. 2017; 10(5): 639–47. doi: 10.1093/ckj/sfx007.

Поступила/Received 05.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 17.08.2023

Принята к публикации/Accepted 21.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1805-814. Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Кармакова Татьяна Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: kalmar123@yandex.ru. SPIN-код: 4364-6134. Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID 0000-0002-8721-8437.

Дёшкина Татьяна Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5950-5474. Researcher ID (WOS): ABA-8269-2022. Author ID (Scopus): 57218694102. ORCID: 0000-0002-3371-7548.

Карпенко Елена Юрьевна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3196-4925. Author ID (Scopus): 57215966473. ORCID: 0000-0003-3529-5964.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. Researcher ID (WOS): U-5441-2019. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Алентов Игорь Игоревич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9992-7676. Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Маршуткина Нина Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8366-9485. Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. Author ID (Scopus): 35344725600. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сергеева Наталья Сергеевна: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи.

Кармакова Татьяна Анатольевна: анализ лабораторных данных, написание статьи, статистический анализ.

Савчина Виктория Владимировна: отбор и ведение больных, сбор биологического материала, обработка клинической документации.

Дёшкина Татьяна Игоревна: отбор и ведение больных, сбор биологического материала.

Карпенко Елена Юрьевна: ведение больных, сбор биологического материала.

Болотина Лариса Владимировна: разработка клинического протокола, анализ клинических данных, критический анализ текста статьи.

Алентов Игорь Игоревич: лабораторные исследования.

Маршуткина Нина Викторовна: лабораторные исследования, анализ лабораторных данных.

Феденко Александр Александрович: внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии статьи.

Финансирование

Клинико-лабораторное исследование выполнено в рамках государственного задания № 056-00008-21-00 ПР.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia S. Sergeeva, Professor, Head of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy, 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). Researcher ID (WOS): I-2033-2014. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Tatiana A. Karmakova, DSc, Leading Researcher of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy, 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). E-mail: kalmar123@yandex.ru. Researcher ID (WOS): L-3592-2018. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Victoria V. Savchina, MD, Researcher of the Department of Anticancer Drug Therapy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8721-8437.

Tatiana I. Deshkina, MD, PhD, Senior Researcher of the Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): ABA-8269-2022. Author ID (Scopus): 57218694102. ORCID: 0000-0002-3371-7548.

Elena Yu. Karpenko, MD, Junior Researcher of the Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57215966473. ORCID: 0000-0003-3529-5964.

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of the Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): U-5441-2019. Author ID (Scopus): 6603382243. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Igor I. Alentov, PhD, Senior Researcher of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy, 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). Author ID (Scopus): 54683346300. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Nina V. Marshutina, PhD, Researcher of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy, 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). Researcher ID (WOS): I-2027-2014. Author ID (Scopus): 6602904590. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Alexander A. Fedenko, MD, DSc, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, 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). Author ID (Scopus): 35344725600. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia S. Sergeeva: study conception and design, drafting of the manuscript.

Tatiana A. Karmakova: laboratory data analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Victoria V. Savchina: selection of patients, case management, collection of biological specimens and processing of clinical documentation.

Tatiana I. Deshkina: selection of patients, case management, collection of biological specimens.

Elena Yu. Karpenko: case management, collection of biological specimens.

Larisa V. Bolotina: clinical protocol development, clinical data analysis, critical analysis of the manuscript.

Igor I. Alentov: laboratory research.

Nina V. Marshutina: laboratory research, laboratory data analysis.

Alexander A. Fedenko: the introduction of valuable intellectual content, final revision.

Funding

This research was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of scientific project No. 056-00008-21-00 PR.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-55-64

УДК: 616.24-006:612.112.95:576.3

Для цитирования: Федоров А.А., Ермак Н.А., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Панкова О.В., Чердынцева Н.В., Стахеева М.Н. Фенотипический профиль клеток моноцитарно-макрофагального ряда в зависимости от состояния респираторного эпителия. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 55–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-55-64

For citation: Fedorov A.A., Ermak N.A., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Pankova O.V., Cherdyntseva N.V., Stakheyeva M.N. Phenotypic profile of monocyte-macrophage lineage cells as a function of respiratory epithelium status. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 55–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-55-64

PHENOTYPIC PROFILE OF MONOCYTE-MACROPHAGE LINEAGE CELLS AS A FUNCTION OF RESPIRATORY EPITHELIUM STATUS

A.A. Fedorov¹, N.A. Ermak¹, E.B. Topolnitskiy^{2,3}, N.A. Shefer⁴, E.O. Rodionov^{1,3},
O.V. Pankova¹, N.V. Cherdyntseva^{1,5}, M.N. Stakheyeva^{1,3,5}

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

5, Kooperativny St., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru¹

Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia²

96, Ivana Chernykh St., 63406, Tomsk, Russia²

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia³

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia³

Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia⁴

115, Lenina Ave., 634009, Tomsk, Russia⁴

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia⁵

36, Lenina St., 634050, Tomsk, Russia⁵

Abstract

The mechanism of the relationship between pretumor changes in the bronchial respiratory epithelium and the risk of progression of non-small cell lung cancer (NSCLC) remains unclear. It has been suggested that the relationship between reactive changes in the bronchial mucosa and NSCLC progression may be caused by the functional status of monocytic-macrophage cells as important participants in inflammation, which determines both the risk of premalignant changes in the epithelium and malignant progression. **The purpose of the study** was to investigate the phenotypic profile of peripheral blood monocytes and macrophages induced from monocytes *in vitro* depending on the state of respiratory epithelium in NSCLC patients. **Material and Methods.** The study included 39 patients with newly diagnosed NSCLC. Based on the morphological examination of small bronchi taken at the distance of 3–5 cm from the tumor, patients were divided into the following groups depending on the type of pretumor changes: no pretumor changes (n=6), isolated basal cell hyperplasia (BCH) (n=13), combination of BCH and squamous metaplasia (SM) (n=3), combination of unchanged epithelium and focal BCH (n=17). The phenotypic features of peripheral blood monocytes and *in vitro*-induced macrophages were assessed before treatment using flow cytometry. **Results.** The state of the respiratory epithelium in NSCLC patients prior to the start of anticancer treatment was associated with the phenotypic features of peripheral blood monocytes, but not with the profile of macrophages induced from them. Distortion of the response of induced macrophages to the polarizing stimuli was observed in NSCLC patients: the cultured cells responded to both M1 and M2 inducers (LPS and IL-4, respectively) with a phenotype shift to M2, while the CD206 marker expression varied depending on the presence and type of pretumor changes. **Conclusion.** The phenotypic profile of peripheral blood monocytes was associated with the state of the respiratory epithelium in NSCLC patients before anti-tumor treatment, but not with the phenotypic features of induced macrophages.

Key words: non-small cell lung cancer, monocytes, macrophages, pretumor changes, progression, basal cell hyperplasia, squamous metaplasia, polarization.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ

А.А. Федоров¹, Н.А. Ермак¹, Е.Б. Топольницкий^{2,3}, Н.А. Шефер⁴,
Е.О. Родионов^{1,3}, О.В. Панкова¹, Н.В. Чердынцева^{1,5}, М.Н. Стахеева^{1,3,5}

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru¹

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия²

Россия, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2³

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия⁴

Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115⁴

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия⁵

г. Томск, Россия⁵

Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36⁵

Аннотация

Механизм взаимосвязи предопухолевых изменений в респираторном эпителии бронхов с риском прогрессирования немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) остается неясным. Предполагается, что связь между реактивными изменениями в слизистой бронхов и прогрессированием НМРЛ может быть обусловлена функциональным статусом клеток моноцитарно-макрофагальной линии, являющихся важными участниками процессов воспаления, которое определяет как риск предопухолевых изменений в эпителии, так и прогрессирование злокачественного новообразования. **Цель исследования** – изучение фенотипического профиля моноцитов периферической крови и макрофагов, индуцированных из моноцитов *in vitro*, в зависимости от состояния респираторного эпителия у больных НМРЛ. **Материал и методы.** В исследование включено 39 больных с впервые диагностированным НМРЛ. На основании результатов морфологического исследования мелких бронхов, взятых на расстоянии 3–5 см от опухоли, в зависимости от варианта предопухолевых изменений больные были разделены на следующие группы: отсутствие предопухолевых изменений (n=6), изолированная базальноклеточная гиперплазия (БКГ) (n=13), сочетание БКГ и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) (n=3), сочетание неизмененного эпителия и очаговой БКГ (n=17). Оценка фенотипических особенностей моноцитов периферической крови и индуцированных *in vitro* макрофагов проводилась до начала противоопухолевого лечения больных методом проточной цитометрии. **Результаты.** Состояние респираторного эпителия у больных НМРЛ до начала противоопухолевого лечения ассоциировано с фенотипическими особенностями моноцитов периферической крови, но не с профилем индуцированных из них макрофагов. У больных НМРЛ отмечено искажение ответа индуцированных макрофагов на поляризующие стимулы: как на M1-, так и на M2-индукторы (LPS и IL-4, соответственно) культивируемые клетки отвечали сдвигом фенотипа в M2-сторону, при этом экспрессия маркера CD206 варьировала в некотором диапазоне в зависимости от наличия и варианта предопухолевых изменений. **Заключение.** Фенотипический профиль моноцитов периферической крови ассоциирован с состоянием респираторного эпителия у больных НМРЛ до начала противоопухолевого лечения, но не с фенотипическими особенностями индуцированных макрофагов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, моноциты, макрофаги, предопухолевые изменения, прогрессирование, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, поляризация.

Introduction

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85 % of all lung cancers [1]. Despite high advances in the diagnosis and treatment of lung cancer, the overall 5-year survival rate for NSCLC remains low, reaching 68 % in patients with stage IB and ranging from 0 % to 10 % in patients with stages

IVA-IVB [2]. One of the main causes of death in lung cancer is the high risk of progression after antitumor treatment. The ability to predict the risk of NSCLC progression is an urgent goal of modern oncology.

The prognostic value of the respiratory bronchial epithelium at a distance from the primary tumor was described in earlier studies [3]. The presence of basal

cell hyperplasia in the bronchial epithelium at a distance from the primary tumor is associated with a high risk of hematogenous metastasis, and its combination with squamous metaplasia increases the risk of local recurrence [3]. The mechanism underlying the identified phenomenon remains unclear. The relationship between reactive changes in the bronchial mucosa and NSCLC progression may be caused by the functional status of monocytic-macrophage cells as important participants in inflammation, determining both the risk of pretumor changes in the epithelium and malignant progression.

Currently, the role of monocyte-macrophage lineage cells in cancer pathogenesis has been well determined. Monocyte-macrophage lineage cells are known to be highly plastic, i.e., their phenotype can change under the influence of various factors of the internal environment and microenvironment. Thus, in response to LPS and IFN- γ , monocytes/macrophages undergo classical M1 activation, while alternative M2 activation is induced when exposed to IL-4/IL-13. Classically activated M1 and alternatively activated M2 macrophages have anti-inflammatory and pro-inflammatory activity, correspondingly [4]. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in the pathogenesis of malignant growth is known to be determined by their functional polarization. High infiltration of M1-macrophages in tumor islets has been shown to be associated with increased overall survival in NSCLC. High infiltration of M2-macrophages in stroma and tumor islets was associated with decreased overall survival [5].

The surface molecules, such as TLR-2, TLR-4, CD80, CD86, MHC-II (HLA-DR) are known to be the markers of M1 polarization [6]. The M2 macrophages can be identified by the expression of surface markers, such as mannose receptor CD206, CD163, CD209, FIZZ1 and Ym1 [6].

The role of monocytes in the pathogenesis of malignant growth is primarily related to the replenishment of various cell populations of tumor microenvironment, including TAM [7]. It has been suggested that the status of monocytes in peripheral blood can determine the properties which tissue macrophages will exhibit in tumors [8]. The pool of peripheral blood monocytes is heterogeneous: 3 major populations of monocytes are identified: classical (CD14+CD16-), non-classical (CD14dimCD16+) and intermediate (CD14+CD16+) monocytes. As a model for studying the properties of macrophages in molecular biology, the method of their induction from peripheral blood monocytes by in vitro cultivation in the presence of various soluble factors is widely used [9–15].

The purpose of this study was to investigate the phenotypic differences of peripheral blood monocytes and in vitro induced macrophages in NSCLC patients depending on the pretumor changes of the bronchial respiratory epithelium.

Material and Methods

The study included 39 patients with first-time diagnosed non-small-cell lung cancer, stage I–III, (T1–4N0–3M0), who were admitted for treatment to the Cancer Research Institute of Tomsk NRMC of the RAS in the period from 2019 to 2022. The patients included 31 men and 8 women. The mean age of the group was 59.3 ± 17.3 years (42 to 81 years). Squamous cell cancer was verified in 18 patients, adenocarcinoma in 20 patients, and mixed type in 1 patient. All patients signed an informed consent to participate in the study. Venous heparinized blood and lung tissue samples 3–5 cm away from the primary tumor locus served as the study material. Patients were divided into groups depending on pretumor changes in the respiratory bronchial epithelium. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, 1964, and with the permission of the local ethical committee of the institute.

Morphological verification of pretumor changes of bronchial epithelium in small bronchi in patients with NSCLC

Evaluation of morphological changes in bronchial epithelium in NMSL patients was performed on small bronchial tissue samples taken during the operation at the distance of 3–5 cm from the primary tumor. Tissue samples were fixed in 10 % formalin for 18–24 hours and then were embedded in paraffin. Sections of 5 μ m thickness were prepared from the fixed samples. Micropreparations were stained with hematoxylin and eosin solutions according to the standard protocol. Morphological examination was performed using an Axio Scope A1 light microscope (Carl Zeiss, Germany). Based on the cytological evaluation, the patients were divided into the following study groups:

- 1) NSCLC patients without pretumor changes in the respiratory epithelium (N), (n=6);
- 2) NSCLC patients with isolated basal cell hyperplasia (BCH+SM-) associated with a high risk of hematogenous metastasis (n=13);
- 3) NSCLC patients with the combined presence of BCH and squamous metaplasia (BCH+SM+), associated with the risk of local recurrence, (n=3);
- 4) NSCLC patients with a combination of unchanged epithelium and focal basal cell hyperplasia (N+BCH) in the respiratory epithelium (n=17).

Extraction of mononuclear cell fraction from peripheral blood

Venous blood was collected into heparin-treated vacutainer tubes in the morning on an empty stomach in an amount of 20 ml from each patient. Heparinized blood in a 1:1 ratio was mixed with a wash medium consisting of RPMI-1640 medium (PanEco, Russia) to which L-glutamine, penicillin, and streptomycin were previously added (PanEco, Russia). Mononuclear cells obtained on a density gradient ($\rho=1.077$ g/L) were diluted in complete culture medium to a concentration

Table 1/Таблица 1

Clinico-morphological parameters of patients with non-small cell lung cancer

Клинико-морфологические параметры пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Clinico-morphological parameters/ Клинико-морфологические параметры	N/ Неизмененный эпителий	VCH+SM-/ Изолированная БКГ	VCH+SM+/ Сочетание БКГ и ПМ	N+VCH/ Очаговая БКГ
Age, years/Возраст, лет	63,7 ± 9,9	61,8 ± 8,5	75,0 ± 5,2	56,5 ± 17,1
Sex/Пол				
Male/Муж	5 (83,3 %)	11 (84,6 %)	2 (66,7 %)	13 (76,6 %)
Female/Жен	1 (16,7 %)	2 (15,4 %)	1 (33,3 %)	4 (23,5 %)
Stage/Стадия				
I	3 (50,0 %)	7 (53,8 %)	–	5 (31,3 %)
II	1 (16,7 %)	2 (15,4 %)	1 (33,3 %)	5 (31,3 %)
III	2 (33,3 %)	4 (30,8 %)	2 (66,7 %)	5 (31,3 %)
Tumor size/Размер опухоли				
T1–2	6 (100,0 %)	9 (69,2 %)	2 (66,7 %)	7 (41,2 %)
T3–4	–	4 (30,8 %)	1 (33,3 %)	10 (58,8 %)

Table 2/Таблица 2

Molecular markers of the main populations and types of macrophage polarization used in the study

Молекулярные маркеры основных популяций и типа поляризации макрофагов, использованные в работе

Antigen/ Антиген	Conjugated Fluorochrome/ Конъюгированный флюорохром	Clone/ Клон	Marker/ Маркер
CD45	PerCP	2D1	Total leukocyte marker/ Общий маркер лейкоцитов
CD14	FITC	M5E2	Monocyte/macrophage marker/ Маркер моноцитов/макрофагов
CD16	APC-H7	3G8	Monocyte/macrophage marker/ Маркер моноцитов/макрофагов
CD68	PECy7	Y1/82A	Macrophage marker/Маркер макрофагов
CD163	AlexaFlour 647	GHI/61	M2 marker of anti-inflammatory monocytes/macrophages/ Маркер M2 противовоспалительных моноцитов/макрофагов
CD206	PE	19.2	M2 marker of anti-inflammatory monocytes/macrophages/ Маркер M2 противовоспалительных моноцитов/макрофагов
HLA-DR	APC-Cy7	L243	M1 marker of proinflammatory monocytes/macrophages/ Маркер M1 провоспалительных моноцитов/макрофагов

of 2×10⁶ cells/ml (DMEM medium, L-glutamine, penicillin, and streptomycin, 10 % heat-inactivated fetal calf serum (Sigma).

Induction of macrophages from peripheral blood monocytes

The isolated mononuclear cells in the amount of 2×10⁶ in 1 ml of complete culture medium were placed in a well of a 24-well flat-bottomed plate for cell cultivation (Greetmed). Three samples were placed for each assay: 1 – a control sample, 2 – an M1-macrophage induction sample, and 3 – an M2-macrophage induction sample. Macrophage colony-stimulating factor of macrophages (M-CSF) was added to all wells in the dose of 20 ng/ml. After 5 days of cell incubation in a 5 % CO₂ atmosphere, 100 ng/ml lipopolysaccharide (LPS, Sigma) was added to the second sample, as an inducer of M1-macrophages and 10 ng/ml interleukin-4 (IL-4, Sigma) was added to the third sample, as an inducer of M2-macrophages. After 24 hours of incubation, the fraction of cells that did not adhere to

the plate was removed by washing. The adherent cells, macrophages, were separated from the bottom of the well with a scraper, collected in tubes with complete culture medium, fixed, and then stained to study the induced macrophage phenotype.

Evaluation of the phenotype of monocytes and in vitro induced macrophages

Phenotypic features of populations of macrophages induced from monocytes were studied by state-of-the-art method flow cytometry. The monocyte and macrophage markers studied in the work are presented in Table 2. All antibodies were obtained from BD (USA).

To 1×10⁶ induced macrophages, 5 µL of antibodies to the antigens indicated in Table 1 were added according to the manufacturer’s recommendations. Analysis without staining (negative control) and analysis with isotypic antibodies (positive control) were performed in parallel. Phenotypic features of induced macrophage

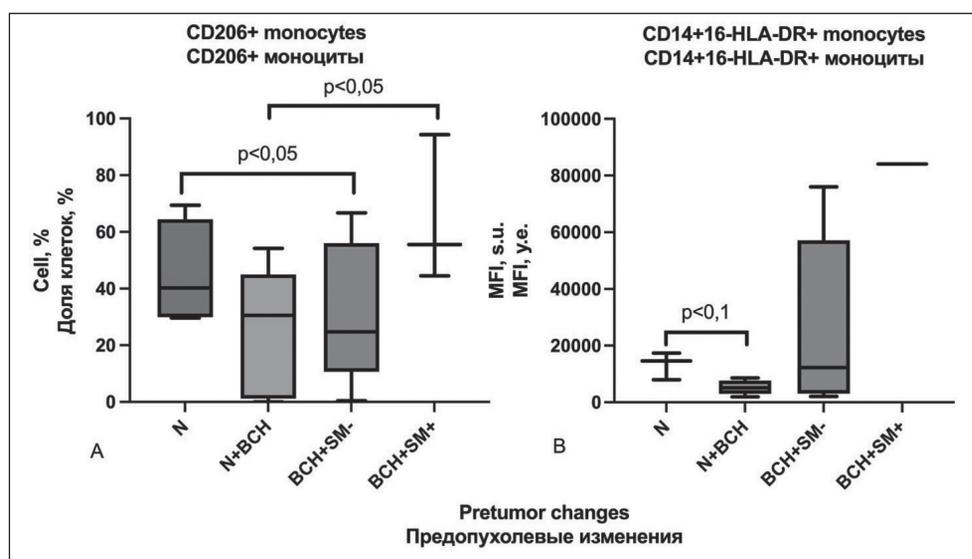


Fig. 1. Phenotypic features of monocytes in NSCLC patients depending on the variant of pretumor changes: a) proportion of cells expressing CD206+; b) MFI of HLA-DR molecule expressed by CD14+16 monocytes (p – significance level of differences; MFI – mean fluorescence intensity measured in standard units; «N» – unchanged respiratory epithelium; «BCH+SM-» – isolated basal cell hyperplasia; «BCH+SM+» – combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia basal cell hyperplasia; «N+BCH» – combination of unchanged epithelium and focal basal cell hyperplasia)

Рис. 1. Фенотипические особенности моноцитов у больных НМРЛ в зависимости от варианта предопухолевых изменений: а) доля клеток, экспрессирующих CD206+; б) MFI молекулы HLA-DR, экспрессируемой CD14+16-моноцитами (p – уровень значимости различий; MFI – медиана интенсивности флюоресценции, измеряемая в условных единицах; «N» – неизменный респираторный эпителий; «BCH+SM-» – изолированная базальноклеточная гиперплазия; «BCH+SM+» – сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии; «N+BCH» – сочетание неизмененного эпителия с очаговой базальноклеточной гиперплазией)

populations were analyzed on a BDFACSCantoII flow cytometer.

To stain monocytes, antibodies were added to 100 µl of whole blood and incubated for 20 min in the dark at room temperature. The erythrocytes were then lysed with Lysing Solution (BD). Samples were incubated for 15 min in the dark and washed 2 times with Cell Wash. Phenotypic features were then analyzed.

The data were visualized and analyzed using FACSDiva Version 6.1.3 software. In whole blood samples a CD45+ monocyte was gated, from which CD14+CD16+classic subpopulation, CD14+CD16+intermediate subpopulation and CD14-CD16+nonclassic monocyte subpopulation were identified based on expression of CD14 and CD16 molecules. In each of these subpopulations, the proportion of CD68+, CD163+, CD206, and HLA-DR+ cells, as well as their subpopulations, twice positive for these markers were determined. For induced in vitro macrophages, the entire pool of CD45+ cells obtained after collection of the adherent fraction was examined, assuming that this pool contained only monocytic-macrophage cells after the manipulations performed (isolation on a density gradient and removal of the nonadherent fraction). The gating strategy was then performed according to the algorithm described for monocytes. The mean fluorescence intensity (MFI) in the population of interest, which reflects the density of the expressed marker, was also assessed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica version 12 for Windows (StatSoft Inc). Normal distribution was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, depending on the sample size. The studied parameters were not distributed according to the normal law, so descriptive statistics were presented in the form of medians (Me) and interquartile range (Q1:Q3). Mann-Whitney test for independent samples was used to identify significant differences between monocyte and in vitro induced macrophage parameters. Differences in comparison groups were considered significant when the level of significance (p<0.05) was reached. Data at the level of statistical trend were also discussed (p<0.1).

Results

Association between the phenotypic profile of peripheral blood monocytes in NSCLC patients and the variant of pretumor changes in the respiratory epithelium

Peripheral blood monocytes from NSCLC patients were significantly more likely to have the M2-polarized CD206+ phenotype in the group of patients with unchanged epithelium 40.3 [30.3–59.5] % compared to the group of patients who had isolated BCH in the respiratory bronchial epithelium 24.8 [13.7–53.2] %, (p=0.018) (Fig. 1A). There was also an increase in the CD206+ monocyte population in the group of patients with a combination of BCH and SM of 55.5

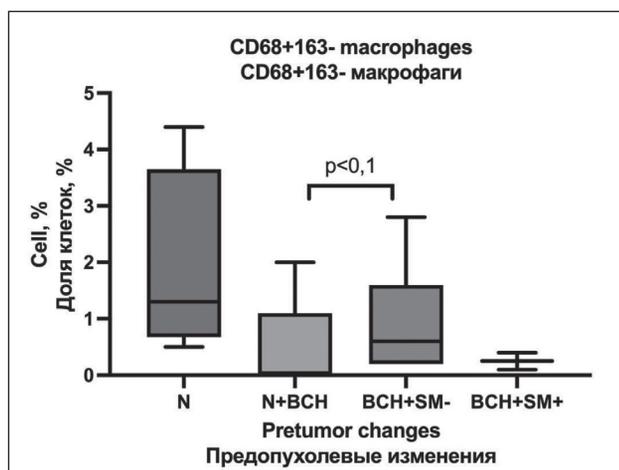


Fig. 2. Phenotypic features of *in vitro* induced macrophages without the addition of polarization inducers in NSCLC patients depending on the variant of pretumor changes (p – significance level of differences; «N» – unchanged respiratory epithelium; «BCH+SM-» – isolated basal cell hyperplasia; «BCH+SM+» – combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia basal cell hyperplasia; «N+BCH» – combination of unchanged epithelium and focal basal cell hyperplasia)

Рис. 2. Фенотипические особенности индуцированных *in vitro* макрофагов без добавления индукторов поляризации у больных НМРЛ в зависимости от варианта предопухолевых изменений (p – уровень значимости различий; «N» – неизменный респираторный эпителий; «BCH+SM-» – изолированная базальноклеточная гиперплазия; «BCH+SM+» – сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии; «N+BCH» – сочетание неизменного эпителия с очаговой базальноклеточной гиперплазией)

[44.5–94.3] % compared with the group of patients with focal BCH of 27.5 [1.50–44.5] % (p=0.028).

Increased expression of HLA-DR molecule responsible for antigen presentation and induction of immune response in a subpopulation of classical CD14+16- monocytes was a distinctive feature of NSCLC patients with unchanged epithelium 14590 [7937–17322] s.u. compared with the group of patients with focal BCH in the respiratory bronchial epithelium of 5127 [3377–7315] s.u. (p=0.053, Fig. 1B).

Study of the phenotypic profile of model macrophages differentiated in vitro from monocytes of NSCLC patients with different variants of pretumor changes of respiratory epithelium

Macrophages cultured without addition of polarization inducers had no statistically significant differences in comparison groups. However, at the level of statistical trend, it was noted that in patients with the presence of isolated BCH in the bronchial epithelium, macrophages had the CD68+163- phenotype more frequently – 0.6 [0.2–1.6] % compared to NSCLC patients who had the combination of unchanged epithelium with focal BCH 0 [0.0–0.2] % (p=0.092) (Fig. 2).

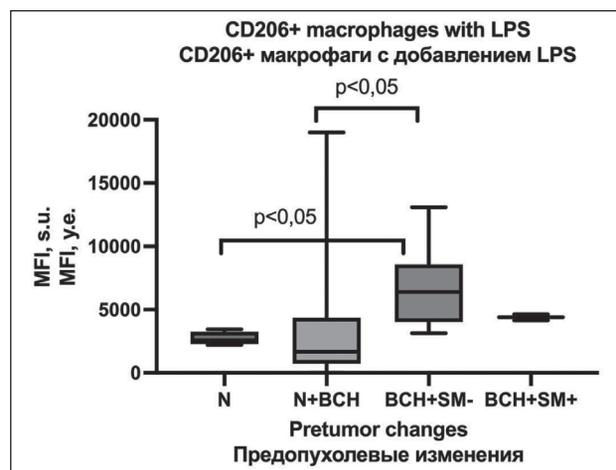


Fig. 3. Phenotypic features of *in vitro* induced macrophages with LPS addition in NSCLC patients depending on the variant of pretumor changes (p – significance level of differences; MFI – mean fluorescence intensity measured in standard units; «N» – unchanged respiratory epithelium; «BCH+SM-» – isolated basal cell hyperplasia; «BCH+SM+» – combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia basal cell hyperplasia; «N+BCH» – combination of unchanged epithelium and focal basal cell hyperplasia)

Рис. 3. Фенотипические особенности индуцированных *in vitro* макрофагов при добавлении LPS у больных НМРЛ в зависимости от варианта предопухолевых изменений (p – уровень значимости различий; MFI – медиана интенсивности флюоресценции, измеряемая в условных единицах; «N» – неизменный респираторный эпителий; «BCH+SM-» – изолированная базальноклеточная гиперплазия; «BCH+SM+» – сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии; «N+BCH» – сочетание неизменного эпителия с очаговой базальноклеточной гиперплазией)

Phenotypic features of macrophages depending on the variant of pretumor changes of respiratory epithelium during incubation with LPS

Cell cultivation in the presence of LPS – inducer of M1-polarization was followed by expressive differences in the expression of M2-polarization marker CD206 on the surface of induced macrophages depending on the state of the respiratory epithelium. Thus, the maximum level of expression of this molecule was noted in patients with the presence of isolated BCH (6389 [4296–7075] s.u.); when BCH and SM were combined, this index was 4387 [4142–4631] s.u.; with unchanged epithelium – 2570 [2350–3048] s.u.; and reached the minimum values in focal BCH on the background of normal epithelium – 1654 [1441–4282] s.u., (p=0.018) (Fig. 3).

Phenotypic features of macrophages depending on the variant of pretumor changes of respiratory epithelium during incubation with IL-4

Addition of the M2 polarization inducer IL-4 to the macrophage culture medium was followed by almost the same expression rates of the CD206 molecule as when LPS was added, except for patients with a combination of BCH and SM: they showed an increase in the mean fluorescence of this marker

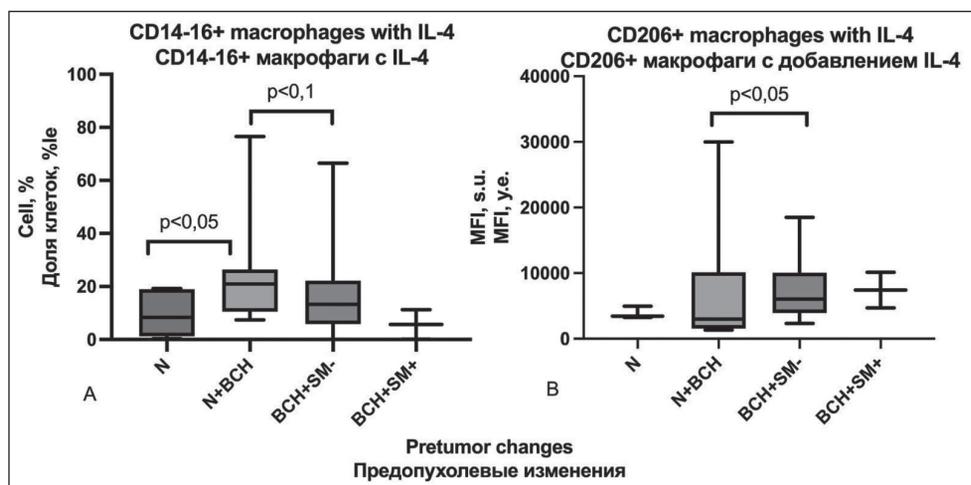


Fig. 4. Phenotypic features of *in vitro* induced macrophages with IL-4 addition in patients with NSCLC depending on the variant of pre-tumor changes: a) share of cells with CD14-16+ phenotype; b) MFI of CD206+ phenotype (p – significance level of differences; MFI – mean fluorescence intensity measured in standard units; «N» – unchanged respiratory epithelium; «BCH+SM-» – isolated basal cell hyperplasia; «BCH+SM+» – combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia basal cell hyperplasia; «N+BCH» – combination of unchanged epithelium and focal basal cell hyperplasia)

Рис. 4. Фенотипические особенности индуцированных *in vitro* макрофагов с добавлением IL-4 у больных НМРЛ в зависимости от варианта предопухольевых изменений: а) доля клеток, с фенотипом CD14-16+; б) MFI фенотипа CD206+ (p – уровень значимости различий; MFI – медиана интенсивности флуоресценции, измеряемая в условных единицах; «N» – неизмененный респираторный эпителий; «BCH+SM-» – изолированная базальноклеточная гиперплазия; «BCH+SM+» – сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии; «N+BCH» – сочетание неизмененного эпителия с очаговой базальноклеточной гиперплазией)

to 7427 [4711–10137] s.u. (Fig. 4). The presence of IL-4 in the cultivation medium caused an increase in the CD14-16+ subpopulation of cells exhibiting the phenotype of non-classical monocytes, in samples from patients with the presence of pre-tumor changes in the respiratory epithelium compared with those in patients with unchanged epithelium, reaching a level of statistical significance with the focal BCH group against a background of normal epithelium (5.3 [0.3–18.8] % and 20.9 [10.5–26.4] %, (p=0.022)) (Fig. 4).

Discussion

It is known that pre-tumor changes on the background of chronic inflammation in respiratory epithelium are an important stage of malignant transformation [16]. Pre-tumor changes in bronchial epithelium go through several stages: basal cell hyperplasia, squamous metaplasia, dysplasia (mild, medium and severe) and carcinoma in situ [16]. In fact, the presence of persistent or progressive high-grade dysplasia (moderate or severe) is a marker of increased risk for lung cancer. However, there are currently insufficient effective tools to detect these pre-tumor changes with the highest risk of progression to carcinoma in situ.

On the opposite of that, monocyte-macrophage cells – tissue macrophages and monocytes as their plastic resource – are known to be important participants in both inflammation and tumor progression. It is possible that pre-tumor changes of respiratory epithelium can be determined by functional features of both tissue macrophages and circulating monocytes,

which can transfer the properties acquired at earlier stages of life cycle to differentiating macrophages by epigenomic changes [17]. This phenomenon becomes particularly important under conditions of malignant growth, when monocytes become a resource for TAM [18]. Thus, the properties of circulating monocytes can be associated not only with the state of bronchial epithelium at a distance from the tumor node, but also with its prognostic value, since the monocyte properties determine the functional profile of TAM in the tumor and, accordingly, its malignant potential.

This study revealed phenotypic differences between monocytes and *in vitro* induced macrophages in NSCLC patients in the groups with different variants of pre-tumor changes at a distance from the primary tumor node. In particular, when considering the prevalence of CD68+163- phenotype among *in vitro* induced macrophages without the addition of polarization inducers, we can note that in general the medians in the groups of patients with the presence of morphological changes in the respiratory epithelium are lower than in patients with unchanged epithelium.

For correct interpretation of the revealed phenotypic features of monocytic-macrophage cells it is necessary to have an understanding of the relationship between the phenotypic features and the functional orientation of this group of cells. Some groups of authors suggest using molecules such as CD80, CD86, HLA-DR, CD40, CD38, TLR4, etc. as markers of M1 polarization. Similarly, there are several markers used by different authors for M2 polarized cells. The most frequently mentioned are CD163, CD206,

CD204, less frequently MARCO-receptor, CD169, stabilin-1, CD36, CD9, etc. [19–21]. In this study, an increase in the population of macrophages expressing the HLA-DR marker as well as macrophages lacking the expression of M2 polarization markers – antigens CD163 and CD206 – should be considered a sign of M1 polarization.

This work demonstrated that the presence of pretumor changes is indeed associated with the features of the inflammatory infiltrate, particularly the functional and phenotypic characteristics of monocyte-macrophage cells.

It should be noted that in NSCLC patients the response to polarizing stimuli is distorted: both to M1 and M2 inducers the cultured cells respond with a shift of the phenotype to the M2 side. Addition of the M1 polarization inducer LPS to the macrophage cultivation

medium was followed by almost the same indicators of CD206 molecule expression as addition of IL-4, providing M2 polarization. The presence of isolated basal cell hyperplasia, including its combination with squamous metaplasia, is followed by inhibition of M1-polarization.

Conclusion

This study reveals the relationship of phenotypic profile of monocytes but not induced from them in vitro macrophages with the presence and variant of pretumor changes in the respiratory bronchial epithelium of NSCLC patients. Further work using new generation sequencing techniques is required to better understand the mechanisms of association between the functional profile of monocyte-macrophage cells and the state of the respiratory epithelium.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Majem M., Juan O., Insa A., Reguart N., Trigo J.M., Carcereny E., Garcia-Campelo R., Garcia Y., Guirado M., Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(1): 3–17. doi: 10.1007/s12094-018-1978-1.
2. Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8): 1623–40. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
3. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmutter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol.* 2016; 37(3): 3599–607. doi: 10.1007/s13277-015-4196-2.
4. Yao Y., Xu X.H., Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol.* 2019; 10: 792. doi: 10.3389/fimmu.2019.00792.
5. Jackute J., Zemaite M., Pranys D., Sitkauskienė B., Miliauskas S., Vaitkiene S., Sakalauskas R. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. *BMC Immunol.* 2018; 19(1): 3. doi: 10.1186/s12865-018-0241-4.
6. Yao Y., Xu X.H., Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol.* 2019; 10: 792. doi: 10.3389/fimmu.2019.00792.
7. Cassetta L., Pollard J.W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17(12): 887–904. doi: 10.1038/nrd.2018.169.
8. Poschke L., Mao Y., Adamson L., Salazar-Onfray F., Masucci G., Kiessling R. Myeloid-derived suppressor cells impair the quality of dendritic cell vaccines. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61(6): 827–38. doi: 10.1007/s00262-011-1143-y.
9. Cao X., Yakala G.K., van den Hil F.E., Cochrane A., Mummery C.L., Orlova V.V. Differentiation and Functional Comparison of Monocytes and Macrophages from hiPSCs with Peripheral Blood Derivatives. *Stem Cell Reports.* 2019; 12(6): 1282–97. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.05.003.
10. Chen H.J., Li Yim A.Y.F., Griffith G.R., de Jonge W.J., Mannens M.M.A.M., Ferrero E., Henneman P., de Winther M.P.J. Meta-Analysis of in vitro-Differentiated Macrophages Identifies Transcriptomic Signatures That Classify Disease Macrophages in vivo. *Front Immunol.* 2019; 10: 2887. doi: 10.3389/fimmu.2019.02887.
11. Foulds G.A., Vadakekolathu J., Abdel-Fatah T.M.A., Nagarajan D., Reeder S., Johnson C., Hood S., Moseley P.M., Chan S.Y.T., Pockley A.G., Rutella S., McArdle S.E.B. Immune-Phenotyping and Transcriptomic Profiling of Peripheral Blood Mononuclear Cells From Patients With Breast Cancer: Identification of a 3 Gene Signature Which Predicts Relapse of

Triple Negative Breast Cancer. *Front Immunol.* 2018; 9: 2028. doi: 10.3389/fimmu.2018.02028.

12. Gurvich O.L., Puttonen K.A., Bailey A., Kailaanmäki A., Skirdenko V., Sivonen M., Pietikäinen S., Parker N.R., Ylä-Herttua S., Kekkarainen T. Transcriptomics uncovers substantial variability associated with alterations in manufacturing processes of macrophage cell therapy products. *Scientific reports.* 2020; 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-70967-2.

13. Hamidzadeh K., Belew A.T., El-Sayed N.M., Mosser D.M. The transition of M-CSF-derived human macrophages to a growth-promoting phenotype. *Blood Adv.* 2020; 4(21): 5460–72. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002683.

14. Jin X., Kruth H.S. Culture of Macrophage Colony-stimulating Factor Differentiated Human Monocyte-derived Macrophages. *J Vis Exp.* 2016; (112). doi: 10.3791/54244.

15. Lukic A., Larssen P., Fauland A., Samuelsson B., Wheelock C.E., Gabrielsson S., Radmark O. GM-CSF- and M-CSF-primed macrophages present similar resolving but distinct inflammatory lipid mediator signatures. *FASEB J.* 2017; 31(10): 4370–81. doi: 10.1096/fj.201700319R.

16. Beane J.E., Mazzilli S.A., Campbell J.D., Ducloux G., Krysan K., Moy C., Perdomo C., Schaffer M., Liu G., Zhang S., Liu H., Vick J., Dhilon S.S., Platero S.J., Dubinett S.M., Stevenson C., Reid M.E., Lenburg M.E., Spira A.E. Molecular subtyping reveals immune alterations associated with progression of bronchial premalignant lesions. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 1856. doi: 10.1038/s41467-019-09834-2.

17. Chen S., Yang J., Wei Y., Wei X. Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(1): 36–49. doi: 10.1038/s41423-019-0315-0.

18. Larionova I., Kazakova E., Patysheva M., Kzhyshkowska J. Transcriptional, Epigenetic and Metabolic Programming of Tumor-Associated Macrophages. *Cancers (Basel).* 2020; 12(6): 1411. doi: 10.3390/cancers12061411.

19. Gabrielovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12(4): 253–68. doi: 10.1038/nri3175.

20. Larionova I., Tuguzbaeva G., Ponomaryova A., Stakheyeva M., Cherdynseva N., Pavlov V., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol.* 2020; 10: doi: 10.3389/fonc.2020.566511.

21. Orecchioni M., Ghosheh Y., Pramod A.B., Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Frontiers in immunology.* 2019; 10: 1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084.

Поступила/Received 02.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 28.04.2023

Принята к публикации/Accepted 19.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федоров Антон Андреевич, аспирант лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru. SPIN-код: 1315-8100. Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Ермак Никита Андреевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1205-5976, SPIN-код: 1555-2911.

Топольницкий Евгений Богданович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6744-9541. Researcher ID (WOS): T-5818-2018. Author ID (Scopus): 35197267200. ORCID: 0000-0002-5674-0177.

Шефер Николай Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3662-7399. Author ID (Scopus): 57211683932. ORCID: 0000-0002-0011-8370.

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

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

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7804-0361. Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

ВКЛАД АВТОРОВ

Федоров Антон Андреевич: анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Ермак Никита Андреевич: анализ полученных данных, подготовка текста публикации.

Топольницкий Евгений Богданович: анализ научной работы.

Шефер Николай Анатольевич: анализ научной работы.

Родионов Евгений Олегович: анализ научной работы.

Панкова Ольга Владимировна: анализ научной работы.

Чердынцева Надежда Викторовна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, обсуждение результатов исследования.

Стахеева Марина Николаевна: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-315-90055.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Работа проводилась на оборудовании центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

ABOUT THE AUTHORS

Anton A. Fedorov, Postgraduate, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: anton.fedorov.2014@mail.ru. Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Nikita A. Ermak, Research assistant, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1205-5976.

Evgeniy B. Topolnitskiy, MD, Head of the Department Thoracic Surgery, Tomsk Regional Clinical Hospital; Professor of the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-5818-2018. Author ID (Scopus): 35197267200. ORCID: 0000-0002-5674-0177.

Nikolay A. Shefer, MD, PhD, Oncologist, Surgery Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57211683932. ORCID: 0000-0002-0011-8370.

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

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

Nadezhda V. Cherdyntseva, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher of Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia) Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Marina N. Stakheyeva, MD, DSc, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Senior Researcher of Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID: 0000-0003-0601-2240.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anton A. Fedorov: data analysis, drafting of the manuscript.

Nikita A. Ermak: data analysis, drafting of the manuscript.

Evgeniy B. Topolnitskiy: research study analysis.

Nikolay A. Shefer: research study analysis.

Evgenii O. Rodionov: research study analysis.

Olga V. Pankova: research study analysis.

Nadezhda V. Cherdyntseva: supervision, data analysis, critical review with valuable intellectual content

Marina N. Stakheyeva: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was funded by RFBR, project number 20-315-90055.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The study was carried out on the equipment of The Core Facility “Medical Genomics” (Tomsk NRMC).

Для цитирования: Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Рябова А.В., Трунова Г.В., Хохлова В.А., Лощенов В.Б., Панкратов А.А., Каприн А.Д. Асцитно-солидная модель рака предстательной железы и ее морфологическая характеристика. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 65–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-65-73

For citation: Plotnikova E.A., Morozova N.B., Ryabova A.V., Trunova G.V., Khokhlova V.A., Loschenov V.B., Pankratov A.A., Kaprin A.D. Ascite-solid model of prostate cancer and its morphological characteristics. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 65–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-65-73

АСЦИТНО-СОЛИДНАЯ МОДЕЛЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Е.А. Плотникова^{1,3}, Н.Б. Морозова¹, А.В. Рябова², Г.В. Трунова¹,
В.А. Хохлова¹, В.Б. Лощенов², А.А. Панкратов^{1,3}, А.Д. Каприн¹

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3. E-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com¹

ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук», г. Москва, Россия²

Россия, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 38²

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия³

Россия, 119571, г. Москва, пр. Вернадского, 86³

Аннотация

Подходы, основанные на принципах таргетной терапии и иммунотерапии, рассматриваются как перспективное направление для создания новых методов, способных увеличить эффективность лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). **Цель исследования** – получение и характеристика подкожной и асцитно-солидной моделей РПЖ TRAMP-C2 у мышей C57Bl/6j для изучения специфической противоопухолевой активности молекул-кандидатов таргетных лекарственных средств и корректировки стратегий иммунотерапии. **Материал и методы.** Объект исследования – подкожная и асцитная модели рака предстательной железы мыши, полученные с использованием клеток TRAMP-C2. Для исследования тканей опухолей использованы методы гистологического и иммуногистохимического анализов. **Результаты.** Показана высокая способность клеток TRAMP-C2 к росту *in vivo* при подкожной и внутрибрюшинной инокуляции мышам C57Bl/6j. Данные опухоли характеризуются высокой воспроизводимостью и уровнем экспрессии PSMA. При гистологическом исследовании показано, что подкожные и канцероматозные опухолевые узлы TRAMP-C2 имеют солидное строение, морфологически соответствующее низкодифференцированному образованию, при цитоморфологическом анализе мазков – в перитонеальной жидкости содержится большое количество округлых опухолевых клеток, макрофагов и эритроцитов. **Заключение.** Полученные подкожная и асцитно-солидная модели TRAMP-C2 могут быть полезны для разработки новых способов эффективного лечения РПЖ, в том числе таргетной и иммунотерапии, а также при экспериментальном изучении биотерапевтических воздействий, использующих PSMA в качестве мишени, и фотоиндуцированных эффектов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, клеточная линия TRAMP-C2, простатический специфический мембранный антиген, асцитно-солидная модель рака предстательной железы.

ASCITE-SOLID MODEL OF PROSTATE CANCER AND ITS MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

**E.A. Plotnikova^{1,3}, N.B. Morozova¹, A.V. Ryabova², G.V. Trunova¹,
V.A. Khokhlova¹, V.B. Loschenov², A.A. Pankratov^{1,3}, A.D. Kaprin¹**

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia.

E-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com¹

A.M. Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²

38, Vavilova St., 119991, Moscow, Russia²

Russian Technological University – MIREA, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow, Russia³

86, Vernadskogo Ave., 119571, Moscow, Russia³

Abstract

Targeted therapy and immunotherapy are considered promising novel therapies capable of increasing the efficacy of prostate cancer (PCa) treatment. **The purpose of the study** was to obtain and characterize TRAMP-C2 subcutaneous and ascite-solid models of prostate cancer in C57Bl/6j mice to study specific anti-tumor activity of the candidate molecules of targeted drugs and adjust immunotherapy strategies in an evidence-based manner. **Material and Methods.** We used cultured TRAMP-C2 cells in subcutaneous and ascites mouse prostate cancer models. Histological and immunohistochemical methods were used to study the tumor tissues. **Results.** The high *in vivo* growth ability of TRAMP-C2 cells was demonstrated in subcutaneous and intraperitoneal inoculation of C57Bl/6j mice. These tumors are characterized by a high reproducibility and level of PSMA expression. Histological study showed that subcutaneous and carcinomatous TRAMP-C2 tumor nodules had solid structure morphologically corresponding to low differentiated neoplasm, cytomorphological analysis of smears showed that peritoneal fluid contained a large number of rounded tumor cells, macrophages and erythrocytes. **Conclusion.** The obtained subcutaneous and ascite-solid models of TRAMP-C2 can be useful for the development of new ways to effectively treat cancer, including targeted and immunotherapy, as well as for the experimental study of biotherapeutic effects using PSMA as a target, and photoinduced effects.

Key words: prostate cancer, TRAMP-C2 cell line, prostate specific membrane antigen, ascite-solid prostate cancer model.

Введение

Как в России, так и в мире рак предстательной железы (РПЖ) занимает 5-е место в общей структуре онкологической заболеваемости и 2-е место – в структуре заболеваемости и смертности, обусловленных злокачественными новообразованиями у мужчин [1, 2]. Для лечения РПЖ применяются хирургическое вмешательство [3], гормональная терапия [4], радио- и лучевая терапия [5], а также химиотерапия [6]. Все указанные методы обладают широким спектром побочных эффектов, которые негативно сказываются на состоянии пациентов. С учетом этого актуальной является разработка методов лечения рака предстательной железы с узким спектром неблагоприятных побочных реакций. Такими методами могут быть таргетная терапия и иммунотерапия.

При таргетной терапии лекарственные агенты блокируют сигналы, которые способствуют неконтролируемому росту и размножению малигнизированных клеток; вызывают их гибель путем индукции апоптоза и стимуляции иммунной

системы или специфически направляют химиотерапевтические препараты к опухолевым клеткам, минимизируя гибель нормальных клеток и частоту нежелательных эффектов [7].

За последние десять лет иммунотерапия добилась значительного прогресса и в настоящее время является важным компонентом лечения солидных злокачественных опухолей на поздних стадиях [8]. Иммунотерапия направлена на ингибирование опухолевого роста и стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа [9, 10]. Недавние открытия, касающиеся активации противоопухолевого иммунитета, привели к развитию иммунотерапии в качестве метода лечения РПЖ, особенно его кастрационно-резистентной формы. Комбинация индивидуальной иммунотерапии и блокаторов контрольных точек иммунитета с традиционными цитотоксическими агентами и терапией, нацеленной на рецепторы андрогенов, должна обеспечить прогресс в этом разделе клинической онкологии [11].

Иммunosuppressивное микроокружение опухоли делает РПЖ сложной мишенью для большинства

иммунотерапевтических средств [12], поэтому для изучения механизмов действия иммунопрепаратов и поиска способов повышения их эффективности необходимы экспериментальные модели, которые отражают развитие противоопухолевого иммунного ответа [13]. Таковыми могут стать модели рака предстательной железы мышей, которые будут играть ключевую роль в открытии и разработке новых методов лечения. Их можно разделить на две категории: модели генетически модифицированных мышей и модели ксенотрансплантатов. Ранее [14] были охарактеризованы подкожные ксенотрансплантаты РПЖ человека 22Rv1 и PC-3, которые использовались для изучения эффективности конструкций, нацеленных на простатический специфический мембранный антиген (PSMA). Модели канцероматоза брюшины у мышей как платформа для тестирования, улучшения и/или прогнозирования соответствующих терапевтических вмешательств у пациентов имеют решающее значение для достижения медицинских успехов [15].

Целью исследования явились получение и характеристика солидной и асцитно-солидной моделей РПЖ TRAMP-C2 у мышей линии C57Bl/6j для изучения специфической противоопухолевой активности молекул-кандидатов таргетных лекарственных средств и корректировки стратегий иммунотерапии.

Асцитная модель очень удобна для изоляции иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли, а также дальнейших манипуляций с ними *ex vivo*, например, методами конфокальной микроскопии, проточной цитофлуорометрии и другими методами клеточного анализа. Линия клеток аденокарциномы предстательной железы мышей TRAMP-C2 первоначально была получена из предстательной железы трансгенных мышей (TRAMP), у которых спонтанно развился РПЖ, который точно может имитировать развитие болезни у человека [16].

Материал и методы

В работе использовали клеточную линию аденокарциномы предстательной железы человека TRAMP-C2 (ATCC коллекция, США). Клетки культивировали в стандартных условиях (в увлажненной атмосфере при температуре 37 °C и 5 % содержания CO₂) во флаконах с площадью поверхности 75 см² (Costar, США) на среде ДМЕМ (ПанЭко, Россия) с добавлением 4 mM L-глутамина (ПанЭко, Россия), 0,005 мг/мл бычьего инсулина, 10 нМ дегидроизоандростерона, 5 % эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США) и 5 % Nu-сыворотки IV (Corning, США).

В работе использовали половозрелых мышей линии C57Bl/6j, самцов, возраст 8–12 нед. Животные получены из ЦКП «SPF-вивария» ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с национальными и международными стандартами, регламентирующими

использование экспериментальных животных в научных целях [17–19].

Для инокуляции животным использовали клетки 6–10 пассажей. Непосредственно перед трансплантацией мышам клетки снимали с флаконов раствором Версена (ПанЭко, Россия), отмывали в среде и готовили клеточную суспензию с концентрацией 3×10⁶, 5×10⁶ и 10×10⁶ клеток в 0,1 мл среды ДМЕМ для подкожной и с концентрацией 1×10⁶, 10×10⁶ и 50×10⁶ в 0,5 мл среды ДМЕМ для внутрибрюшинной инокуляции. Клеточный материал при подкожной трансплантации вводили мышам на внешнюю сторону бедра. На этапе подбора количества вводимых клеток экспериментальные группы состояли из 5 мышей, на этапе характеристики – от 5 до 8 животных в группе.

Размеры подкожных опухолевых узлов регистрировались в 3 взаимно перпендикулярных проекциях с использованием электронного цифрового кроциркуля STORM_{TM} 3C301 «Central» 2 раза в неделю. Объем опухоли рассчитывали по формуле $V=d_1 \times d_2 \times d_3 \times 0,52$, где d_1 , d_2 и d_3 – три взаимно перпендикулярных диаметра опухоли. Вес животных после внутрибрюшинной инокуляции опухолевых клеток регистрировали на весах (AND HT-500 A&D Co LTD, Япония) каждые 3–4 дня. Эвтаназию мышей проводили, помещая мышей в ингаляционную CO₂-камеру (ZOONLAB GmbH, Германия).

Образцы тканей, полученные при аутопсии животных на 17–20-е сут после подкожной инокуляции клеток и на 28–32-е сут после внутрибрюшинной инокуляции клеток, фиксировали в нейтральном забуференном 10 % формалине и после стандартной гистологической проводки заключали в парафин. Готовили серийные срезы тканей толщиной 4 мкм. Для гистологического анализа срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления экспрессии PSMA использовали поликлональные кроличьи антитела Ab58779 (Abcam, Великобритания) в разведении 1:100. Далее проводили исследование по методике, описанной ранее [20].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Для всех количественных данных вычислены групповое среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности различий между группами, в зависимости от характера распределения признака в группах, применены t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Подкожная модель рака предстательной железы мыши TRAMP-C2

На первом этапе исследовали способность клеток TRAMP-C2 к росту *in vivo* при подкожной

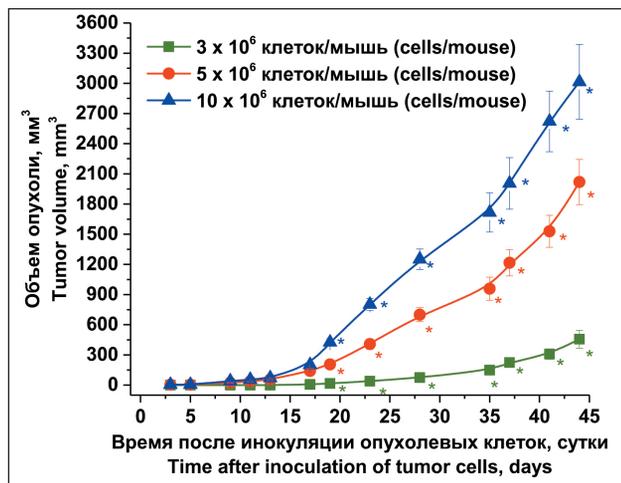


Рис. 1. Динамика роста опухоли TRAMP-C2 после подкожной инокуляции клеток мышам C57Bl/6j в зависимости от прививочной дозы (* – p≤0,05)

Fig. 1. Changes in the TRAMP-C2 tumor growth after subcutaneous cell inoculation in C57Bl/6j mice depending on the inoculation dose (* – p≤0.05)

инокуляции мышам C57Bl/6j на внешнюю поверхность бедра. Оценивали влияние количества инъецированных опухолевых клеток на приви-

ваемость, формирование первичного опухолевого узла, динамику его роста и гистологические особенности. Независимо от количества клеток, инъецированных подкожно (3×10⁶, 5×10⁶ и 10×10⁶ клеток/мышь) TRAMP-C2, их прививаемость составила 100 %. По визуальной оценке формирование опухолевого узла начиналось на 3-и сут после инокуляции опухолевых клеток при использовании прививочных доз 5×10⁶ и 10×10⁶ клеток/мышь и на 9-е сут – после инокуляции 3×10⁶ клеток/мышь. Рост опухолевых узлов зависел от прививочной дозы (рис. 1), начиная с 19-х сут объемы опухолевых узлов статистически достоверно отличались между группами (p≤0,05).

На 17-е сут роста опухоли при аутопсии у 3 животных из каждой группы были иссечены опухолевые узлы TRAMP-C2 для морфологического анализа (рис. 2). Результаты проведенного морфологического анализа показали, что к 17-м сут образуется крупный узел, окруженный соединительнотканной капсулой, содержащей умеренное количество воспалительного инфильтрата (рис. 2a, b). Узел образован низкодифференцированными клетками веретеновидной формы, которые формируют тяжи, располагающиеся хаотично.

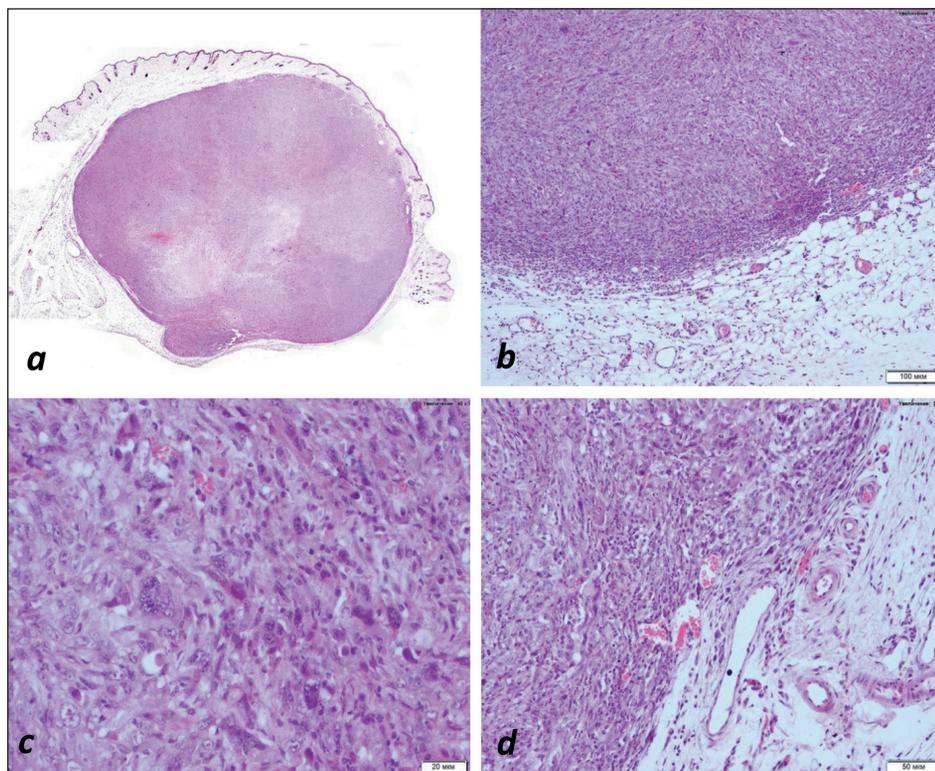


Рис. 2. Гистологическое строение опухолевого узла TRAMP-C2 после подкожной инокуляции 10×10⁶ клеток мышам C57Bl/6j (17-е сут):

a – крупный опухолевый узел, расположенный в подкожной жировой клетчатке, ×40; b – периферическая зона опухоли, капсула узла умеренно инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами, ×100; c – паренхима опухоли состоит из низкодифференцированных веретеновидных клеток, образующих разнонаправленные тяжи, ×400; d – периферическая зона узла хорошо васкуляризована, ×200. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Histological structure of TRAMP-C2 tumor nodule after subcutaneous inoculation of 10×10⁶ cells into C57Bl/6j mice (17 days): a – large tumor nodule located in subcutaneous fatty tissue, ×40; b – peripheral zone of the tumor, the nodule capsule is moderately infiltrated with lymphocytes and macrophages, ×100; c—tumor parenchyma consists of low differentiated spindle-shaped cells forming multidirectional strands, ×400; d—peripheral zone of the nodule is well vascularized, ×200. Hematoxylin and eosin staining

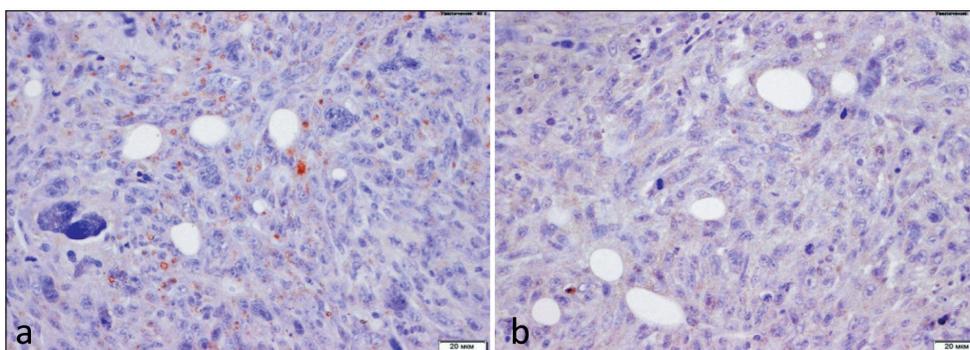


Рис. 3. Экспрессия PSMA в клетках опухоли предстательной железы TRAMP-C2 у мышей C57Bl/6j: а – при окраске кроличьими антителами к PSMA выявляется слабая цитоплазматическая реакция, $\times 400$;

б – окрашивание контрольными неспецифическими иммуноглобулинами кролика, $\times 400$. Докрашивание гематоксилином

Fig. 3. PSMA expression in TRAMP-C2 prostate tumor cells of C57Bl/6j mice:

a – weak cytoplasmic reaction is revealed by staining with rabbit antibodies to PSMA; b – staining with control non-specific rabbit immunoglobulins, $\times 400$. Additional staining with hematoxylin

Опухолевые клетки обладают выраженным полиморфизмом: значительно отличаются по размерам, содержат ядра различного размера и формы, встречаются многоядерные клетки (рис. 2с). Ядра клеток содержат 1–3 крупных ядрышка и грубодисперсный хроматин. Цитоплазма клеток развита умеренно, иногда содержит крупные светлые вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра. Митозы встречаются часто. В центре узла располагается зона некроза, содержащая клеточный детрит, участки разрушенных микрососудов и очаг кровоизлияния. Клетки, гибнущие путем апоптоза, встречаются редко. Тонковолокнистая соединительнотканная опухолевая строма равномерно распределена между клетками и составляет основу тяжелой. Периферическая зона узла хорошо васкуляризирована (рис. 2d). Цен-

тральные области содержат заметно меньшее количество профилей щелевидных микрососудов.

При иммуногистохимическом исследовании гистологических срезов опухолевых узлов выявлено специфическое окрашивание антителами к PSMA, локализованное в цитоплазме клеток (рис. 3а, б).

Таким образом, для разработки новых способов эффективного лечения РПЖ на модели солидной опухоли целесообразно использовать аденокарциному предстательной железы TRAMP-C2 в прививочных дозах $5,0 \times 10^6$ и $10,0 \times 10^6$ клеток/мышь при подкожной инокуляции на бедро. Культивирование данной клеточной культуры в системе *in vitro* проводится в стандартных условиях и позволяет нарастить клетки для прививки животным в необходимом количестве.

Асцитно-солидная модель рака предстательной железы мыши TRAMP-C2

На втором этапе исследований оценивали способность клеток TRAMP-C2 к росту *in vivo* при внутрибрюшинной инокуляции мышам C57Bl/6j. В ходе разработки данной модели оценивали влияние количества инъецированных опухолевых клеток на прививаемость, формирование перитонеальной жидкости, образование вторичных опухолевых узлов, развивающихся в брюшной полости, и цитологические особенности.

Для внутрибрюшинной инокуляции мышам использовали три прививочные дозы: 1×10^6 , 10×10^6 и 50×10^6 клеток/мышь. Накопление асцитической жидкости визуально зафиксировали только при использовании прививочных доз 10×10^6 и 50×10^6 клеток/мышь (рис. 4а). Вес мышей интенсивно увеличивался начиная с 24-х суток наблюдения, и к 28-м сут прирост веса составил $1,9 \pm 0,5$ и $2,7 \pm 0,7$ г, соответственно (рис. 5). Различия между контрольной и опытными группами по весу животных были незначимыми ($p > 0,05$).

На 28-е сутки наблюдения при аутопсии у мышей из брюшной полости была извлечена асцитическая

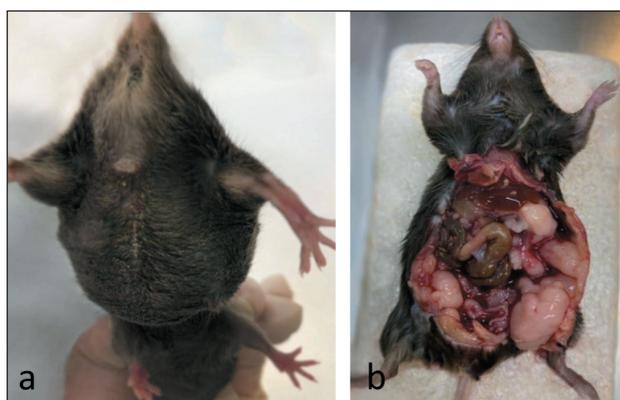


Рис. 4. Фотографии мыши с асцитно-солидной опухолью TRAMP-C2 на 28-е сут после внутрибрюшинной инокуляции; мыши-самцы линии C57Bl/6, прививочная доза 50×10^6 клеток на мышь: а – перед аутопсией; б – в процессе аутопсии после удаления перитонеальной жидкости

Fig. 4. Photographs of a mouse with TRAMP-C2 ascitic-solid tumor on day 28 after intraperitoneal inoculation; mice, males of the C57Bl/6 line, inoculation dose 50×10^6 cells per mouse; a – before autopsy, b – during autopsy after removal of peritoneal fluid

жидкость в объеме $4,0 \pm 0,5$ мл, затем проведены вскрытие брюшной полости и макроскопическая оценка состояния внутренних органов и тканей (рис. 4b). При макроскопической оценке состояния брюшной полости выявлены множественные очаговые образования в виде солидных узлов различного размера: перитонеальный канцероматоз; опухолевые узлы были локализованы в области желудка, поджелудочной железы, кишечника, брыжейки, предстательной железы и семенников (рис. 4b). Также опухолевые очаги выявлены и в грудной полости (в области тимуса и сердца). При аутопсии асцитическая жидкость и опухолевые узлы изъяты и подготовлены для морфологического анализа. На рис. 6 в качестве примера представлена гистологическая картина канцероматозных узлов с инвазией в поджелудочную железу.

Проведенный морфологический анализ показал, что к 28-м сут после внутрибрюшинной инокуляции клетки линии TRAMP-C2 формируют диссеминированные перитонеальные канцероматозные опухолевые образования, имеющие вид небольших плотных узлов (рис. 6). Опухолевые узлы состоят из низкодифференцированных, преимущественно веретеновидных клеток, образующих разнонаправленные тяжи. Опухолевые клетки имеют выраженный полиморфизм. Среди них встречаются как очень мелкие с одним ядром округло-овальной либо неправильной формы, так и гигантские многоядерные клетки, ядра в которых могут резко отличаться по форме и размерам. Ядра клеток содержат несколько ядрышек различного размера и грубодисперсный хроматин. Цитоплазма клеток развита умеренно. В очень крупных многоядерных клетках цитоплазма занимает значительную часть клетки и содержит множество мелких вакуолей. Фигуры митоза и патологические формы митоза встречаются часто. К указанным срокам после перевивки в опухолевых

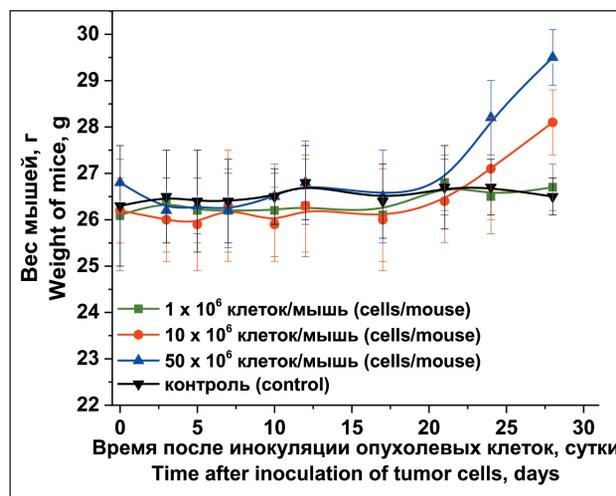


Рис. 5. Динамика изменения веса мышей после внутрибрюшинной инокуляции опухолевых клеток TRAMP-C2 мышам C57Bl/6j в зависимости от прививочной дозы
 Fig. 5. Dynamics of mouse weight changes after intraperitoneal inoculation of TRAMP-C2 tumor cells into C57Bl/6j mice depending on the inoculation dose

узлах наблюдаются единичные микроочаги некроза и немногочисленные гибнущие многоядерные клетки с морфологическими признаками апоптоза. Опухолевые клетки окружены тонковолокнистой соединительнотканной стромой. Канцероматозные узлы хорошо васкуляризированы, особенно по периферии.

При микроскопическом исследовании асцитической жидкости выявлены опухолевые клетки в количестве $2,5-3,5 \times 10^6$ клеток в 1 мл. Результаты проведенного цитоморфологического анализа мазков показали, что в асцитической жидкости содержится большое количество округлых опухолевых клеток, лежащих отдельно и группами (рис. 7). Клетки отличаются полиморфизмом: анизоцитоз и анизокариоз сильно выражены, встречаются

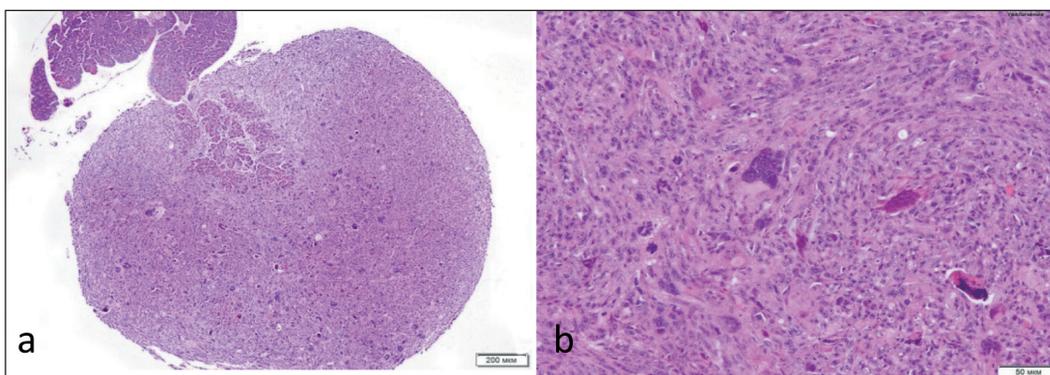


Рис. 6. Гистологическое строение канцероматозных узлов мышинной карциномы предстательной железы линии TRAMP на 28-е сут после внутрибрюшинной инокуляции суспензии опухолевых клеток мышам-самцам C57Bl/6j: а – инвазия в поджелудочную железу, $\times 40$; б – паренхима опухоли состоит из низкодифференцированных веретеновидных клеток, образующих разнонаправленные тяжи, многоядерные клетки, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 6. Histological structure of carcinomatous nodules of murine prostate carcinoma of TRAMP line 28 days after intraperitoneal inoculation of tumor cell suspension in C57Bl/6j male mice: а – invasion into the pancreas, $\times 40$; б – tumor parenchyma consists of poorly differentiated spindle-shaped cells forming multidirectional strands, multinucleated cells, $\times 200$. Hematoxylin and eosin staining

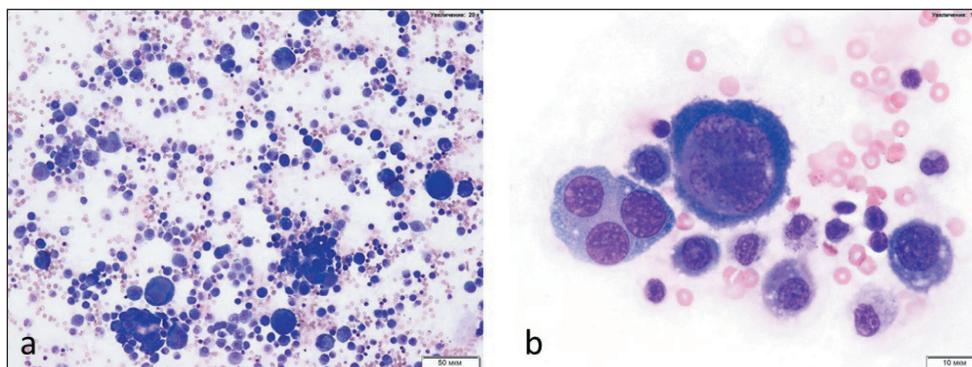


Рис. 7. Цитологическое исследование перитонеальной жидкости на 28-е сут после внутрибрюшинного введения мышам-самцам C57Bl/6j суспензии клеток карциномы предстательной железы линии TRAMP-C2:

- а – одиночные и сгруппированные опухолевые клетки в мазке, $\times 200$;
 б – небольшая группа опухолевых клеток, среди которых две крупные многоядерные клетки, $\times 1000$. Окраска по Романовскому
- Fig. 7. Cytological examination of the peritoneal fluid on day 28 after intraperitoneal injection of TRAMP-C2 prostate carcinoma cell suspensions into C57Bl/6j male mice: а – single and clustered tumor cells in the smear, $\times 200$;
 б – small group of tumor cells, including two large multinucleated cells, $\times 1000$, Romanowsky staining

гигантские клетки, содержащие до 10 ядер, которые часто деформированы соседними ядрами. Базофильная цитоплазма у большинства клеток умеренно развита и иногда содержит вакуоли. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра. Форма ядер округло-овальная, встречаются ядра неправильной формы. Ядерный хроматин грубодисперсный. Ядра содержат множественные ядрышки, которые могут отличаться по размеру в пределах одного ядра. Фон представлен многочисленными макрофагами и эритроцитами.

Для дальнейшего поддержания асцитной формы рака предстательной железы неразбавленную выпотную жидкость, полученную от мышей-доноров, инокулировали мышам внутрибрюшинно по 0,5 мл. Количество прививаемых клеток составило $1,25\text{--}1,75 \times 10^6$ на мышь. На 15–17-е сут наблюдения у мышей в брюшной полости образовывалась асцитическая жидкость, которая была помещена в криопробирки с 10 % содержанием DMSO, подвергнута стандартной процедуре заморозки и оставлена на хранение в жидком азоте при температуре -196°C .

Следует отметить, что после размораживания и трансплантации животным асцитической жидкости после хранения в жидком азоте в течение 2–6 мес мы наблюдали аналогичную картину развития асцитно-солидной опухоли у мышей.

Таким образом, для разработки новых способов эффективного лечения РПЖ у мышей с асцитно-

солидной формой развития опухоли возможно использование клеток линии аденокарциномы предстательной железы TRAMP-C2 в прививочной дозе $50,0 \times 10^6$ на мышь при внутрибрюшинной инокуляции. Однако наиболее целесообразно и экономично для получения асцитно-солидной модели использование клеток, полученных от мышей-доноров «0» – «5» генераций при инокуляции 0,5 мл на мышь, что соответствует $1,2\text{--}2,2 \times 10^6$ клеток.

Заключение

Получены и охарактеризованы 2 модели рака предстательной железы мышши с использованием клеточной линии TRAMP-C2: подкожная и асцитно-солидная (смешанный рост опухоли). При гистологическом исследовании показано, что подкожные и канцероматозные опухолевые узлы TRAMP-C2 имеют солидное строение, морфологически соответствующее низкодифференцированному образованию. При иммуногистохимическом исследовании выявлено специфическое окрашивание антителами к PSMA, локализованное в цитоплазме клеток. При цитоморфологическом анализе мазков показано, что в перитонеальной жидкости содержится большое количество округлых опухолевых клеток, макрофагов и эритроцитов. Полученные подкожная и асцитно-солидная модели TRAMP-C2 могут быть полезны для разработки новых способов эффективного лечения рака предстательной железы, в том числе таргетной и иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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)].
2. 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.
3. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А., Киричек А.А., Бирюков В.А., Волкова М.И.,

Гулидов И.А., Гуменецкая Ю.В., Крылов В.В., Карякин О.Б., Крашенинников А.А., Мардынский Ю.С., Нишко К.М., Захарова Т.И., Костин А.А., Хмелевский Е.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021; 23(2): 211–47. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ia., Matveev V.B., Pushkar D.Iu., Govorov A.V., Gorban N.A., Kirichek A.A., Biriukov V.A., Volkova M.I., Gulidov I.A., Gumenetskaia Iu.V., Krylov V.V., Kariakin O.B., Krasheninnikov A.A., Mardynskii Iu.S., Niushko K.M., Zakharova T.I., Kostin A.A., Khmelevskii E.V., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Falaleeva N.A., Filonenko E.V., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkian T.G. Prostate cancer. Clinical recommendations. Journal of

Modern Oncology. 2021; 23(2): 211–47. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200959.

4. *Labrie F.* Hormonal Therapy of Prostate Cancer. Progress in Brain Research. 2010; 182: 321–41. doi: 10.1016/S0079-6123(10)82014-X.

5. *Gay H.A., Michalski J.M.* Radiation Therapy for Prostate Cancer. Mo Med. 2018; 115(2): 146–50.

6. *Hurwitz M.* Chemotherapy in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2015; 17(10): 44. doi: 10.1007/s11912-015-0468-7.

7. *Joo W.D., Visintin I., Mor G.* Targeted cancer therapy – are the days of systemic chemotherapy numbered? Maturitas. 2013; 76(4): 308–14. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.09.008.

8. *Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J.* A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol. 2020; 20(11): 651–68. doi: 10.1038/s41577-020-0306-5.

9. *Zhou J.* Advances and prospects in cancer immunotherapy. New Journal of Science 2014; 1–13. doi: 10.1155/2014/745808.

10. *Yuzhakova D.V., Shirmanova M.V., Sergeeva T.F., Zagaynova E.V., Lukyanov K.A.* Immunotherapy of malignant neoplasms (review). Modern Technology in Medicine. 2016; 8(1): 173–82. doi: 10.17691/stm2016.8.1.23.

11. *Cha H.R., Lee J.H., Ponnazhagan S.* Revisiting Immunotherapy: A Focus on Prostate Cancer. Advances and Limitations of Immunotherapy in Prostate Cancer. Cancer Res. 2020; 80: 1615–23. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2948.

12. *Karwacki J., Kielbik A., Szlaza W., Sauer N., Kowalczyk K., Krajewski W., Saczko J., Kulbacka J., Szydelko T., Malkiewicz B.* Boosting the Immune Response-Combining Local and Immune Therapy for Prostate Cancer Treatment. Cells. 2022; 11(18): 2793. doi: 10.3390/cells11182793.

13. *Connolly K.A., Fitzgerald B., Damo M., Joshi N.S.* Novel Mouse Models for Cancer Immunology. Ann Rev Cancer Biol. 2022; 6(1): 269–91. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-070620-105523.

14. *Machulkin A.E., Uspenskaya A.A., Zyk N.U., Nimenko E.A., Ber A.P., Petrov S.A., Polshakov V.I., Shafikov R.R., Skvortsov D.A., Plotnikova E.A., Pankratov A.A., Smirnova G.B., Borisova Y.A., Pokrovsky V.S., Kolmogorov V.S., Vanev A.N., Khudyakov A.D., Chepikova O.E., Kovalev S., Zamyatin A.A. Jr, Erofeev A., Gorelkin P., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Khazanova E.S., Majouga A.G.* Synthesis, Characterization, and Preclinical

Evaluation of a Small-Molecule Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Monomethyl Auristatin E Conjugate. J Med Chem. 2021; 64(23): 17123–45. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01157.

15. *Bella Á., Di Trani C.A., Fernández-Sendin M., Arrizabalaga L., Cirella A., Teixeira Á., Medina-Echeverez J., Melero I., Berraondo P., Aranda F.* Mouse Models of Peritoneal Carcinomatosis to Develop Clinical Applications. Cancers (Basel). 2021; 13(5): 963. doi: 10.3390/cancers13050963.

16. *Foster B.A., Gingrich J.R., Kwon E.D., Madias C., Greenberg N.M.* Characterization of prostatic epithelial cell lines derived from transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate (TRAMP) model. Cancer Res. 1997; 57(16): 3325–30.

17. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях.* Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М., 2010. 358 с. [Guide for the laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. N.N. Karkishchenko, S.V. Grachev. Moscow, 2010. 358 p. (in Russian)].

18. *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных.* М., 2017. 336 с. [Guide for the care and use of laboratory animals. Moscow, 2017. 336 p. (in Russian)].

19. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union, 20.10.2010.*

20. *Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Абакумов М.А., Якубовская Р.И., Алексеев Б.Я.* Модели подкожного и ортотопического ксенографтов рака мочевого пузыря человека у мышей nude для исследования воздействий, нацеленных на рецептор эпидермального фактора роста. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17(2): 31–40. [Vorontsova M.S., Karmakova T.A., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Abakumov M.A., Yakubovskaya R.I., Alexeev B.Y. Subcutaneous and orthotopic xenograft models of human bladder carcinoma in nude mice for epidermal growth factor receptor-targeted treatment. Russian Journal of Biotherapy. 2018; 17(2): 31–40. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40.

Поступила/Received 12.12.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 24.07.2023

Принята к публикации/Accepted 10.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плотникова Екатерина Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент базовой кафедры «Инженерия клеточных систем», ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). E-mail: plotnikovaeaterina62@gmail.com. SPIN-код: 7344-5138. Researcher ID (WOS): L-7226-2015. Author ID (Scopus): 55416518700. ORCID: 0000-0001-8711-6919.

Морозова Наталья Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1286-6518. Researcher ID (WOS): AAB-4968-2020. Author ID (Scopus): 24473503000. ORCID: 0000-0002-7159-805X.

Рябова Анастасия Владимировна, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7740-7676. Researcher ID (WOS): N-3902-2013. Author ID (Scopus): 7003565033. ORCID: 0000-0002-0507-2367.

Трунова Галина Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3642-7291. Researcher ID (WOS): AAE-2433-2021. Author ID (Scopus): 6507849630. ORCID: 0000-0003-2917-4496.

Хохлова Варвара Андреевна, младший научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9647-7576. Researcher ID (WOS): AAE-2204-2021. Author ID (Scopus): 57902411100. ORCID: 0000-0002-0339-2068.

Лощенов Виктор Борисович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией, ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7740-7676. Researcher ID (WOS): N-3902-2013. Author ID (Scopus): 7003565033. ORCID: 0000-0002-0507-2367.

Панкратов Андрей Александрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент базовой кафедры «Инженерия клеточных систем», ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5463-3790. Researcher ID (WOS): A-2317-2019. Author ID (Scopus): 24473185200. ORCID: 0000-0001-7291-9743.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

(г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 660270985. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Плотникова Екатерина Александровна: подготовка и редактирование текста.

Морозова Наталья Борисовна: подготовка и редактирование текста.

Рябова Анастасия Владимировна: разработка концепции исследования, подготовка и редактирование текста.

Трунова Галина Владимировна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хохлова Варвара Андреевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лощенко Виктор Борисович: разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Панкратов Андрей Александрович: разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант №21-52-12030\22.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Plotnikova, PhD, Senior Researcher, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Associate Professor of the Base Department “Cellular Systems Engineering”, Russian Technological University – MIREA, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology (Moscow, Russia). E-mail: plotnikovaekaterina62@gmail.com. Researcher ID (WOS): L-7226-2015. Author ID (Scopus): 55416518700. ORCID: 0000-0001-8711-6919.

Natalya B. Morozova, PhD, Senior Researcher, 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). Researcher ID (WOS): AAB-4968-2020. Author ID (Scopus): 24473503000. ORCID: 0000-0002-7159-805X.

Anastasia V. Ryabova, PhD, Senior Researcher, A.M. Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): N-3902-2013. Author ID (Scopus): 7003565033. ORCID: 0000-0002-0507-2367.

Galina V. Trunova, PhD, Senior Researcher, 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). Researcher ID (WOS): AAE-2433-2021. Author ID (Scopus): 6507849630. ORCID: 0000-0003-2917-4496.

Varvara A. Khokhlova, Junior Researcher, 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). Researcher ID (WOS): AAE-2204-2021. Author ID (Scopus): 57902411100. ORCID: 0000-0002-0339-2068.

Viktor B. Loschenov, Professor, Head of the Laboratory, A.M. Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): N-3902-2013. Author ID (Scopus): 7003565033. ORCID: 0000-0002-0507-2367.

Andrey A. Pankratov, PhD, Head of the Laboratory, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Associate Professor of the Basic Department “Cell Systems Engineering”, Russian Technological University – MIREA, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): A-2317-2019. Author ID (Scopus): 24473185200. ORCID: 0000-0001-7291-9743.

Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 660270985. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Plotnikova: preparation and editing of the manuscript.

Natalya B. Morozova: preparation and editing of the manuscript.

Anastasia V. Ryabova: study conception, preparation and editing of the manuscript.

Galina V. Trunova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Varvara A. Khokhlova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Viktor B. Loschenov: study conception, approval of the final version of the manuscript.

Andrey A. Pankratov: study conception, approval of the final version of the manuscript.

Andrey D. Kaprin: approval of the final version of the manuscript.

Funding

This research was funded by Russian Science Foundation grant No. 21-52-12030\22.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Ксенева С.И., Фомина Т.И., Бохан Е.А., Гольдберг В.Е. Отдаленные последствия цитостатических воздействий на зародышевые клетки тестикулярной ткани (экспериментальное исследование). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 74–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-74-83

For citation: Borovskaya T.G., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A., Kseneva S.I., Fomina T.I., Bokhan E.A., Goldberg V.E. Long-term effects of cytostatic agents on germ cells of testicular tissue (experimental study). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 74–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-74-83

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЗАРОДЫШЕВЫЕ КЛЕТКИ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ТКАНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т.Г. Боровская¹, А.В. Вычужанина¹, Ю.А. Щемерова¹, С.И. Ксенева¹,
Т.И. Фомина¹, Е.А. Бохан¹, В.Е. Гольдберг²

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины
им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина 3. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цитостатические препараты широко используются сегодня не только в онкологической клинике, но и при терапии аутоиммунных воспалительных заболеваний. Благоприятный прогноз заболевания, наличие способности к воспроизводящей функции, молодой возраст и отсутствие детей служат побудительным моментом для принятия решения о необходимости деторождения. Опасение вызывает тот факт, что мутагенные эффекты химиотерапии в зародышевых клетках, способность вызывать в них эпигенетические изменения могут иметь фенотипические проявления у потомства. Доказано, что при зачатии в ранние сроки после лечения (воздействие на зрелые и дифференцирующиеся половые клетки) риск появления неполноценного потомства высок. Данные о состоянии потомства пациентов при зачатии в отдаленные сроки после лечения (воздействия на стволовые сперматогенные клетки) противоречивы. **Целью исследования** явилась оценка состояния потомства крыс-самцов, получавших цитостатические препараты разных групп, при скрещивании в сроки, соответствующие проявлению воздействия на стволовые сперматогониальные клетки (ССК). **Материал и методы.** Эксперименты проведены на аутобредных крысах-самцах Вистар (n=140), в возрасте 2,5 мес, 70 из которых составили группу интактных животных. Оценивалось состояние потомства (в постнатальном периоде развития) интактных крыс-самок и самцов, получавших этопозид, иринотекан, цисплатин, карбоплатин, метотрексат, фарморубин, паклитаксел за 3 и 6 мес до скрещивания. **Результаты.** Установлено, что потомство крыс-самцов, получавших цитостатические препараты, оказалось жизнеспособным. В 2 (0,24 %) случаях выявлены грубые внешние аномалии развития. У части потомства наблюдалось замедление физического развития, снижение скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов, способности к обучению. Наиболее токсичными оказались этопозид и паклитаксел. **Выводы.** Потомство животных, получавших цитостатические препараты в сроки, соответствующие воздействию на ССК, относится к группе риска. Степень выраженности отдаленных последствий существенно варьирует и зависит от вида цитостатического воздействия. К числу наиболее часто выявляемых отклонений у потомства относится снижение способности к обучению. Судя по срокам зачатия после цитостатического воздействия, существенное увеличение периода времени после введения препарата до скрещивания не всегда является оправданным.

Ключевые слова: цитостатические препараты, генотоксичность, стволовые сперматогониальные клетки, потомство.

LONG-TERM EFFECTS OF CYTOSTATIC AGENTS ON GERM CELLS OF TESTICULAR TISSUE (EXPERIMENTAL STUDY)

T.G. Borovskaya¹, A.V. Vychuzhanina¹, Yu.A. Shchemerova¹, S.I. Kseneva¹,
T.I. Fomina¹, E.A. Bokhan¹, V.E. Goldberg²

E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
3, Lenin Ave., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: repropharm@yandex.ru¹
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia²

Abstract

Currently, cytostatic drugs are widely used not only in cancer treatment, but also in the treatment of autoimmune inflammatory diseases. A favorable prognosis of the disease, ability to reproduce, young age and the absence of children serve as an incentive to decide on the need for childbearing. There is concern, that the mutagenic effects of chemotherapy in germ cells, the ability to induce epigenetic changes in them, may have phenotypic manifestations in offspring. Conception in the early stages after treatment (impact on mature and differentiating germ cells) has been proven to increase the risk of defective offspring. Data on the health of the offspring of patients conceived in the long term after treatment (impact on stem spermatogenic cells) are contradictory. **The aim of the study** was to assess long-term toxic effects of cytostatic drugs in the male rat offspring copulated in terms corresponding to the effect on stem spermatogonial cells (SSCs). **Material and Methods.** The experiments were carried out on autobred male Wistar rats (n=140), aged 2.5 months, 70 of which made up the group of intact animals. The effect of cytostatic drugs (etoposide, irinotecan, cisplatin, carboplatin, methotrexate, farmorubicin, and paclitaxel) injected 3 and 6 months before mating was assessed on the offspring of intact female and male rats. **Results.** The male rat offspring treated with cytostatic drugs was found to be viable. Gross external developmental anomalies were detected in 2 cases. In several offspring, a slowdown in physical development, decrease in the rate of formation of sensory-motor reflexes and learning ability were observed. The most toxic drugs were etoposide and paclitaxel. **Conclusion.** The offspring of rats treated with cytostatic drugs in terms corresponding to the effect on the SSCs is at risk. The degree of severity of long-term effects varies significantly and depends on the type of the drugs used. A decrease in the ability to learn is the most frequently detected abnormalities in offspring. Judging by the timing of conception after cytostatic exposure, a significant increase in the period of time after the administration of the drug before mating is not always justified.

Key words: cytotoxic drugs, genotoxicity, spermatogonial stem cells, offspring.

Цитостатические препараты, первые разработки которых относятся к середине прошлого века, принимают большинство пациентов онкологических клиник [1, 2]. Позднее у ряда из этих препаратов наряду с противоопухолевыми выявлены еще и противовоспалительные свойства, что нашло широкое применение в терапии аутоиммунных воспалительных заболеваний [3]. В настоящее время опубликованы клинические обзоры, посвященные оценке влияния цитостатических препаратов на потомство [4, 5]. Прогноз при ряде онкологических заболеваний существенно улучшился, что позволяет ориентироваться не только на выживаемость, но и на качество жизни пациентов [6]. Эффективное использование цитостатиков в ревматологической практике послужило еще одним фактором для изучения репродуктивной токсичности и влияния этих препаратов на потомство [7].

Известно, что в силу низкой избирательности цитостатические препараты угнетают сперматогенез, что может лишить мужчин возможности иметь

потомство. Однако далеко не все из них вызывают необратимую инфертильность [8, 9]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что воспроизводящая способность восстанавливается в 75 % [10]. Улучшение прогноза заболевания, молодой возраст, отсутствие детей служат побудительным моментом для принятия решения о планировании деторождения [11]. Сохранение способности к зачатию – необходимое, но не достаточное условие для реализации детородной функции. Не менее важным является генетическая и эпигенетическая полноценность гамет [12]. Цитостатики в силу механизма их действия заведомо генотоксичны. Несмотря на то, что структурные изменения ДНК сперматозоидов могут репарироваться ооцитом после оплодотворения [13], часть из них сохраняется и может вызвать негативные последствия для потомства [14]. Цитостатические воздействия вызывают не только структурные повреждения ДНК, но и приводят к эпимутациям в зародышевых клетках, прежде всего, к aberrантным схемам

метилирования ДНК. Большая часть метилированных ДНК при оплодотворении нивелируется, но оставшиеся могут передаваться следующему поколению и инициировать в дальнейшем эпигенетически трансгенерационные заболевания [15, 16]. Эпигенетические изменения, переносимые оплодотворяющим сперматозоидом, важны для множества физиологических и патологических процессов, которые оказывают влияние на потомство на протяжении всей жизни [17].

Обеспокоенность по поводу потенциальной возможности передачи повреждения зародышевой линии тестикулярной ткани потомству инициировала проведение крупномасштабных клинических исследований, направленных на изучение состояния потомства мужчин, перенесших цитостатическое воздействие [4, 5]. Авторы, акцентируя свое внимание на фенотипических проявлениях мутагенных эффектов, описывают случаи мертворождения, внешних аномалий развития. Результаты этих исследований носят противоречивый характер. Часть авторов не обнаруживает увеличения риска генетических аномалий, перинатальной смерти, низкой массы тела, другие настаивают на обратном [4, 5, 11]. Противоречивость информации связывают с тем, что исследуемые выборки нельзя считать репрезентативными. Пациенты получают разные схемы химиотерапии, существенно варьирует продолжительность лечения, решение о деторождении принимается в различные сроки после приема препаратов. В ряде случаев химиотерапия сочетается с лучевыми воздействиями [5, 11]. В экспериментальных исследованиях выявлены нежелательные последствия для потомства при зачатии в ранние сроки после введения препаратов. Эти сроки соответствуют проявлению воздействия на зрелые и созревающие мужские половые клетки [18]. В связи с этим деторождение не рекомендуется планировать в течение 3 мес после химиотерапии. Этот срок определяется продолжительностью цикла сперматогенеза. В литературе отсутствует информация о том периоде времени, при котором повреждающих эффектов на зародышевые клетки не выявляется [5, 7, 11]. Между тем решение о деторождении принимается чаще всего пациентами, находящимися в состоянии длительной полной ремиссии, т. е. в отдаленные сроки после химиотерапии [11, 18]. С учетом длительности отдельных стадий сперматогенеза это соответствует проявлению воздействия на стволовые сперматогониальные клетки (ССК) [18]. Для прогнозирования состояния потомства в таких случаях важной является информация о наличии генетической и эпигенетической целостности стволовых сперматогониальных клеток [19]. Известно, что чувствительность ССК к генотоксикантам ниже, чем у соматических клеток, т. к. они обладают более надежной системой репарации ДНК [20]. Однако и они не являются полностью защищенными от мутагенных воздействий. Более

того, установлено, что мутации, возникающие в ССК, могут закрепляться в популяции стволовых клеток, с течением времени выявляться в сперматозоидах и передаваться потомству [20]. Показано, что ССК могут характеризоваться геномной нестабильностью [21]. Исследованиями последних лет установлено также, что ССК чувствительны к факторам, оказывающим влияние на эпигеном [12, 22]. Риск последствий цитостатической химиотерапии для потомства при воздействии на ССК является малоизученным, а оценка противоречивой [5, 11, 18]. В то же время потребность в информации такого плана возрастает [1]. Сегодня обоснована актуальность изучения индивидуальных особенностей, состояния потомства после воздействия на гоноциты конкретного препарата [23].

Целью исследования явилась оценка постнатального развития потомства крыс-самцов, получавших цитостатические препараты разных групп, при скрещивании с интактными самками в сроки, соответствующие проявлению воздействия на ССК.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 140 крысах-самцах сток Вистар (возраст – 2,5 мес), 70 из которых составили контрольную группу интактных животных. Все животные получены из питомника отдела экспериментального биомедицинского моделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томск. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Крысы до и в период эксперимента находились в виварии при $t_{\text{возд.}} = 20 \pm 22^\circ\text{C}$, влажности – не более 50%; объем воздухообмена (вытяжка:приток) – 8:10; в световом режиме день-ночь; в стандартных пластиковых клетках (не более 5 особей в каждой) с мелкой древесной стружкой; на стандартном рационе – гранулированный корм ПК121-10 (ГОСТ Р50258-92).

Животным экспериментальных групп (n=10 в каждой) вводили однократно внутривенно в максимально переносимой дозе препараты: Вепезид (этопозид, Teva, Израиль), Иринотекан (Кампто, Rhone-Poulens, Великобритания), Карбоплатин (кемокарб, «Дабур Индия Лтд», Индия), Паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), Платидиам («Lachema», Чехия), Фарморубицин (Farmitalia, Carlo Erba), Метотрексат МТХ (Ebeve Pharma, Австрия). Одной их групп животных вводили Метотрексат МТХ (Ebeve Pharma, Австрия) подкожно, четырехкратно, с недельными интервалами в дозе 1 мг/кг. Выбор дозы и режима введения этого лекарственного средства обусловлен тем, что в клинической практике он наиболее часто используется курсами в низких дозах.

Животные скрещивались с интактными крысами-самками через 3 и 6 мес после их введения

(сроки, соответствующие проявлению последствий воздействия на ССК). Спаривание регистрировали с помощью вагинальных мазков. На 18-й день беременности крыс-самок рассаживали по одной в клетки для подготовки к родам. Регистрировали день родов, число крысят в помете, проводили макроскопический осмотр родившихся крысят. На 25–30-й день жизни от крысят убивали матерей. При изучении состояния потомства в постнатальном периоде использовались тесты и системы, рекомендованные центром экспертизы средств медицинского применения [24]. В первый день жизни определяли массу тела крысят, на 4, 7, 14 и 21-й дни – индекс выживаемости. В течение 2 мес следили за физическим развитием потомства (определяли сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезания резцов, открытия глаз, опускания семенников, открытия влагалища). На 5-й, 60-й дни жизни оценивали функциональное состояние центральной нервной системы по тестам «избегание обрыва», «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

У интактных крыс-самок, скрещенных с самцами, получавшими различные виды цитостатического воздействия, рождение потомства наблюдалось почти во всех случаях. Исключение составили крысы-самки, ссаженные с животными, получавшими антрациклиновый антибиотик за 3 мес до зачатия. При макроскопическом осмотре потомства ($n=1640$) было выявлено 2 особи с грубыми внешними аномалиями развития. Так, у одной из них (самка – потомство крыс-самцов, получавших П) наблюдалась аплазия хвостового отдела. В потомстве крыс-самцов, получавших Ф, у одного животного обнаружена мозговая грыжа. Родившиеся животные контрольных и экспериментальных групп не отличались друг от друга по индексам выживаемости (табл. 1). Масса тела при рождении почти во всех группах животных оказалась сходной. Исключение составило потомство животных, получавших Пл. Этот показатель у крысят-самцов этой группы превосходил контрольные значения на 40 % ($p \leq 0,05$), у крысят-самок – на 55 % ($p \leq 0,05$). Задержка физического развития была выявлена в 2 группах – в потомстве крыс-самцов, которым вводили П (первая группа) и М (вторая группа). У 68 и 95,8 % (срок скрещивания 3 и 6 мес) крысят

Таблица/Table

Оценка состояния потомства интактных крыс-самок и крыс-самцов, скрещенных через 3 и 6 мес после введения цитостатических препаратов, в постнатальном периоде развития

Assessment of the state of the offspring of intact female and male rats copulated 3 and 6 months after the administration of cytostatic drugs in the postnatal period of development

Показатели/ Parameters	Э/Е		И/И		М/М		П/П		К/С		Пл/Pl		Ф, 6 мес/ F, 6 mth
	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	3 мес/ 3 mth	6 мес/ 6 mth	
	Внешние аномалии развития/ External anomalies of development	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	
Масса тела крысят при рождении/ Body weight of rat pups at birth	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
Индекс выживаемости/ Survival index	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Физическое развитие/ Physical development	–	–	–	–	+	–	+	+	–	–	–	–	–
Мышечный тонус/ Muscle tone	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+
Тест «избегание обрыва»/ Break avoidance test	–	+	–	–	+	–	–	+	–	+	–	–	–
Способность к обучению (тест УРПИ)/ Ability to learn (CRPI test)	+	+	–	+	–	+	–	–	–	–	+	–	+
Адаптивное поведение (тест Хандерсон)/ Adaptive behavior (Hunderson test)	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+

Примечания: Э – этопозид; И – иринотекан; М – метотрексат; П – паклитаксел; К – карбоплатин; Пл – платидиам; Ф – фарморубицин; + нарушение в проявлении показателя жизнедеятельности; – отсутствие нарушения в проявлении показателя жизнедеятельности.

Notes: E – etoposide; I – irinotecan; M – methotrexate; P – paclitaxel; C – carboplatin; Pl – platiidiam; F – farmorubicin; + violation in the manifestation of a vital sign; – no violation in the manifestation of vital signs.

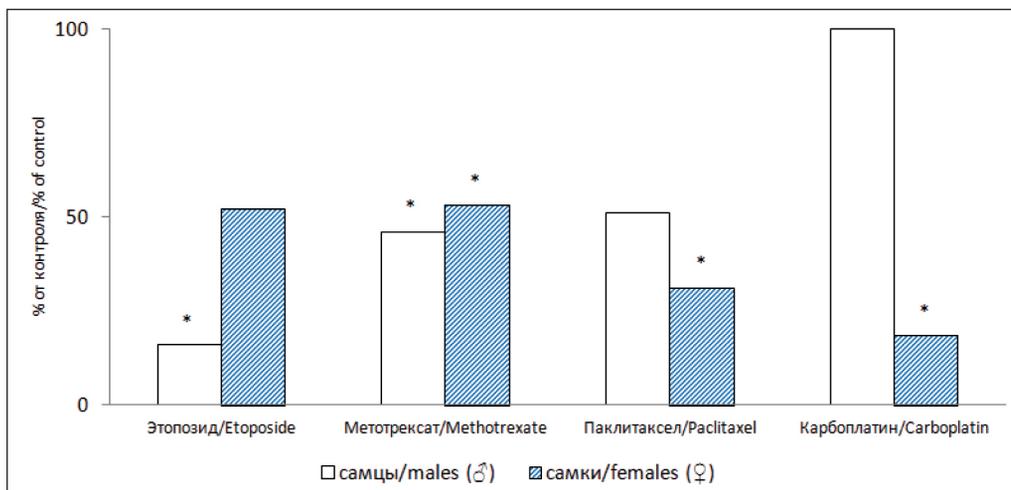


Рис. 1. Количество животных, «избегающих обрыва», в потомстве крыс-самцов, получавших различные виды цитостатического воздействия за 3 и 6 мес до скрещивания. Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем
 Fig. 1. The number of animals «avoiding the cliff» in the offspring of male rats that received various types of cytostatic treatment 3 and 6 months before mating. Note: * – $p \leq 0.05$ compared to control

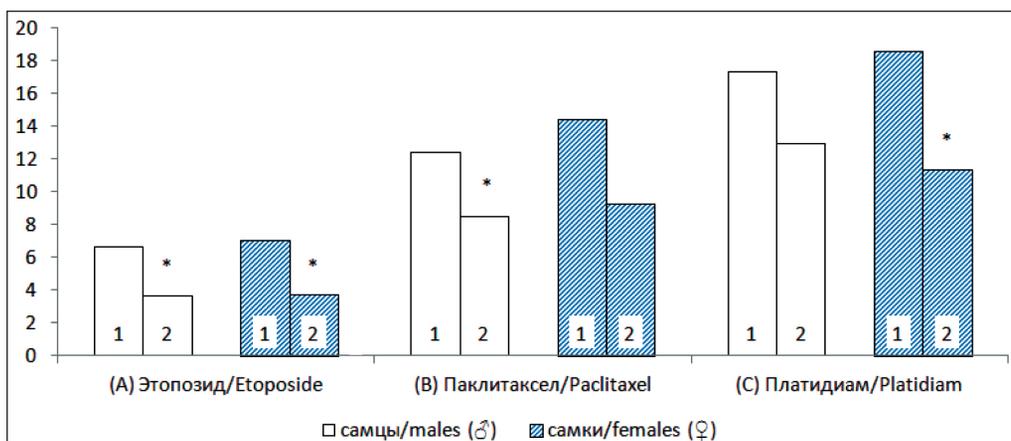


Рис. 2. Способность крысят удерживаться на горизонтальной веревочке (потомство крыс-самцов, получавших цитостатические препараты). Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем; 1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; А – потомство самцов, получавших этопозид за 6 мес до скрещивания, тестирование на 5-й день жизни; В – потомство самцов, получавших паклитаксел за 6 мес до скрещивания, тестирование на 5-й день жизни; С – потомство самцов, получавших платидиам за 6 мес до скрещивания, тестирование на 15-й день жизни.
 По оси ординат указано количество животных, способных избежать обрыв (% от контроля)
 Fig. 2. The ability of rat pups to stay on a horizontal string (offspring of male rats treated with cytostatic drugs). Note: * – $p \leq 0,05$ compared to control; 1 – control group; 2 – experience group; A – offspring of males treated with etoposide 6 months before mating, testing on the 5th day of life; B – offspring of males treated with paclitaxel 6 months before mating, testing on the 5th day of life; C – offspring of males treated with platidium 6 months before mating, testing on the 15th day of life.
 The y-axis indicates the number of animals able to avoid the cliff (% of control)

первой группы отмечались более поздние сроки прорезывания резцов (на 1–2 дня; $p \leq 0,05$). В потомстве второй группы на 3-й день жизни отлипание ушной раковины выявлялось у 57 % животных (в контроле – у 100 %, $p \leq 0,05$), открытие глаз – на 14-й день жизни у 33 % (в контроле – у 100 %; $p \leq 0,05$).
 При оценке состояния соматосенсорной системы установлено, что количество крыс в потомстве животных экспериментальных групп, обладающих способностью «избегать обрыва», оказалось статистически значимо сниженным по сравнению с таковым в контроле (рис. 1). Этот эффект выявлялся в потомстве животных, получавших Э, М, П, К. Следует отметить, что наибольшее количество

крыс со сниженной скоростью созревания соматосенсорной системы выявлялось в потомстве крыс-самцов, получавших Э. При изучении скорости становления двигательной активности в тесте «мышечная сила» установлено, что все животные потомства контрольных и экспериментальных групп обладали способностью удерживаться на горизонтальной веревочке передними лапами. Однако часть крысят (самцов, самок) в экспериментальных группах (потомство животных, получавших Э, П и Пл) удерживались на горизонтальной веревочке в течение более короткого периода времени, чем в контроле (рис. 2). Время удерживания существенно сокращалось (в 1,6–1,8 раза; $p \leq 0,05$).

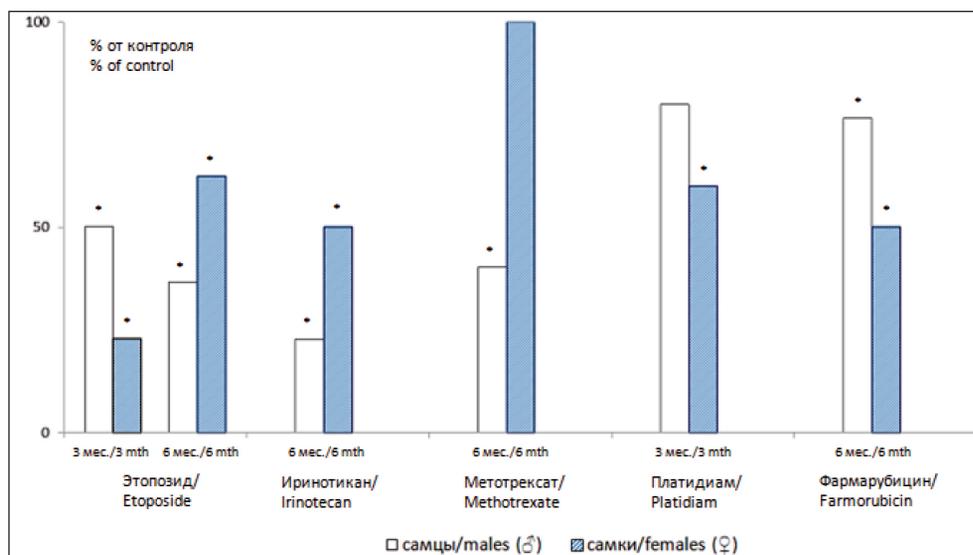


Рис. 3. Количество животных (в процентах от контроля), избегающих темный отсек камеры на 2-й день опыта (потомства крыс-самцов, получавших цитостатические препараты за 3 и 6 мес до скрещивания).

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

Fig. 3. The number of animals (as a percentage of control) avoiding the dark compartment of the chamber on the 2nd day of the experiment (offspring of male rats treated with cytotoxic drugs 3 and 6 months before mating).

Note: * – $p \leq 0,05$ compared to control

На рис. 3 представлены результаты оценки поведения животных в тесте УРПИ. Установлено, что количество крысят (самцов, самок), избегающих темный отсек камеры, на 2-й день опыта в экспериментальных группах (потомство крыс-самцов, получавших Э, И, М, П, Ф) оказалось сниженным по сравнению с таковым в контроле. Угнетение выработки УРПИ чаще всего (у 80 % животных) наблюдалось в потомстве крыс-самцов, получавших ингибиторы топоизомеразной активности (этопозид, иринотекан). Следует отметить, что этот эффект выявлялся при скрещивании через 3 и 6 мес после цитостатического воздействия.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что способностью к деторождению обладали почти все животные экспериментальных групп. Отсутствие потомства у крыс-самцов, получавших фарморубицин за 3 мес до спаривания, является, по-видимому, следствием временной сниженной способности к зачатию, а не пре- и постимплантационных потерь. В пользу этого свидетельствует тот факт, что у самцов данной группы в этот период исследования выявлялась олиго- и астеноспермия [8].

Анализируя данные по макрокопическому осмотру плодов, следует отметить, что частота возникновения грубых внешних аномалий развития у интактных крыс (судя по данным литературы) составляет 0,06 % [25]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что в потомстве крыс, получавших исследуемые препараты, этот показатель оказался повышенным и составил 0,24 %. Данные клинических наблюдений свидетельствуют о возрастании (на 17 %) риска серьезных врожден-

ных аномалий у потомства мужчин спустя 2 года после начала лечения [5]. Выявленная при макрокопическом осмотре у одного животного аплазия хвостового отдела может быть результатом повышенного апоптоза в хвостовой почке, который является генетически контролируемым процессом [26]. Появление мозговой грыжи является, по-видимому, следствием гипоксически-ишемической энцефалопатии [27]. Последняя могла быть инициирована наследственным нарушением обмена веществ [28].

Авторами клинических наблюдений состояния потомства мужчин, имеющих в анамнезе онкологическую патологию и перенесших цитостатическое лечение, не обнаружено изменения массы тела потомства при рождении и задержки физического развития [5]. В данном экспериментальном исследовании в отдельных группах наблюдалось рождение животных с отмеченными отклонениями. Так, в потомстве крыс-самцов, получавших Пл, выявлялись крысы с повышенной массой тела при рождении. Нельзя исключить, что введение цитостатического препарата (платидиума) на стадии прогенеза оказало влияние на экспрессируемый по отцовской линии инсулиноподобный фактор роста-2, который имеет решающее значение для внутриутробного роста грызунов [29]. Задержка физического развития, выявленная в потомстве экспериментальных групп, оказалась достаточно редким нарушением

В настоящем исследовании проведена оценка состояния процессов развития центральной нервной системы (ЦНС) у потомства экспериментальных групп. Следует отметить, что до недавнего времени подробное исследование состояния потомства при воздействии повреждающих факторов на

стадии прогенеза не проводилось. Оценивались в основном фенотипические проявления мутагенных эффектов (наличие уродств, выживаемость, физическое развитие). Выявленная в последние годы способность средств цитостатической терапии инициировать эпимутации вызвала необходимость более подробного изучения состояния потомства. Учитывая то, что эпигенетические механизмы имеют фундаментальное значение для развития и функционирования ЦНС [30–32], оценка ее состояния у потомства, проведенная в данном экспериментальном исследовании, является вполне обоснованной. С этой целью использовались тесты «избегания обрыва», «мышечная сила», УРПИ. Судя по результатам этих тестов, снижение скорости формирования соматосенсорной системы, двигательной активности, способности к обучению в потомстве животных экспериментальных групп выявляется с достаточно высокой частотой. Следует отметить, что торможение формирования рефлекса «избегание обрыва», снижение способности к обучению описаны другими авторами в потомстве крыс-самцов, которым вводили такие цитостатические препараты, как циклофосфамид, прокарбазин, митоминин С [31]. Авторами этих исследований проводилось полногеномное секвенирование (RNA-seq) зародышевых клеток, которое показало, что у потомства крыс-самцов, получавших эти соединения, наблюдаются изменения экспрессии большого количества генов в нейронах головного мозга [31]. При этом отмечалось угнетение активности холин-ацетилтрансферазы гиппокампа, играющей важную роль в формировании когнитивных функций. Влияние эпигенетических изменений в зародышевых клетках на потомство является предметом пристального внимания исследователей [17]. Доказано, что они вносят определенный вклад в этиологию нарушений эмбрионального развития. [16]. Интегральная оценка всех исследуемых в данной работе показателей позволяет однозначно заключить, что риск появления у потомства отклонений в постнатальном развитии экспериментальных животных при воздействии цитостатических средств на стволовые сперматогониальные клетки повышен. Анализ данных, представленных в таблице, показывает, что степень его выраженности зависит от вида цитостатического воздействия. Из числа использованных в данной работе препаратов наиболее токсичными оказались ингибитор топоизомеразы 2 и таксансодержащее соединение. В потомстве

интактных самок и самцов, получавших их, отклонения от нормальных значений выявлялись по большинству показателей. Можно с определенной степенью достоверности сказать, что токсичность исследуемых лекарственных средств убывает в следующем порядке: паклитаксел → этопозид → метотрексат → фарморубин → карбоплатин → иринотекан. Следует отметить, что далеко не во всех случаях увеличение периода времени после лечения является оправданным для зачатия. Проведенные экспериментальные исследования позволяют утверждать, что к числу наиболее вероятных отдаленных последствий цитостатического воздействия на мужские зародышевые клетки можно отнести нарушения в состоянии ЦНС, обуславливающие снижение у потомства способности к обучению. Данные литературы свидетельствуют о том, что проводится активный поиск препаратов, снижающих уровень мутагенного воздействия на мужские половые клетки, которые в момент цитостатического воздействия находились на стадии ССК [33]. Показана также возможность модулировать эпигеном сперматозоидов [34].

Вопрос об экстраполяции данных, полученных в экспериментальных исследованиях, на человека поднимается многими исследователями, поскольку трудности в этом, безусловно, существуют. Они связаны с рядом факторов и, в первую очередь, с многоплодной беременностью у грызунов, наличием у человека эволюционно сформированной повышенной устойчивости генетического материала к токсическим воздействиям, особенностью механизмов генетической репарации [35]. В связи с этим нельзя исключить, что нарушения в постнатальном развитии у человека могут встречаться с более низкой частотой, чем в популяции животных.

Заключение

Потомство животных, получавших цитостатические препараты в сроки, соответствующие воздействию на ССК, относится к группе риска. Степень выраженности отдаленных последствий существенно варьирует и зависит от вида цитостатического воздействия. Высокая степень риска выявляется в потомстве животных, получавших этопозид и паклитаксел. К числу наиболее часто выявляемых отклонений у потомства относится снижение способности к обучению. Судя по срокам зачатия после цитостатического воздействия, увеличение периода времени после введения препаратов до скрещивания не всегда является оправданным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel B.V., Hoialing J.M. Impact of chemotherapy on subsequent generations. *Urol Oncol.* 2020 Jan; 38(1): 10–3. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.02.011.
2. Tremblay A., Beaud H., Delbès G. Effets transgénérationnels des chimiothérapies: l'exposition du père influence-t-elle la santé des générations futures? [Transgenerational impact of chemotherapy: Would the father exposure impact the health of future progeny?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017; 45(11): 609–18. French. doi: 10.1016/j.gofs.2017.09.004.

3. Taylor P.C., Balsa Criado A., Mongey A.B., Avouac J., Marotte H., Mueller R.B. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?—MTX in the Treat-to-Target Strategy. *J Clin Med.* 2019; 8(4): 515. doi: 10.3390/jcm8040515.
4. Seppänen V.I., Artama M.S., Malila N.K., Pitkaniemi J.M., Rantanen M.E., Ritvanen A.K., Madanat-Harjuoja L.M. Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer.* 2016; 139(8): 1721–30. doi: 10.1002/ijc.30226.

5. Ståhl O., Boyd H.A., Giwercman A., Lindholm M., Jensen A., Kjær S.K., Anderson H., Cavallin-Ståhl E., Rylander L. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(5): 398–406. doi: 10.1093/jnci/djq550.
6. Parekh N.V., Lundy S.D., Vij S.C. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(s1): 14–23. doi: 10.21037/tau.2019.08.08.
7. Gutierrez J.C., Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(1): 51–8. doi: 10.1080/17425255.2017.1230198.
8. Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Вычужанина А.В., Григорьева В.А., Коллантай О.В., Камалова С.И. Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на мужскую репродуктивную функцию. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(1): 64–72. [Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Shchemerova Yu.A., Vyuchzanina A.V., Grigoryeva V.A., Kollantai O.V., Kamalova S.I. Experimental assessment of long-term effects of the toxic effect of cytostatic drugs on male reproductive function. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(1): 64–72. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-64-72.
9. Delessard M., Saulnier J., Rives A., Dumont L., Rondanino C., Rives N. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4): 1454. doi: 10.3390/ijms21041454.
10. Okada K., Fujisawa M. Recovery of Spermatogenesis Following Cancer Treatment with Cytotoxic Chemotherapy and Radiotherapy. *World J Mens Health.* 2019; 37(2): 166–74. doi: 10.5534/wjmh.180043.
11. Paoli D., Pallotti F., Lenzi A., Lombardo F. Fatherhood and Sperm DNA Damage in Testicular Cancer Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 506. doi: 10.3389/fendo.2018.00506.
12. Ben Maamar M., Nilsson E.E., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational inheritance, gametogenesis and germline development. *Biol Reprod.* 2021; 105(3): 570–92. doi: 10.1093/biolre/iaob085.
13. Gavrilouk D., Aitken R.J. Damage to Sperm DNA Mediated by Reactive Oxygen Species: Its Impact on Human Reproduction and the Health Trajectory of Offspring. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 868: 23–47. doi: 10.1007/978-3-319-18881-2_2.
14. Пальцев М.А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. 2-й том. М., 2009. 456 с. [Palteev M.A. Biology of stem cells and cell technologies. 2 vol. Moscow, 2009. 456 p. (in Russian)].
15. Robinson N., Casement J., Gunter M.J., Huybrechts I., Agudo A., Barranco M.R., Eichelmann F., Johnson T., Kaaks R., Pala V., Panico S., Sandanger T.M., Schulte M.B., Travis R.C., Rosario Tumino R., Vineis P., Weiderpass E., Skinner R., Sharp L., McKay J.A., Strathdee G. Anti-cancer therapy is associated with long-term epigenomic changes in childhood cancer survivors. *Br J Cancer.* 2022; 127: 288–300. doi: 10.1038/s41416-022-01792-9.
16. Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты нарушений эмбрионального развития человека. Экологическая генетика. 2011; 9(3): 15–9. [Lebedev I.N. Epigenetic aspects of violations of human embryonic development. *Ecological Genetics.* 2011; 9(3): 15–9. (in Russian)]. doi: 10.17816/ecogen9315-19.
17. Tesarik J. Paternal Effects on Embryonic Fetal and Offspring Health: The Role of Epigenetics in the ICSI and ROSI Era. *Innovations in Assisted Reproduction Technology*; 2019. 248 p.
18. Meistrich M.L. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy. *Andrology.* 2020; 8(3): 545–58. doi: 10.1111/andr.12740.
19. Sakashita A., Yeh Y.V., Namekawa S.H., Lin S.P. Epigenomic and single-cell profiling of human spermatogonial stem cells. *Stem Cell Investig.* 2018; 5: 11. doi: 10.21037/sci.2018.04.04.
20. Yamada M., Cai W., Martin L.A., N'Tumba-Byn T., Seandel M. Functional robustness of adult spermatogonial stem cells after induction of hyperactive Hras. *PLoS Genet.* 2019; 15(5). doi: 10.1371/journal.pgen.1008139.
21. Полянская Г.Г. Проблема нестабильности генома культивируемых стволовых клеток человека. *Цитология.* 2014; 56(10): 697–707. [Polyanskaya G.G. The problem of genome instability in cultured human stem cells. *Cytology.* 2014; 56(10): 697–707. (in Russian)].
22. Shnorhavorian M., Schwartz S.M., Stansfeld B., Sadler-Riggelman I., Beck D., Skinner M.K. Differential DNA Methylation Regions in Adult Human Sperm following Adolescent Chemotherapy: Potential for Epigenetic Inheritance. *PLoS One.* 2017; 12(2). doi: 10.1371/journal.pone.0170085.
23. Thompson R.P., Beck D., Nilsson E., Maamar M.B., Shnorhavorian M., Skinner M.K. Examination of generational impacts of adolescent chemotherapy: Ifosfamide and potential for epigenetic transgenerational inheritance. *2022; 25(12): 105570.* doi: 10.1016/j.isci.2022.105570.
24. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Шреде О.В., Гуськова Т.А., Верстакова О.Л., Сябаев Р.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2013. С. 80–93. [Durnev A.D., Smolnikova N.M., Skosyreva A.M., Shrede O.V., Gus'kova T.A., Verstakova O.L., Syubaev R.D. Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs. *Preclinical Drug Research Guide.* Moscow, 2013. P. 80–93. (in Russian)].
25. Ema M., Endoh K., Fukushima R., et al. Historical control data on developmental toxicity studies in rodents. *Congenital Anomalies.* 2014; 54(3): 150–61. doi: 10.1111/cga.12050.
26. Nakajima M., Usami M., Nakazawa K., Arishima K., Yamamoto M. Developmental toxicity of indium: embryotoxicity and teratogenicity in experimental animals. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008; 48(4): 145–50. doi: 10.1111/j.1741-4520.2008.00197.x.
27. Soliman Y., Yusuf K., Blayne M., El Shahed A.I., Belik J. Neonatal coning secondary to hypoxic ischaemic encephalopathy: A case study and literature review. *Paediatr Child Health.* 2019; 26(2): 67–9. doi: 10.1093/pch/pxz138.
28. Zahid M., Khan A.H., Yunus Z.M., Chen B.C., Steinmann B., Johannes H., Afroz B. Inherited metabolic disorders presenting as hypoxic ischaemic encephalopathy: A case series of patients presenting at a tertiary care hospital in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2019; 69(3): 432–6.
29. Demetriou C., Abu-Amero S., Thomas A.C., Ishida M., Aggarwal R., Al-Olabi L., Leon L.J., Stafford J.L., Syngelaki A., Peebles D., Nicolaidis K.H., Regan L., Stanier P., Moore G.E. Paternally Expressed, Imprinted Insulin-Like Growth Factor-2 in Chorionic Villi Correlates Significantly with Birth Weight. *Plos one.* 2014; 9(1): 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085454>.
30. Coppède F., Cereda C., Lintas C., Stoccoro A. Editorial: Epigenetics of Neurodevelopmental, Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders. *Front Mol Neurosci.* 2022; 15. doi: 10.3389/fnmol.2022.948827.
31. Kovalchuk A., Ihnytskyi Y., Woycicki R., Rodriguez-Juarez R., Metz G.A.S., Kovalchuk O. Adverse effects of paternal chemotherapy exposure on the progeny brain: intergenerational chemobrain. *Oncotarget.* 2018; 9(11): 10069–82. doi: 10.18632/oncotarget.24311.
32. Cabebelos R. Chapter 22 – Epigenetics and Pharmacoeugenetics of Neurodevelopmental and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacoeugenetics.* 2019; 10: 609–709. doi: 10.1016/B978-0-12-813939-4.00022-X.
33. Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Григорьева В.А., Коллантай О.В., Гольдберг В.Е., Дыгай А.М. Оценка влияния n-Тирозола на уровень ДНК-повреждений в тесте ДНК-комет *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020; 169(2): 193–6. [Borovskaya T.G., Vyuchzanina A.V., Grigoryeva V.A., Kollantai O.V., Goldberg V.E., Dygai A.M. Evaluation of the effect of n-Tyrosol on the level of DNA damage in the DNA comet test *in vivo*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020; 169(2): 193–6. (in Russian)]. <http://http://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4779/>.
34. Choucair F., Saliba E., Jaoude I.A., Hazzouri M. Antioxidants modulation of sperm genome and epigenome damage: Fact or fad? Converging evidence from animal and human studies. *Middle East Fertility Society J.* 2018; 23(2): 85–90. doi: 10.1016/j.mefs.2018.01.006.
35. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы). *Радиационная гигиена.* 2019; 12(3): 84–95. [Sosnina S.F., Sokolnikov M.E. Heritable effects in offspring associated with harmful exposure to parents (Literature review). *Radiation Hygiene.* 2019; 12(3): 84–95. (in Russian)]. doi: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95.

Поступила/Received 30.12.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2023

Принята к публикации/Accepted 05.07.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. ORCID: 0000-0002-0651-4841. Author ID (Scopus): 6602710212.

Вычужанина Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-1763-2017. ORCID: 0000-0001-6151-0985. Author ID (Scopus): 54400640200.

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): D-1212-2018. ORCID: 0000-0002-0895-9000. Author ID (Scopus): 9842887800.

Ксенева Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, главный врач клиники, научный сотрудник лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-2325-2017. ORCID: 0000-0002-5448-3752.

Фомина Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-3824-2017. ORCID: 0000-0002-9863-9464. Author ID (Scopus): 7004276582.

Бохан Елена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5289-8079.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

ВКЛАД АВТОРОВ

Боровская Татьяна Геннадьевна: существенный вклад в разработку концепции и интерпретацию научной работы, написание черновика статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Вычужанина Анна Владимировна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание статьи, оформление окончательного варианта статьи.

Щемерова Юлия Александровна: сбор, статистический анализ и интерпретация данных, написание черновика статьи, оформление окончательного варианта статьи.

Ксенева Светлана Игоревна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фомина Татьяна Ивановна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бохан Елена Александровна: сбор, статистический анализ данных, написание черновика статьи.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: 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

Tatyana G. Borovskaya, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. Author ID (Scopus): 6602710212.

Anna V. Vychuzhanina, PhD, Senior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1763-2017. Author ID (Scopus): 54400640200.

Yuliya A. Shchemerova, PhD, Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1212-2018. Author ID (Scopus): 9842887800.

Svetlana I. Kseneva, MD, DSc, Chief Physician of the Clinic, Researcher of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2325-2017. ORCID: 0000-0002-5448-3752.

Tatyana I. Fomina, MD, PhD, Senior Researcher in Drug Toxicology, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3824-2017. ORCID: 0000-0002-9863-9464. Author ID (Scopus): 7004276582.

Elena A. Bokhan, Junior Research, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Viktor E. Goldberg, MD, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goldberge@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana G. Borovskaya: study conception, data interpretation, drafting of the manuscript, approval of the published version of the manuscript.

Anna V. Vychuzhanina: data collection and interpretation, statistical analysis drafting of the manuscript, preparation of the final version of the manuscript.

Yuliya A. Shchemerova: data collection and interpretation, statistical analysis drafting of the manuscript, preparation of the final version of the manuscript.

Svetlana I. Kseneva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Tatyana I. Fomina: supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Elena A. Bokhan: data collection, drafting of the manuscript.

Viktor E. Goldberg: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-84-93
УДК: 616.61-006.6-089

Для цитирования: Гаас М.Я., Каприн А.Д., Воробьев Н.В., Иноземцев Р.О., Рерберг А.Г. Лапароскопическая резекция почки в условиях холодной ишемии при сложной опухоли (RENAL SCORE-11): клинический случай в условиях одного института. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 84–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-84-93
For citation: Gaas M.Y., Kaprin A.D., Vorobyev N.V., Inozemtsev R.O., Rerberg A.G. Cold ischemia during laparoscopic partial nephrectomy for a complex tumor (RENAL SCORE-11): a clinical case in one institute. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 84–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-84-93

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ ПРИ СЛОЖНОЙ ОПУХОЛИ (RENAL SCORE-11): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В УСЛОВИЯХ ОДНОГО ИНСТИТУТА

М.Я. Гаас¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}, Н.В. Воробьев^{3,4}, Р.О. Иноземцев¹, А.Г. Рерберг³

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия¹
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: rita.gaas@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия²

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4²

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2⁴

Аннотация

Актуальность. Золотым стандартом лечения почечно-клеточного рака (ПКР) являются резекция почки или нефрэктомия в зависимости от стадии или локализации образования. Сохранение функции органа имеет большое значение для пациентов с локализованными опухолями, особенно при наличии единственной почки, предшествующей хронической болезни почек (ХБП), протеинурии или множественных/билатеральных образований. Важной целью резекции почки является сохранение функциональной активности органа, однако данная операция в любом случае приводит к ее снижению вследствие потери массы васкуляризированных нефронов и необратимого ишемического повреждения. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай пациентки 24 лет с диагнозом: Рак правой почки cT1bN0M0, I стадия. По данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием выявлено опухолевое образование правой почки, вдающееся в синус почки и вызывающее пиелокаликотктазию. В связи со сложным анатомическим расположением опухоли, предполагающим длительное время ишемии почки, была выполнена лапароскопическая резекция правой почки в условиях селективной «внутриартериальной» холодной ишемии по методике, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена, которая была запатентована. **Заключение.** Холодовая артериальная перфузия имеет ряд преимуществ. Во-первых, она позволяет добиться быстрого снижения температуры почечной паренхимы до 25 °С, что обеспечивает более комфортную и быструю резекцию почки и ушивание дефекта. Во-вторых, она исключает обратный венозный ток крови благодаря положительному перфузионному давлению в собирательной системе. В-третьих, она не влияет на экспозицию интраоперационной картины, т. к. не предполагает наличие в рабочей зоне дополнительных объектов (например, лед или зажимы). Согласно данным литературы, в наиболее сложных случаях (резекция единственной почки, опухоль большого диаметра, высокий показатель по шкале R.E.N.A.L.) гипотермия является методом выбора.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, селективная «внутриартериальная» холодная ишемия, лапароскопическая резекция почки, интрасинусная опухоль почки.

COLD ISCHEMIA DURING LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY FOR A COMPLEX TUMOR (RENAL SCORE-11): A CLINICAL CASE IN ONE INSTITUTE

M.Y. Gaas¹, A.D. Kaprin^{1,2,3}, N.V. Vorobyev^{3,4}, R.O. Inozemtsev¹, A.G. Rerberg³

RUDN University, Moscow, Russia¹

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia. E-mail: rita.gaas@mail.ru¹

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia²

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, 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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia⁴
8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia⁴

Abstract

Background. Depending on the stage or location of the tumor, kidney resection or nephrectomy is the gold standard of treatment for renal cell carcinoma. Preservation of organ function is essential for patients with localized tumors, especially with one kidney, chronic kidney disease, proteinuria, or multiple/bilateral masses. An important goal of kidney resection is to preserve the functional activity of the organ; however, the surgery leads to its decrease because of the loss of vascularized nephrons and irreversible ischemic damage. **Description of the clinical case.** A 24-year-old female was diagnosed with cT1bN0M0, Stage I right kidney cancer. An abdominal cavity and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast showed a mass in the right kidney, extending into the renal sinus and causing pyelocalicoectasia. A laparoscopic resection of the right kidney was performed using the patented technique developed at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute and providing selective intra-arterial cold ischemia. This was prompted by the complex tumor anatomy, which indicated a prolonged kidney ischemia. **Conclusion.** Cold arterial perfusion has several advantages. First, it quickly cools the renal parenchyma to 25 °C, enabling faster and more comfortable kidney resection and suturing. Second, it eliminates the reverse venous blood flow caused by the positive perfusion pressure in the collecting system. Third, it does not imply the additional objects (for example, ice or clamps) in the work area, therefore not affecting the intraoperative view. The literature suggests hypothermia as the method of choice in most difficult cases (resection of a single kidney, a large-diameter tumor, a high R.E.N.A.L. index).

Key words: renal cell carcinoma, selective “intra-arterial” cold ischemia, laparoscopic partial nephrectomy, intrasinus tumor of the kidney.

Введение

Золотым стандартом лечения ПКР являются резекция почки (РП) или нефрэктомия в зависимости от стадии или локализации образования. Выполнение резекции почки, в отличие от нефрэктомии, не оказывает резко негативного влияния на функциональное состояние почек в послеоперационном периоде, однако стоит отметить, что существенной разницы в показателях общей выживаемости или частоте сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших резекцию почки и нефрэктомию, не выявлено [1].

Сохранение функции почек после РП имеет большое значение для пациентов с локализованными опухолями, особенно при наличии единственной почки, предшествующей ХБП, протеинурии [2] или множественных/билатеральных образований. Хотя важной целью РП является сохранение функционального состояния почек, данная операция в любом случае приводит к его ухудшению вследствие потери массы васкуляризи-

рованных нефронов и необратимого ишемического повреждения. В настоящее время в большинстве исследований сообщается о 10 % снижении СКФ при РП в условиях тепловой ишемии у пациентов со здоровой контралатеральной почкой [3–5].

Клинический случай

Пациентка А., 24 лет, обратилась в поликлинику по месту жительства по поводу панических атак, приступов тахикардии и головокружения. Семейный анамнез отягощен: рак яичников у тети по материнской линии. При обследовании кардиологической и неврологической патологий не обнаружено. При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в средней трети правой почки выявлено опухолевое двухузловое образование (верхний узел – 27×29 мм, нижний – 29×25 мм), активно накапливающее контраст, вдающееся в синус почки, раздвигающее чашечки средней и верхней групп; ЧЛС правой почки расширена, де-

формирована (лоханка до 22 мм, чашечки до 11 мм) (рис. 1). По данным МРТ органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в соответствии с сигнальными характеристиками, типом контрастирования – высокая вероятность лимфомы почки (дифференциальный диагноз с онкоцитомой) (рис. 2).

С результатами обследования пациентка обратилась за консультацией в МНИОИ им. П.А. Герцена. На момент обращения предъявляла жалобы на периодически возникающую одышку, тахикардию, слабость при физической нагрузке. При комплексном обследовании установлен клинический диагноз: рак правой почки cT1bN0M0, стадия I (шкала R.E.N.A.L.: 2+3+3+3=11 баллов). По данным динамической нефросцинтиграфии – умеренное снижение накопления и неравномерное распределение радиофармпрепарата в паренхиме правой почки, замедление его оттока из ЧЛС. Т максимального накопления – 3 мин 40 сек, Т полувыведения – 18 мин 39 сек. Перфузионный индекс – 49 %. Уровень креатинина – 67 мкмоль/л, СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 111 мл/мин/1,73 м².

С учетом неоднозначности данных инструментального обследования относительно злокачественности опухолевого процесса предпринята попытка биопсии образования правой почки, которая оказалась невозможной из-за интраспинального расположения опухоли и ее интимного прилегания к анатомически важным структурам (ЧЛС, сосуды почки). С учетом молодого возраста пациентки, отсутствия убедительных данных о злокачественности опухолевого процесса, отсутствия в анамнезе ранее перенесенных хирургических вмешательств и прочих противопоказаний было предложено хирургическое лечение в объеме лапароскопической резекции правой почки. В целях предоперационного планирования на основании данных МСКТ выполнено 3D-моделирование (рис. 3). В связи со сложным анатомическим расположением опухоли, предполагающим длительную ише-

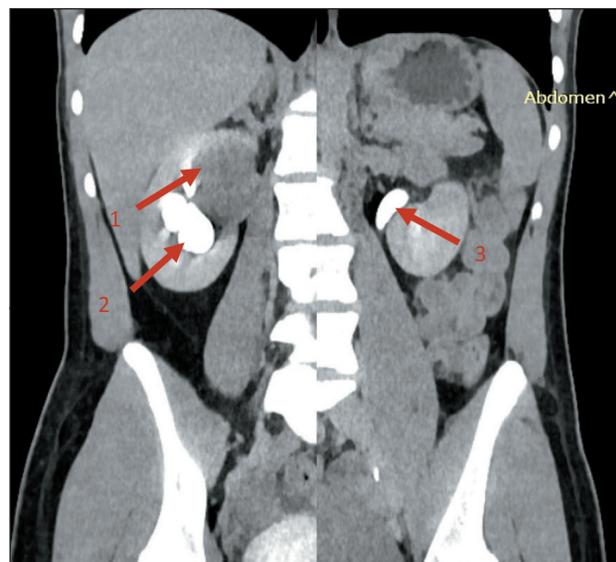


Рис. 1. Предоперационная МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: 1 – опухоль правой почки; 2 – нарушение оттока контрастного препарата; 3 – нормальный пассаж контрастного препарата

Fig. 1. Preoperative abdominal and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast: 1 – tumor of the right kidney; 2 – violation of the outflow of contrast; 3 – normal passage of contrast

мию почки, решено выполнить пособие в условиях селективной «внутриартериальной» холодной ишемии по методике, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена, которая была запатентована (Патент РФ № 2793505 от 04.04.23) [6].

В условиях эндотрахеального наркоза в положении лежа на спине с отведенной левой рукой на 90°, на уровне верхней трети плеча под ультразвуковым контролем больной выполнена пункция левой плечевой артерии по Сельдингеру, в левую плечевую артерию установлен гидрофильный интродьюсер диаметром 7 Fr (2,3 мм), длиной 11 см. Через интродьюсер проведен диагностический катетер Cobra диаметром 7 Fr, длиной 110 см, внутренний

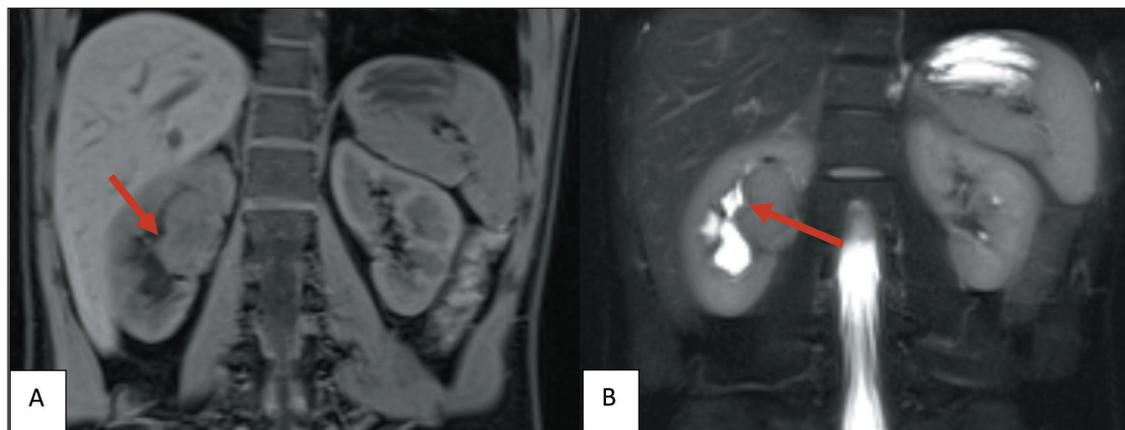


Рис. 2. МРТ органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: А – T1-взвешенное изображение; В – T2 – взвешенное изображение

Fig. 2. MRI of retroperitoneal organs with intravenous contrast: A – T1-weighted image; B – T2-weighted image

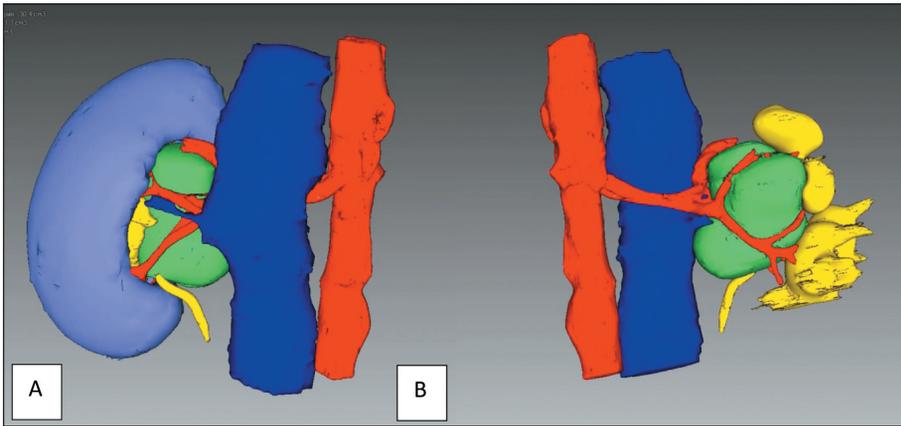


Рис. 3. 3D-модель правой почки с опухолью. Зеленым обозначена опухоль почки; голубым – паренхима почки; желтым – чашечно-лоханочная система почки.
А – вид спереди; В – вид сзади
Fig. 3. 3D model of the right kidney with a tumor. The kidney tumor is green, the kidney parenchyma is blue, and the pelvicalyceal system of the kidney is yellow. A – front view; B – posterior view

просвет которого – 1,5 мм (0,038 дюймов). Через катетер установлен проводник с J-образным изгибом на дистальном конце радиусом 0,97 мм (0,038 дюймов). Под рентгенконтролем с введением рентгенконтрастного не ионного йодсодержащего вещества в левую почечную артерию заведен дистальный конец диагностического катетера. После чего интродьюсер и катетер фиксированы к руке пациентки.

Для основного этапа операции проведена репозиция пациентки на левый бок с фиксацией левой руки на держателе операционного стола. Установка портов проведена в соответствии с локализацией опухоли, она не отличалась от стандартной методики при тепловой или zero-ишемии (рис. 4). Визуализация опухолевого узла затруднена в связи с его интрасинусной локализацией и интимным прилежанием к правым почечным сосудам и мочеточнику. Осуществлен доступ к правым почечным артерии и вене и гонадной вене (рис. 5).

Симультанно в просвет ранее установленного в правой почечной артерии диагностического катетера заведен двухпросветный баллонный катетер диаметром 6Fr. Выбор диаметра баллона основывался на предоперационной оценке диаметра почечной артерии по данным артериальной фазы

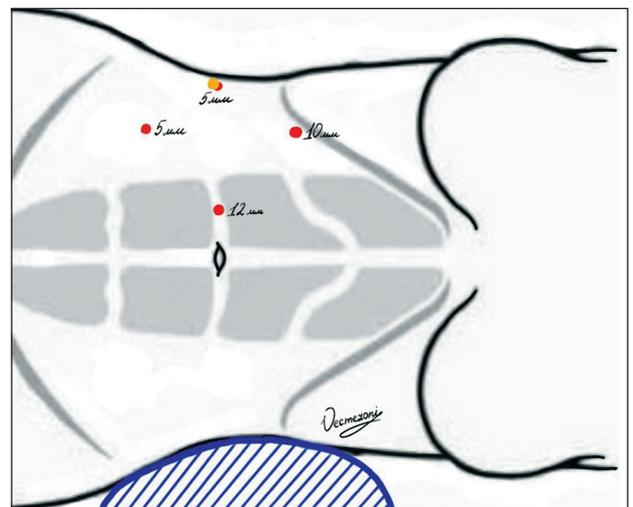


Рис. 4. Схема установки троакаров: 12 мм – видеотроакар; 10 мм – основной манипуляционный троакар; 5 мм (красный) – дополнительный манипуляционный троакар; 5 мм (желтый) – вспомогательный троакар
Fig. 4. Scheme of trocars insertion. 12 mm – video trocar; 10 mm – main manipulative trocar; 5 mm (red) – additional manipulative trocar; 5 mm (yellow) – auxiliary trocar

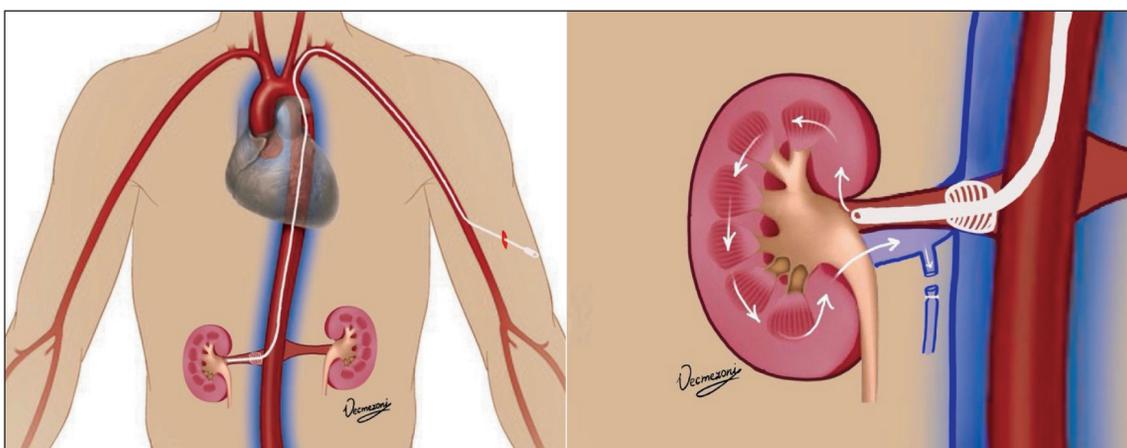


Рис. 5. Схема селективного доступа к правой почечной артерии
Fig. 5. Scheme of selective access to the right renal artery

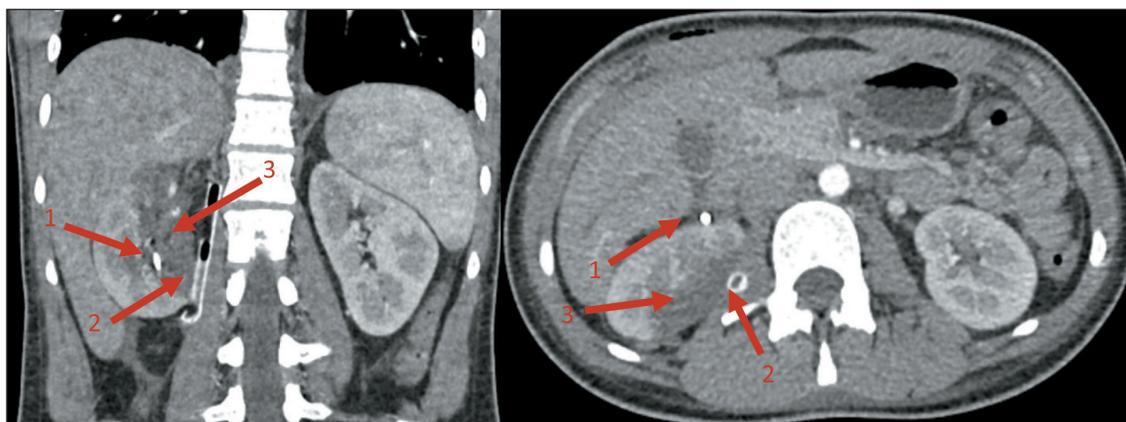


Рис. 6. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в раннем послеоперационном периоде (7 сут): 1 – мочеточниковый стент верхних мочевыводящих путей справа; 2 – страхового дренажа в области правой почечной ножки; 3 – аваскулярная зона по заднемедиальной поверхности правой почки

Fig. 6. The abdominal and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast in the early postoperative period (day 7): 1 – ureteral stent of the upper urinary tract on the right; 2 – safety drainage in the right renal pedicle; 3 – avascular zone on the posteromedial surface of the right kidney

риска значимой потери функции почки и паренхиматозного кровотечения. С техническими трудностями (опухольный узел вовлекал группу нижних чашечек ЧЛС) произведена резекция правой почки в пределах здоровых тканей при помощи аппарата Harmonic Ace и холодных ножниц. Однако в связи с интимным прилеганием задней сегментарной артерии к опухолевому узлу и невозможностью ее диссекции выполнена электрокоагуляция артерии. При энуклеации опухоли почки выявлен дефект нижней группы чашечек, через который в верхние мочевые пути справа установлен мочеточниковый стент Rusch 17Ch. Дефект в ЧЛС ушит однорядным непрерывным атравматическим швом нитью PDS II 4.0. Рана почки ушита непрерывным однорядным атравматическим швом VICRYL 1.0 с фиксацией при помощи рассасывающихся клипс ETHICON ABSOLOK. После окончания данного этапа просвет правой гонадной вены ушит атравматическим непрерывным швом нитью PROLENE 5.0, далее снят зажим с правой почечной вены, после чего баллонный катетер удален из правой почечной артерии, время холодной ишемии составило 60 мин. К зоне почечной ножки справа установлены гемостатическая сетка SURGICEL и страхового дренажа. Суммарное время операции составило 260 мин, объем кровопотери – 150 мл.

В раннем послеоперационном периоде (первые трое суток) отмечалось повышение температуры тела до субфебрильной (37,7–38,2 °С), однако на фоне антибактериальной (Кларуктам 1000 мг + 500 мг, внутривенно, 2 раза в сут), нестероидной противовоспалительной (Кетодексал 50 мг, внутримышечно, 2 раза в сут) и инфузионной терапии удалось добиться стабилизации состояния. Данных об остром почечном повреждении не получено. Креатинин крови на 1-е сут после операции – 118 мкмоль/л. СКФ по формуле СКД-EPI – 56 мл/мин/1,73 м². При МСКТ органов брюшной

полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием на 7-е сут после операции отмечаются постоперационные изменения правой почки в виде аваскулярной зоны по задней медиальной поверхности жидкостной структуры, не накапливающей контрастный препарат (рис. 6). Дренаж удален на 8-е сут. Пациентка выписана на 9-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. Мочеточниковый стент удален через 1 мес в амбулаторных условиях.

При морфологическом исследовании операционного материала: светлоклеточный почечно-клеточный рак почки, сукцинат-дегидрогеназный тип, G1 с участками эозинофильной метаплазии, пикноморфными одноморфными ядрами. Митозы и некрозы отсутствуют (рис. 7). Опухоль, по большей части, имеет солидное строение, частью формируя гнезда из относительно крупных клеток с четкими, сглаженными границами. Наряду с клетками с оптически пустой цитоплазмой имеются клетки с «нежной», эозинофильной цитоплазмой, содержащие едва заметные гранулы, которые отдаленно напоминают собой гепатоциты. Ядра правильной округлой формы, содержащие в себе заметный зернистый хроматин, ядрышки не определяются. Митотические фигуры и очаги некроза отсутствуют. При меньшем увеличении видно, что опухолевые кластеры разделены между собой большим количеством лимфатических сосудов, однако какие-либо признаки пери- и интралимфоваскулярной инвазии отсутствуют.

Для исключения генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, а также для определения дальнейшей тактики лечения, с учетом семейного анамнеза и гистологического подтипа ПКР, проведено молекулярно-генетическое исследование образцов крови пациентки на следующие маркеры: BRCA1, BRCA2, VHL, CHEK2. Методы исследования мутаций:

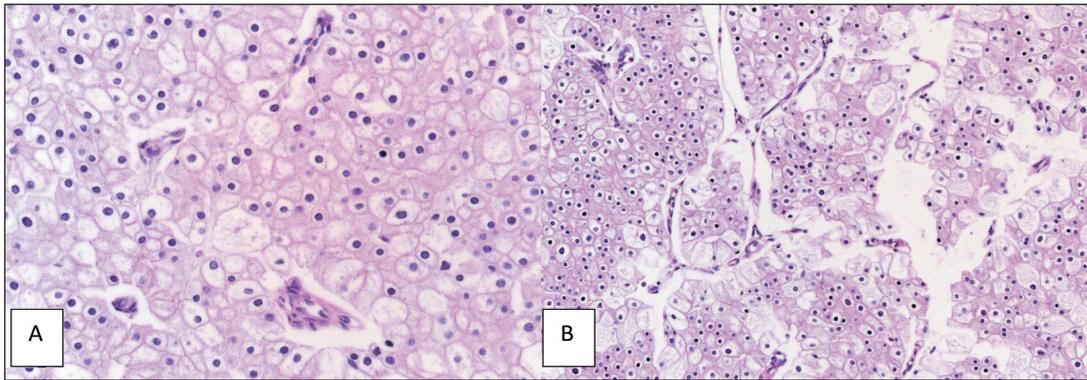


Рис. 7. Микрофото. Опухоль почки. Окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 40$; В – $\times 20$
Fig. 7. Microphotj. Kidney tumor. H&E staining. A – $\times 40$; B – $\times 20$



Рис. 8. Контрольная МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием через 3 мес после операции. Стрелкой обозначена аваскулярная зона по заднемедиальной поверхности правой почки (положительная динамика)

Fig. 8. Control abdominal and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast 3 months after surgery. Arrow shows the right kidney's non-vascular area along the posteromedial surface (positive dynamics)

ПЦР и секвенирование на платформе ABI 3500xL Genetic Analyzer, Applied Biosystems для определения первичной структуры кодирующей части гена *VHL*; Real-time ПЦР с использованием набора реагентов «ОнкоГенетика СНЕК2» на платформе ДТ-прайм 5 (ООО «ДНК-технология») и набора «ОнкоГенетика» РУ № ФСР 2010/08415 на платформе ДТ-прайм 5 (ООО «ДНК-технология») для определения первичной структуры кодирующей части гена *СНЕК2* и *BRCA1*, *BRCA2*. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, герминальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *VHL*, *СНЕК2* не выявлено.

В связи с отсутствием данных о молекулярно-генетической предрасположенности пациентки к системным заболеваниям принято решение продолжать динамическое наблюдение согласно следующей тактике: контрольная МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастированием через 3, 6 и 12 мес после операции, далее каждый год в течение 3 лет; МСКТ, либо рентгенологическое исследование органов грудной клетки каждый год в течение 5 лет после операции. С учетом исходного нарушения паренхиматозно-выделительной функции правой почки рекомендовано выполнение контрольной нефросцинтиграфии через 3 и 12 мес после операции.

По данным контрольной МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием через 3 мес в правой почке выявлены послеоперационные изменения в виде аваскулярной зоны по задней губе верхней, средней и частично нижней трети правой почки, без убедительных данных за наличие объемного процесса, контуры правой почки деформированы – динамика в виде уменьшения размеров аваскулярной зоны (рис. 8). При контрольной динамической нефросцинтиграфии через 3 мес: накопление РФП в правой почке значительно снижено, распределение в паренхиме неравномерное, контуры волнистые, отток не задержан. T максимального накопления – 4 мин 10 сек, T полувыведения – 20 мин 34 сек. Перфузионный индекс – 23 %. Уровень креатинина – 66 мкмоль/л.

При МСКТ-контроле органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием через 6 мес: в правой почке послеоперационные изменения в виде аваскулярной зоны без существенной динамики. Данных о наличии рецидива не получено (рис. 9).

При МСКТ-контроле органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием через 12 мес: в правой почке по медиальным отделам – послеоперационные изменения в виде

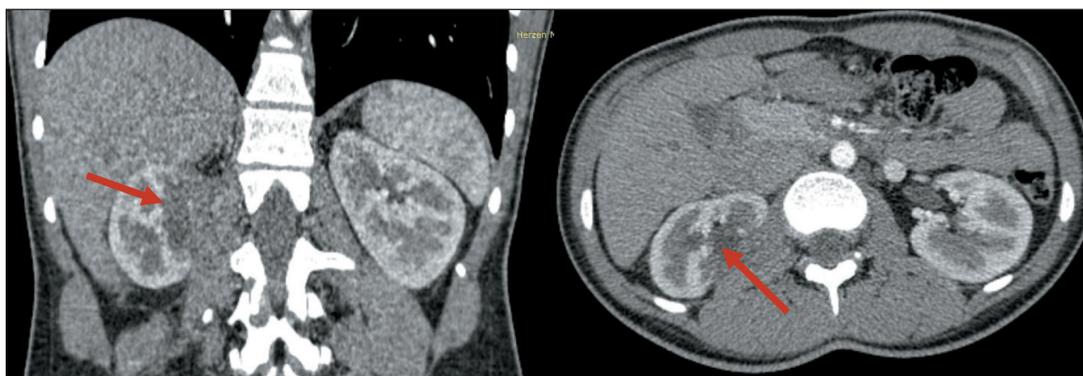


Рис. 9. Контрольная МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием через 6 мес после операции. Стрелкой обозначена аваскулярная зона по заднемедиальной поверхности правой почки (без существенной динамики)

Fig. 9. Control abdominal and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast 6 months after surgery. Arrow shows the right kidney's non-vascular area along the posteromedial surface (without significant dynamics)



Рис. 10. Контрольная МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием через 12 мес после операции. Стрелкой обозначена аваскулярная зона по заднемедиальной поверхности правой почки (без существенной динамики)

Fig. 10. Control abdominal and retroperitoneal MSCT with intravenous contrast 12 months after surgery. Arrow shows the right kidney's non-vascular area along the posteromedial surface (without significant dynamics)

зоны пониженной плотности, без признаков рецидива (рис. 10). По данным контрольной динамической нефросцинтиграфии через 12 мес: накопление радиофармпрепарата в правой почке умеренно снижено, распределение в паренхиме неравномерное, контуры волнистые, к 20-й мин исследования отмечена задержка РФП в собирательной системе, отток значительно замедлен. Т максимального накопления (Тmax) – 16 мин 10 сек, Т полувыведения – 23 мин 18 сек, функциональный вклад 28 %. Креатинин крови – 66 мкмоль/л. СКФ по формуле СКД-EPI – 113 мл/мин/1,73 м².

Необходимо подчеркнуть, что пациентка отметила исчезновение панических атак, приступов тахикардии и головокружения на протяжении всего периода наблюдения (18 мес) в послеоперационном периоде.

Обсуждение

Главным преимуществом резекции почки является сохранение ее функционального состояния, несмотря на частичное снижение объема функционирующих нефронов и необратимое ишемическое повреждение доли сохраненной паренхимы [7]. По данным литературы, функциональное восстановление после РП, в первую очередь, зависит от

предоперационного значения СКФ, т.е. качества нефронов и доли сохраненной васкуляризованной паренхимы, или количества сохранившихся нефронов [8–11]. В исследованиях, направленных на оценку послеоперационного функционального состояния почек, отмечено восстановление функции прооперированной почки после резекции на 80 % по данным СКФ [9–12].

Неоднократно обсуждался вопрос относительно влияния времени ишемии и ее характера на функциональное состояние почки после резекции. Считается, что ишемия может потенцировать повреждение нефронов через следующие патофизиологические механизмы: вазоконстрикцию с аномальной компенсаторной реакцией эндотелиальных клеток, канальцевую обструкцию с обратным током мочи и реперфузионное повреждение клеток [13]. При этом временной порог, при котором начинается развитие необратимого ишемического повреждения, на данный момент не определен и может быть связан с соматическим статусом пациента [3, 14, 15]. В исследовании американских ученых при многомерном анализе данных 362 пациентов с единственной почкой, которым проведена резекция почки, обнаружено, что тепловая ишемия продолжительностью >25 мин связана с высоким риском

развития ХБП IV стадии (HR=2,27, $p<0,05$) [8]. Однако последующие исследования, основанные на анализе сывороточных биомаркеров и образцов биопсии почки, взятых во время пережатия почечных артерий, показали большую устойчивость органа к ишемии, чем считалось ранее [16]. Таким образом, пришли к выводу, что степень необратимого ишемического повреждения почки после резекции остается предметом дискуссий [17–19].

Выделяют 2 основных типа ишемии: тепловую и холодную, которые, в свою очередь, могут быть осуществлены разными способами. Так как основной целью РП является сохранение функционального состояния почки, особого внимания заслуживают исследования, направленные на определение потенциальной роли типа и продолжительности ишемии, являющихся наиболее легко модифицируемыми факторами, влияющими на функциональное восстановление [20].

Гипотермия давно используется в трансплантационной хирургии для обеспечения защиты почек в течение нескольких часов, что позволяет сохранить их функциональное состояние. Гипотермия традиционно применяется при открытой резекции почки, особенно когда предполагается длительное время ишемии. Она может быть достигнута двумя способами: охлаждением поверхности почки при помощи льда и артериальной перфузии органа охлажденным раствором. Оба этих метода доказали свою эквивалентную эффективность [21, 22].

Холодовая артериальная перфузия имеет ряд преимуществ: 1) она позволяет добиться быстрого снижения температуры почечной паренхимы до 25 °С, что обеспечивает более комфортную и быструю резекцию почки; 2) исключает обратный венозный ток крови благодаря положительному перфузионному давлению в собирательной системе; 3) не влияет на экспозицию интраоперационной картины, т.к. не предполагает наличие в рабочей

зоне дополнительных объектов (например, лед или зажимы). При сложных, центрально расположенных опухолях облегчается восстановление целостности сосудов, компонентов ЧЛС при повреждении последних [23].

Согласно данным литературы, в наиболее сложных случаях (резекция единственной почки, опухоль большого диаметра и резекция высокой сложности (высокий показатель по шкале R.E.N.A.L.)) гипотермия является методом выбора, что обусловлено меньшим негативным влиянием гипотермии на вероятность острого повреждения почки (ОПП). В совместном исследовании ученых из Китая и США установлено, что из 91 (33 %) случая ОПП, 36 (32 %) приходилось на группу гипотермии и 55 (33 %) – на группу тепловой ишемии ($p=0,90$). В обеих когортах частота ОПП возрастала с увеличением продолжительности ишемии. В группе гипотермии доля пациентов с ОПП составила 17, 32 и 52 % при длительности ишемии – <25 мин, 25–35 мин и >35 мин соответственно ($p=0,016$). В группе тепловой ишемии данный показатель составил 23, 54 и 63 % соответственно ($p<0,001$). Также в данном исследовании проведена оценка восстановления функции почки после ишемии, определенной как отношение сохраненной функции на процент сохраненной массы почки. Выявлено, что медиана восстановления после ишемии составила 100 и 91 % для групп холодной и тепловой ишемии соответственно ($p<0,001$) [14].

Заключение

Лапароскопическая резекция почки в условиях холодной ишемии является эффективным и технически удобным способом хирургического лечения анатомически сложных опухолей почек, обеспечивающим хорошие онкологические и функциональные исходы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Colombel M., Klotz L., Skinner E., Keane T., Marreaud S., Collette S., Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59(4): 543–52. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
2. Zhang Z., Zhao J., Zabell J., Remer E., Li J., Campbell J., Dong W., Palacios D.A., Patel T., Demirjian S., Campbell S.C. Proteinuria in Patients Undergoing Renal Cancer Surgery: Impact on Overall Survival and Stability of Renal Function. *Eur Urol Focus.* 2016; 2(6): 616–22. doi: 10.1016/j.euf.2016.01.003.
3. Mir M.C., Ercole C., Takagi T., Zhang Z., Velet L., Remer E.M., Demirjian S., Campbell S.C. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol.* 2015; 193(6): 1889–98. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.093.
4. Mir M.C., Campbell R.A., Sharma N., Remer E.M., Simmons M.N., Li J., Demirjian S., Kaouk J., Campbell S.C. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology.* 2013; 82(2): 263–8. doi: 10.1016/j.urol.2013.03.068. Erratum in: *Urology.* 2013; 82(5): 1195.
5. Simmons M.N., Hillyer S.P., Lee B.H., Fergany A.F., Kaouk J., Campbell S.C. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol.* 2012; 187(5): 1667–73. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.068.
6. Воробьев Н.В., Перберг А.Г., Рябов А.Б., Мурадян А.Г., Болотова Р.С., Каприн А.Д., Тараки Х. Способ антиишемической защиты паренхимы почки при лапароскопической резекции. Патент РФ № 2793505. Заявл. 10.06.2022; Опубли. 04.04.2023. [Vorobyov N.V., Rerberg A.G., Ryabov A.B., Muradyan A.G., Bolotova R.S., Kaprin A.D., Taraki Kh. A method for anti-ischemic protection of the kidney parenchyma during laparoscopic resection. The patent of the Russian Federation No 2793505. 04.04.2023. (in Russian)].
7. Zabell J.R., Wu J., Suk-Ouichai C., Campbell S.C. Renal Ischemia and Functional Outcomes Following Partial Nephrectomy. *Urol Clin North Am.* 2017; 44(2): 243–55. doi: 10.1016/j.ucl.2016.12.010.
8. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012; 79(2): 356–60. doi: 10.1016/j.urol.2011.10.031.
9. Lane B.R., Russo P., Uzzo R.G., Hernandez A.V., Boorjian S.A., Thompson R.H., Fergany A.F., Love T.E., Campbell S.C. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011; 185(2): 421–7. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.131.
10. Mir M.C., Takagi T., Campbell R.A., Sharma N., Remer E.M., Li J., Demirjian S., Stein R., Kaouk J., Campbell S.C. Poorly functioning kidneys recover from ischemia after partial nephrectomy as well as

strongly functioning kidneys. *J Urol.* 2014; 192(3): 665–70. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.036.

11. *Yossepowitch O., Eggener S.E., Serio A., Huang W.C., Snyder M.E., Vickers A.J., Russo P. Temporary renal ischemia during nephron sparing surgery is associated with short-term but not long-term impairment in renal function.* *J Urol.* 2006; 176(4 Pt 1): 1339–43. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.046.

12. *Takagi T., Mir M.C., Campbell R.A., Sharma N., Remer E.M., Li J., Demirjian S., Kaouk J.H., Campbell S.C. Predictors of precision of excision and reconstruction in partial nephrectomy.* *J Urol.* 2014; 192(1): 30–5. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.035.

13. *Secin F.P. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research.* *Adv Urol.* 2008. doi: 10.1155/2008/102461.

14. *Zhang Z., Zhao J., Velet L., Ercole C.E., Remer E.M., Mir C.M., Li J., Takagi T., Demirjian S., Campbell S.C. Functional Recovery From Extended Warm Ischemia Associated With Partial Nephrectomy.* *Urology.* 2016; 87: 106–13. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.034.

15. *Volpe A., Blute M.L., Ficarra V., Gill I.S., Kutikov A., Porpiglia F., Rogers C., Touijer K.A., Van Poppel H., Thompson R.H. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature.* *Eur Urol.* 2015; 68(1): 61–74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.025.

16. *Parekh D.J., Weinberg J.M., Ercole B., Torkko K.C., Hilton W., Bennett M., Devarajan P., Venkatachalam M.A. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia.* *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3): 506–17. doi: 10.1681/ASN.2012080786.

17. *Simmons M.N., Lieser G.C., Fergany A.F., Kaouk J., Campbell S.C. Association between warm ischemia time and renal parenchymal atrophy*

after partial nephrectomy. *J Urol.* 2013; 189(5): 1638–42. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.042.

18. *Zhang Z., Ercole C.E., Remer E.M., Mir M.C., Takagi T., Velet L., Li J., Zhao J., Demirjian S., Campbell S.C. Analysis of Atrophy After Clamped Partial Nephrectomy and Potential Impact of Ischemia.* *Urology.* 2015; 85(6): 1417–22. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.040.

19. *Choi K.H., Yoon Y.E., Kim K.H., Han W.K. Contralateral kidney volume change as a consequence of ipsilateral parenchymal atrophy promotes overall renal function recovery after partial nephrectomy.* *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(1): 25–32. doi: 10.1007/s11255-014-0847-2.

20. *Ackermann D., Lenzin A., Tscholl R. Renale Hypothermie in situ. Vergleich zwischen Oberflächen- und Perfusionskühlung hinsichtlich der Nierenfunktion im späteren postoperativen Verlauf beim Schwein [Renal hypothermia in situ. Comparison between surface and perfusion cooling concerning renal function in pigs (author's transl)].* *Urologe A.* 1979; 18(1): 38–43. German.

21. *Wagenknecht L.V., Hupe W., Bücheler E., Klosterhalphen H. Selective hypothermic perfusion of the kidney for intrarenal surgery.* *Eur Urol.* 1977; 3(2): 62–8. doi: 10.1159/000472060.

22. *Morishita K., Yokoyama H., Inoue S., Koshino T., Tamiya Y., Abe T. Selective visceral and renal perfusion in thoracoabdominal aneurysm repair.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15(4): 502–7. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00075-5.

23. *Janetschek G., Abdelmaksoud A., Bagheri F., Al-Zahrani H., Leeb K., Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion.* *J Urol.* 2004; 171(1): 68–71. doi: 10.1097/01.ju.0000101040.13244.c4.

Поступила/Received 01.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.06.2023

Принята к публикации/Accepted 29.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаас Маргарита Яковлевна, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): AGH-3315-2022. Author ID (Scopus): 57204283122. ORCID: 0000-0001-6284-3845.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член-корр. РАО, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Воробьев Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3426-9843. ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Иноземцев Роман Олегович, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7231-6093.

Рерберг Андрей Георгиевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8499-2876.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гаас Маргарита Яковлевна: концепция и дизайн исследования, написание текста, наблюдение, сбор данных.

Каприн Андрей Дмитриевич: концепция и дизайн исследования, контроль исследования.

Воробьев Николай Владимирович: критическая оценка текста на предмет содержания.

Иноземцев Роман Олегович: написание текста, наблюдение, сбор данных.

Рерберг Андрей Георгиевич: концепция и дизайн исследования.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Margarita Ya. Gaas, MD, Postgraduate, Department of Urology and Surgical Nephrology with a course of urologic oncology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AGH-3315-2022. Author ID (Scopus): 57204283122. ORCID: 0000-0001-6284-3845.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member, Russian Academy of Education, General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of urologic oncology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Nikolai V. Vorobyov, MD, PhD, Deputy Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Roman O. Inozemtsev, MD, Postgraduate, Department of Urology and Surgical Nephrology with a course of urologic oncology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7231-6093.

Andrei G. Rerberg, MD, PhD, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8499-2876.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Margarita Ya. Gaas: concept and design of the study, writing the text, observation, data collection.

Andrey D. Kaprin: concept and design of the study, supervision.

Nikolai V. Vorobyov: critical revision of the manuscript for the important intellectual content.

Roman O. Inozemtsev: writing of the manuscript, data collection.

Andrei G. Rerberg: concept and design of the study.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Великая В.В., Старцева Ж.А., Бабышкина Н.Н., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Дифференцированный подход к назначению адъювантной нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-94-100

For citation: Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Babyskhina N.N., Goldberg V.E., Popova N.O. Differentiated approach to adjuvant neutron therapy in patients with locally advanced breast cancer, taking into account significant prognostic factors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-94-100

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АДЪЮВАНТНОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

В.В. Великая, Ж.А. Старцева, Н.Н. Бабышкина, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

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

Аннотация

Цель исследования – оценить риск развития местного рецидива у больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ) с учетом неблагоприятных факторов прогноза и определить показания к адъювантной нейтронной терапии. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов комплексного лечения 155 больных местнораспространенным РМЖ Т2–4N0–3M0, включающего адъювантную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения на мягкие ткани передней грудной стенки (область послеоперационного рубца). Основная группа (n=89) – нейтронная терапия, группа сравнения (n=66) – дистанционная лучевая (фотонная) терапия. Изучены основные клинико-морфологические факторы прогноза: возраст, состояние менструальной функции, исходная распространенность опухолевого процесса (размер первичной опухоли, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму, мультицентричный рост), степень злокачественности, наличие/отсутствие отечно-инфильтративной формы опухоли, рецепторный статус (РП, РЭ, Her2-neu), Ki67. На основании выполненного исследования проведен логистический регрессионный анализ. **Результаты.** Создана вероятностная математическая модель, позволяющая прогнозировать в послеоперационном периоде развитие местного рецидива. Построенная модель высокоинформативна ($\chi^2=43,7$; $p<0,001$). Чувствительность модели составила 87,1 %, специфичность – 85,7 %, диагностическая точность – 86,4 %. Представлен клинический пример с предполагаемой вероятностью развития местного рецидива РМЖ 99 %. Проведенная у данной больной адъювантная нейтронная терапия позволила избежать рецидива заболевания, который мог бы развиваться, учитывая неблагоприятный прогноз. При динамическом наблюдении в течение 5 лет после лечения, включающего нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, признаков местного рецидива РМЖ не выявлено. **Заключение.** На основании полученных данных разработаны показания к адъювантной нейтронной терапии: РМЖ IIIВ-С стадии, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, 3-я степень злокачественности, трипленегативный подтип опухоли и подтип с гиперэкспрессией Her2-neu.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, нейтронная терапия, неблагоприятные факторы прогноза, местный рецидив.

DIFFERENTIATED APPROACH TO ADJUVANT NEUTRON THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER, TAKING INTO ACCOUNT SIGNIFICANT PROGNOSTIC FACTORS

V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, N.N. Babyshkina, V.E. Goldberg, N.O. Popova

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

Abstract

The purpose of the study was to assess the risk of developing local recurrence in patients with locally advanced breast cancer, taking into account unfavorable prognostic factors, and to determine the indications for adjuvant neutron therapy. **Material and Methods.** The treatment outcomes in 155 patients with stage T2–4N0–3M0 locally advanced breast cancer were analyzed. The patients received adjuvant radiation therapy delivered to soft tissues of the anterior chest wall (the area of the postoperative scar). The study group (n=89) received neutron therapy, and the control group received photon therapy. The main clinical and morphological prognostic factors: age, menstrual function, size of the primary tumor, invasion of the lymphatic vessels, tumor invasion into the dermis, multicentric tumor growth, tumor grade, presence of absence of edematous-infiltrative form of the tumor, receptor status (RP, RE, Her2-neu), and Ki67 were studied in all patients with locally advanced breast cancer. **Results.** A probabilistic mathematical model that made it possible to predict the development of local recurrence in the postoperative period was created. The model was highly informative ($\chi^2=43.7$; $p<0.001$). The sensitivity of the model was 87.1 %, the specificity was 85.7 %, and the diagnostic accuracy was 86.4 %. We present a clinical case with an estimated risk of developing local recurrence of breast cancer of 99 %. A patient received adjuvant neutron therapy, which made it possible to avoid the development of recurrence. At 5 years of follow-up after combined treatment modality including neutron therapy to the postoperative scar area, no evidence of local recurrence was found. **Conclusion.** Based on the data obtained, the approach to indications for adjuvant neutron therapy, namely: stage III B-C breast cancer, tumor invasion into the dermis, angiolymphatic invasion, grade 3 tumor, triple-negative tumor subtype and overexpression Her2-neu subtype.

Key words: breast cancer, radiation therapy, neutron therapy, unfavorable prognostic factors, local recurrence.

Введение

Ежегодно в мире более чем у 2 млн женщин выявляется рак молочной железы (РМЖ), что составляет 10–18 % в структуре всех злокачественных новообразований [1]. В России среди онкологической заболеваемости у женщин РМЖ занимает 1-е место (20,5 %), при этом частота местнораспространенных форм достигает 20,2 % [2].

Склонность местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ) к быстрому местному рецидивированию требует тщательного подхода к лечению с учетом неблагоприятных факторов прогноза [3]. Значимыми критериями прогноза местного рецидива РМЖ являются исходная распространенность и клиничко-морфологическая характеристика опухоли, наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов после радикальной мастэктомии (РМЭ), объем адъювантного лечения, возраст больных, состояние менструально-овариальной функции и др. [4–7]. По данным зарубежных исследователей [8], значительный риск рецидива РМЖ выявлен при наличии лимфоваскулярной инвазии и негативного статуса

экспрессии рецепторов эстрогенов. Послеоперационная лучевая терапия у таких больных снижала частоту местных рецидивов с 40 до 12,5 %.

Риск местного рецидива зависит от гистогенетического типа РМЖ. Наибольшее число рецидивов после радикальной мастэктомии наблюдается при Her2-сверхэкспрессирующем (5 %), при трижды негативном (1,7–2 %) и «люминальном В (Her2+)» (1,8–2 %) подтипах РМЖ. Люминальный А тип связывают с низкой частотой развития рецидивов [9–11].

В достижении высоких показателей безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ большая роль отводится адъювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [12, 13]. Однако проведение лучевой (фотонной, электронной) терапии в лечении первичного РМЖ не исключает возникновения местных рецидивов, которые часто характеризуются радиорезистентностью, что создает определенные трудности. Одним из возможных путей преодоления радиорезистентности опухоли является применение нейтронной терапии. Как нами было показано, при проведении

в комплексном лечении адъювантной нейтронной терапии у больных МР РМЖ получены лучшие результаты по восьмилетней безрецидивной выживаемости (94,3 %) по сравнению с адъювантной электронной терапией (81,4 %) ($p=0,055$) [14]. Учет неблагоприятных факторов прогноза местного рецидива РМЖ позволит персонифицировать тактику лечения больных путем определения показаний к адъювантной лучевой терапии тем или иным видом ионизирующего излучения.

Цель исследования – оценить риск местного рецидива у больных местнораспространенным РМЖ с учетом неблагоприятных факторов прогноза и определить показания к адъювантной нейтронной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 155 больных первичным местнораспространенным раком молочной железы T2–4N0–3M0 в возрасте от 24 до 70 лет, получавших комплексное лечение, включающее нео- и адъювантную химиотерапию, радикальную мастэктомию, таргетную терапию (по показаниям), гормонотерапию (по показаниям) и адъювантную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения, которые вошли в 2 группы:

– основная группа ($n=89$): адъювантная нейтронная терапия на мягкие ткани передней грудной стенки (область послеоперационного рубца), разовая очаговая доза (РОД) 1,4–1,8 Гр, 3–4 сеанса, СОД 16,7–32 изоГр;

– группа сравнения ($n=66$): адъювантная ДЛТ (фотонная терапия) на область передней грудной стенки, РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр.

Пациентки обеих групп получали ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока, РОД 2,0–2,5 Гр, СОД 40–44 изоГр. У всех больных МР РМЖ изучены основные клинико-морфологические факторы прогноза: возраст, состояние менструальной функции, исходная распространенность опухолевого процесса (размер первичной опухоли, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму, мультицентричный рост), степень злокачественности, наличие/отсутствие отечно-инфильтративной формы опухоли, рецепторный статус (РП, РЭ, Her2-neu), Ki67.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA). Применялся точный двусторонний критерий Фишера и логистический регрессионный анализ. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p<0,05$.

Результаты

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что после адъювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки местные рецидивы наблюдались у 5 (5,62 %) из 89 больных МР РМЖ. В сроки наблюдения от 9 до 12 мес – у 1 (1,12 %) больной, на втором году наблюдения – у 2 (2,25 %) больных и по одному случаю – на пятом (1,12 %) и шестом году наблюдения (1,12 %).

В группе сравнения после ДЛТ фотонным излучением местные рецидивы возникли у 21 (31,81 %) из 66 больных МР РМЖ. На первом году наблюдения – у 5 (7,57 %), на втором году – у 11 (16,67 %), на третьем – у 4 (6,06 %) больных и в одном случае (1,51 %) – на пятом году наблюдения.

Проанализирована частота местных рецидивов у больных МР РМЖ в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза и вида лучевой терапии (табл. 1). Одним из важных факторов, влияющих на течение и исход заболевания, является возраст и связанная с ним менструальная функция больных. Чаще всего местные рецидивы РМЖ выявлялись в возрасте старше 50 лет, в состоянии менопаузы: в группе с адъювантной ДЛТ – у 17 (25,75 %) больных, в группе с адъювантной нейтронной терапией – у 3 (3,37 %) пациенток ($p<0,05$). Рак молочной железы IIIВ и IIIС стадии явился причиной развития местных рецидивов у 4 (4,49 %) больных после адъювантной нейтронной терапии и у 21 (31,81 %) после ДЛТ. Следует отметить, что при стадиях опухолевого процесса T4N2M0 и T4N3M0 частота местных рецидивов РМЖ после адъювантной нейтронной терапии была значимо ниже (по 1,12 % случаев) по сравнению с адъювантной ДЛТ (7,57 и 13,63 % соответственно) ($p<0,05$). При наличии вторичной отечно-инфильтративной формы заболевания местный рецидив диагностирован у 3 (3,37 %) больных – после нейтронной терапии и у 11 (16,67 %) пациенток – после ДЛТ ($p<0,05$).

Наряду с клиническими факторами прогноза оценивались морфологические критерии (табл. 1). Наиболее часто местные рецидивы РМЖ наблюдались при инфильтративно-протоковом раке: после нейтронной терапии – у 4 (4,49 %), после ДЛТ – у 18 (27,27 %) больных ($p<0,05$). Также значимо чаще местные рецидивы отмечались в группе с адъювантной ДЛТ – в 13 (19,69 %) случаях по сравнению с адъювантной нейтронной терапией – 1 (1,12 %) при Grade 3 ($p<0,05$). При наличии таких факторов прогноза, как прорастание опухоли в дерму и ангиолимфатическая инвазия, также были получены значимо худшие показатели по частоте местных рецидивов РМЖ в группе ДЛТ – 8 (12,12 %) и 10 (15,15 %) случаев по сравнению с группой нейтронной терапии – 0 (0,00 %) и 3 (3,37 %) наблюдения ($p<0,05$). Тройной негативный подтип РМЖ стал причиной местных рецидивов в группе с адъювантной нейтронной терапией – в 2 (2,25 %), в группе с ДЛТ – в 11 (16,67 %); Her2+ не люми-

Таблица 1/Table 1

Частота местных рецидивов у больных МР РМЖ Т2–4N0–3M0 в зависимости от неблагоприятных факторов прогноза и применяемого вида ионизирующего излучения

The frequency of local recurrences in patients with locally advanced breast cancer (T2–4N0–3M0) with regard to unfavorable prognostic factors and the type of ionizing radiation

Оцениваемый критерий/ Evaluated criteria		Основная группа, n = 89 (циклотрон У–120)/ Study group, n = 89 (cyclotron U–120)	Группа сравнения n = 66 (ДЛТ: Тераatron, ЛУ–6 МэВ)/Control group n=66 (EBRT: Teratron, LU–6 MeV)	Достоверность различий (p)/ Significance of differences (p)
		Местный рецидив Абс.ч.(%)5 (5,62)/ Local recurrence Abs. units (%) 5 (5,62)	Местный рецидив Абс.ч.(%)21 (31,81)/ Local recurrence Abs. units (%) 21 (31,81)	
Возраст больных, лет/ Age, years	До 40/Up to 40	0(0,00 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
	41–50	2 (2,25 %)	3 (4,54 %)	p = 0,733
	Старше 50/ Over 50 years old	3 (3,37 %)	17 (25,75 %)	p = 0,001
Средний возраст, лет (X±m)/Average age, years X±m		52,0±4,7 52,0±4,7	56,2±1,6 56,2±1,6	p >0,05
Состояние менструаль- ной функции/ Menopausal status	Сохранена/Premenopausal	2 (2,25 %)	2 (3,03 %)	p = 0,835
	Менопауза/Postmenopausal	3 (3,37 %)	19 (28,78 %)	p <0,001
Стадия/ Stage	III A	T ₃ N ₁ M ₀ 0(0,00 %)	0(0,00 %)	p = 0,999
	III B	T ₃ N ₂ M ₀ 0(0,00 %)	0(0,00 %)	–
		T ₃ N ₀ M ₀ 1 (1,12 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
	III C	T ₄ N ₁ M ₀ 1 (1,12 %)	2 (3,03 %)	p = 0,793
		T ₄ N ₂ M ₀ 1 (1,12 %)	5 (7,57 %)	p = 0,050
	T ₄ N ₃ M ₀ 0(0,00 %)	0(0,00 %)	–	
Отечные формы РМЖ/Edematous forms of breast cancer Гистологический вариант опухоли/Tumor histology	ИПП/Ductal	4 (4,49 %)	18 (27,27 %)	p = 0,001
	ИД/Lobular	1 (1,12 %)	3 (4,54 %)	p = 0,207
	2 ст. злокачественности/Grade 2	4 (4,49 %)	8 (12,12 %)	p = 0,073
	3 ст. злокачественности/Grade 3	1 (1,12 %)	13 (19,69 %)	p = 0,001
	Мультицентричный рост/Multicentric growth	4 (4,49 %)	7 (10,6 %)	p = 0,125
	Ангиолимфатическая инвазия/Angiolymphatic invasion	3 (3,37 %)	10 (15,15 %)	p = 0,001
	Прорастание опухоли в дерму/Invasion into the dermis	0(0,00 %)	8 (12,12 %)	p = 0,001
	Люминальный тип A/ Luminal type A	0(0,00 %)	0(0,00 %)	–
	Люминальный тип B Her 2 негативный/ Luminal type B Her 2 negative	3 (3,37 %)	5 (7,57 %)	p = 0,210
	Люминальный тип B Her 2 позитивный/ Luminal type B Her 2 positive	0(0,00 %)	1 (1,51 %)	p = 0,426
Her 2 позитивный (не люминальный)/ Her 2 positive (not luminal)	0(0,00 %)	4 (6,06 %)	p = 0,031	
Тройной негативный/Triple negative	2 (2,25 %)	11 (16,67 %)	p = 0,016	

Таблица 2/Table 2

Логистический регрессионный анализ для прогнозирования риска местного рецидива

Logistic regression analysis to predict local recurrence

Фактор/ Factor	Коэффициент регрессии (B)/ Regression coefficient (B)	Стандартная ошибка/ Standard error	Критерий значи- мости Вальда/ Wald test	Значимость (P)/ P-value	Exp (B)
Степень злокачественности/Grade	2,20	0,48	2,95	0,086	2,28
Прорастание в дерму/ Invasion into the dermis	1,31	0,13	5,19	0,023	3,33
Ангиолимфатическая инвазия/ Angiolymphatic invasion	27,18	0,59	9,20	0,020	6,02
Молекулярный подтип опухоли/ Molecular subtype	1,06	0,28	14,44	0,000	2,88
Константа/Constant	-3,83	0,598	29,09	0,000	0,04

нальный подтип РМЖ – в 4 (6,06 %) и 0 (0,00 %) случаев соответственно ($p < 0,05$).

На основании выполненного исследования был проведен логистический регрессионный анализ данных факторов прогноза с применением следующего регрессионного уравнения (табл. 2):

$$P = e^Y / (1 + e^Y), \quad (1)$$

где P – значение вероятности развития местного рецидива;

e – основание натурального логарифма, приближенно равное 2,72.

При $p \geq 0,5$ определяют высокую вероятность развития местных рецидивов, а при $p < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность развития местных рецидивов.

Показатель экспоненты в регрессионной модели имел следующий вид:

$$Y = (-3,83 + 2,20X_1 + 1,31X_2 + 27,18X_3 + 1,06X_4), \quad (2)$$

где Y – значение уравнения регрессии;

(-3,83) – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X_1 – степень злокачественности первичной опухоли (0 – низкая/умеренная степень, 1 – высокая степень);

X_2 – наличие прорастания опухоли в дерму (0 – отсутствие прорастания, 1 – наличие прорастания);

X_3 – наличие ангиолимфатической инвазии опухоли (0 – отсутствие инвазии, 1 – наличие инвазии);

X_4 – молекулярный подтип опухоли (1 – люминальный А, 2 – люминальный В Her2 негативный, 3 – люминальный В Her2 позитивный, 4 – не люминальный Her2 позитивный, 5 – трипленегативный).

Построенная модель высокоинформативна ($\chi^2 = 43,7$; $p < 0,001$). Чувствительность модели составила 87,1 %, специфичность – 85,7 %, диагностическая точность – 86,4 %.

В результате проведенного исследования показано, что совокупность таких показателей, как Grade 3, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, трипленегативный подтип или подтип с гиперэкспрессией Her2-neu, можно рассматривать как важные прогностические факторы риска развития местного рецидива РМЖ.

Клинический пример № 1. Больная М., 37 лет, диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0; РМЭ слева, ПХТ и ДЛТ (фотонная терапия) на область послеоперационного рубца. Гистологическое заключение: ИПП Grade 2, прорастание в дерму ареолы, наличие ангиолимфатической инвазии, метастазы в 6 из 12 исследованных лимфоузлов. ИГХ: ER – 8 б, PR – 8 б, Her2-neu (2+), Ki67 – 48 %. Люминальный В, Her2 негативный подтип опухоли. Значение уравнения регрессии вычислялось по формуле

$$Y = (-3,83 + 2,20 \times 0 + 1,31 \times 1 + 27,18 \times 1 + 1,06 \times 2) = 26,78.$$

Вероятность развития местного рецидива МЖ составила 99 %. При динамическом наблюдении, через 16 мес после лечения с адъювантной ДЛТ фотонным излучением диагностировано прогрессирование РМЖ в виде множественных рецидивных узлов в области послеоперационного рубца.

Клинический пример № 2. Больная П., 45 лет, диагноз: Рак правой молочной железы T4N3M0; РМЭ справа, ПХТ и адъювантная нейтронная терапия на область послеоперационного рубца. Гистологическое заключение: ИПП Grade 2, прорастание в дерму ареолы, наличие опухолевых эмболов в сосудах, метастазы в 5 из 9 исследованных лимфоузлов. ИГХ: ER – 0 б, PR – 0 б, Her2-neu (2+), Ki67 – 32 %. Трипленегативный подтип опухоли. Предполагаемая вероятность развития местного рецидива РМЖ по формуле (1) составила 99 %. Проведенная адъювантная нейтронная терапия позволила предотвратить возможный рецидив заболевания с учетом наличия факторов неблагоприятного прогноза. При динамическом наблюдении в течение 5 лет после лечения, включающего нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, признаков местного рецидива РМЖ не выявлено.

Обсуждение

Местнораспространенный РМЖ является неблагоприятной формой заболевания. С риском развития местных рецидивов РМЖ при МР РМЖ многие авторы связывают распространенность опухолевого процесса, наличие лимфоваскулярной инвазии и негативного статуса экспрессии рецепторов эстрогенов [4–8], большое влияние на риск местного рецидива опухоли оказывает гистогенетический тип РМЖ [9–11]. Однако ни в одном из перечисленных выше исследований не рассматривался вопрос о создании способа прогнозирования местного рецидива у больных МР РМЖ.

В нашем исследовании проведено изучение частоты местных рецидивов МР РМЖ с учетом неблагоприятных факторов прогноза и вида применяемой адъювантной лучевой терапии. В результате проведенного исследования определены факторы, сопряженные с риском развития местного рецидива в обеих группах и создана прогностическая модель.

Следует отметить, что значимо большая частота местных рецидивов опухоли наблюдалась у больных МР РМЖ после адъювантной ДЛТ (31,8 %) по сравнению с адъювантной нейтронной терапией (5,62 %). Полученные нами данные наглядно свидетельствуют о том, что адъювантная нейтронная терапия у больных местнораспространенным раком молочной железы с неблагоприятными факторами прогноза, позволила существенно уменьшить количество местных рецидивов по сравнению с фотонной терапией.

Заключение

Разработанная в результате проведенного анализа математическая модель позволяет прогнозировать возникновение местных рецидивов в послеоперационном периоде у больных местнораспространенным РМЖ и дифференцированно назначать лучевую терапию различными видами

ионизирующего излучения. Для улучшения безрецидивной выживаемости при МР РМЖ определены следующие показания к проведению адъювантной нейтронной терапии: РМЖ ПНВ-С стадии, прорастание опухоли в дерму, ангиолимфатическая инвазия, Grade 3, трипленегативный подтип опухоли и подтип с гиперэкспрессией Her2-neu.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. XI. Ed. by Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2021; 166: 1545.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow, 2020. 252 p. (in Russian)].
3. *Хайленко В.А., Комов Д.В.* Онкомаммология. М., 2015. 328 с. [*Khaylenko V.A., Komov D.V.* Oncomammology. Moscow, 2015. 328 p. (in Russian)].
4. *Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В.* Тройной негативный рак молочной железы. Современные молекулярно-генетические представления и их клиническое значение. Архив патологии. 2021; 83(2): 4651. [*Vtorushin S.V., Krahmal N.V., Zavyalova M.V.* Triple-negative breast cancer. Modern molecular genetic concepts and their clinical significance. *Arkhiv patologii*. 2021; 83(2): 4651. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20218302146.
5. *Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.* Выбор оптимального объема облучения у больных раком молочной железы с учетом значимых факторов прогноза. Вопросы онкологии. 2015; 61(5): 778–81. [*Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M.* Selection of the optimal volume of irradiation in breast cancer patients in accordance with significant predictors. *Problems in Oncology*. 2015; 61(5): 778–81. (in Russian)].
6. *Zenzola V., Cabezas-Quintario M.A., Arguelles M., Pérez-Fernández E., Izarzugaza Y., Correa A., García-Foncillas J.* Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(11): 1448–54. doi: 10.1007/s12094-018-1877-5.
7. *Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Мусабеева Л.И., Дорошенко А.В.* Способ прогнозирования возникновения местных рецидивов у больных раком молочной железы в послеоперационном периоде. Патент № 2540168 РФ, МПК А61 В 5/00. № 2014105803/14. Заявл. 17.02.2014; Опубл. 10.02.2015, Бюл. № 4. [*Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M., Musabaeva L.I., Doroshenko A.V.* Method for prediction of local postoperative recurrences in patients with breast cancer. The patent of the Russian Federation No. 2540168 RU, Int. Cl. A61 B 5/00. No. 2014105803/14. 10.02.2015, Bull. No. 4. (in Russian)].
8. *Yang P.S., Chen C.M., Liu M.C., Jian J.M., Horng C.F., Liu M.J., Yu B.L., Lee M.Y., Chi C.W.* Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(2): 516–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.016.
9. *Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В.* Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2019; 15(4): 50–7. [*Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V.* General recommendations for the management of breast cancer (St. Gallen Expert Consensus developed at the 16th International Breast Cancer Conference). *Tumors of Female Reproductive System*. 2019; 15(4): 50–7. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-50-57.
10. *Laurberg T., Alsner J., Tramm T., Jensen V., Lyngholm C.D., Christiansen P.M., Overgaard J.* Impact of age, intrinsic subtype and local treatment on long-term local-regional recurrence and breast cancer mortality among low-risk breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2017; 56(1): 59–67. doi: 10.1080/0284186X.2016.1246803.
11. *Abdulkareem H., Pinchinat T., Khan S., Landers A., Christos P., Simmons R., Moo T.A.* The impact of molecular subtype on breast cancer recurrence in young women treated with contemporary adjuvant therapy. *Breast J*. 2018; 24(2): 148–53. doi: 10.1111/tbj.12853.
12. *Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М.* Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы. Радиация и риск. 2014; 23(2): 102–11. [*Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M.* Differentiated approach to the use of adjuvant radiation therapy for patients with operable breast cancer. *Radiation and Risk*. 2014; 23 (2): 102–11. (in Russian)].
13. *Chen Q.X., Wang X.X., Lin P.Y., Zhang J., Li J.J., Song C.G., Shao Z.M.* The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2017; 8(3): 4773–80. doi: 10.18632/oncotarget.13976.
14. *Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Симонов К.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е.* Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. Радиация и риск. 2018; 27(1): 107–14. [*Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lysin V.A., Simonov K.A., Popova N.O., Goldberg V.E.* complex using in patients Late effects of combined modality treatment with adjuvant neutron therapy for locally advanced breast cancer. *Radiation and Risk*. 2018; 27(1): 107–14. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114.

Поступила/Received 09.09.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 21.12.2022

Принята к публикации/Accepted 09.01.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Великая Виктория Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: viktoria.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

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. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Великая Виктория Валерьевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Старцева Жанна Александровна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Бабышкина Наталия Николаевна: статистическая обработка результатов, создание математической модели, интерпретация результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Попова Наталия Олеговна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viktoriya V. Velikaya, MD, PhD, Researcher of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Nataliya N. Babyshkina, MD, DSc, Senior Researcher of the Department of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Viktoriya V. Velikaya: study conception and design, statistical data analysis, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Zhanna A. Startseva: study conception and design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Nataliya N. Babyshkina: statistical data analysis, creation of a mathematical model, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Viktor E. Goldberg: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Natalia O. Popova: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-101-108

УДК: 616.329-006.6-08

Для цитирования: Чичеватов Д.А., Селиверстова О.М., Дмитриев С.П. Лечение рака шейного отдела пищевода: систематический обзор и мета-анализ. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 101–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-101-108

For citation: Chichevatov D.A., Seliverstova O.M., Dmitriev S.P. Treatment of cervical esophageal carcinoma: systematic review and meta-analysis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 101–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-101-108

TREATMENT OF CERVICAL ESOPHAGEAL CARCINOMA: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

D.A. Chichevatov, O.M. Seliverstova, S.P. Dmitriev

Penza State University, Penza, Russia

40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia. E-mail: chichevatov69@mail.ru

Abstract

Objectives. Up to date managing a cervical esophageal carcinoma (CEC) has remained a controversial challenge. The choice of treatment is still uncertain. In the present review we attempted to assess eligibility of surgery in treatment of CEC. **Material and Methods.** We have enquired particular publication databases and the enquiries yielded 24 contributions matching study selection criteria such as (1) original articles published from 2000 to 2022, (2) primary tumor localization in the cervical esophagus, (3) squamous cell carcinoma, (4) available characteristics of studied groups (age, sex, T, N, M, stage), (5) detailed description of curative procedures (radiation therapy, chemotherapy, surgery), (6) information about overall survival. These publications represented two arms of 14 surgical and 17 non-surgical subgroups to analyze. Individual patient data and parameter estimates have been renewed on the basis of original Kaplan–Meier curves plotted. **Results.** The analysis revealed a highly heterogeneous ($I^2=83.76$ %; 95 % CI, 71.40–92.16) random effects model. Including a surgical option into treatment of CEC did not affect 3-year overall survival ($p=0.665$); 46.4 % (95 % CI, 37.4–55.6) vs 43.7 % (95 % CI, 35.3–51.6), respectively. Possibilities of surgical and non-surgical modalities employment were discussed. **Conclusion.** In treatment of CEC CRT and surgery are non-inferior to each other. These modalities are evenly associated with posterior side effects and complications, which adversely affect functional outcomes and survival. The choice of a treatment mode may depend on tumor response to induction therapy. The latter demands further investigations.

Key words: cervical esophageal carcinoma, chemoradiation therapy, surgery.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Д.А. Чичеватов, О.М. Селиверстова, С.П. Дмитриев

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40. E-mail: chichevatov69@mail.ru

Аннотация

Лечение рака шейного отдела пищевода (РШП) до настоящего времени является предметом дискуссии. Выбор метода лечения все еще остается неопределенным. **Цель исследования** – оценить целесообразность хирургического вмешательства при лечении РШП. **Материал и методы.** Произведен поиск оригинальных исследований в базах данных. В настоящий обзор включено 24 статьи, соответствующие критериям включения для анализа, таким как (1) оригинальные исследования, опубликованные с 2000 по 2022 г., (2) первичная локализация опухоли в шейном отделе пищевода, (3) плоскоклеточный рак, (4) наличие клинической характеристики исследуемых групп (возраст, пол, T, N, M, клиническая стадия),

(5) подробное описание применяемых методов лечения (лучевая терапия, химиотерапия, хирургические операции), (6) наличие информации об общей выживаемости. Эти публикации включали две группы из 14 хирургических и 17 нехирургических подгрупп. Персональные данные пациентов и оценка параметров были восстановлены на основании первичных графиков кривых Каплана–Мейера. **Результаты.** Анализ выявил выраженную гетерогенность ($I^2=83,76\%$; 95% ДИ, 71,40–92,16) «random effects» модели. Использование хирургического метода в лечении РШП не повлияло на 3-летнюю общую выживаемость ($p=0.665$); 46.4% (95% ДИ 37,4–55,6) против $43,7\%$ (95% ДИ 35,3–51,6) соответственно. Были обсуждены возможности применения хирургических и нехирургических методов лечения. **Заключение.** В лечении РШП химиолучевая терапия и радикальные операции взаимно неинferиорны. Эти методы лечения в равной степени сопряжены с развитием нежелательных эффектов и осложнений, что может ухудшать функциональный результат и показатели выживаемости. Выбор метода лечения может зависеть от степени ответа на индукционную терапию. Последний аспект требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак шейного отдела пищевода, химиолучевая терапия, хирургия.

Introduction

Up to date managing a cervical esophageal carcinoma (CEC) has remained a controversial challenge. Firstly, the choice of treatment is still uncertain. Low incidence of esophageal carcinoma (5.33 per 100,000 in the Russian Federation) [1] and infrequent damaging of its cervical part (approximately 5 % of all cases) [2] prevent from recruiting plentiful groups of patients and pursuing well-designed prospective trials. The latter are usually rare and retrospective [2–4].

As technologies of radiation therapy and chemotherapy have been improved, concurrent chemoradiation (CRT) represents the current tendency in treatment of CEC, which was assumed in some worldwide clinical guidelines [5, 6]. Due to the tumor localization and technical complexity, surgery is not strongly discommended to be a principal curative option. Nevertheless, it is employed in some clinics and is of interest currently [7].

In the present review we attempted to assess eligibility of surgery in treatment of CEC.

Material and Methods

The search strategy was conducted using the MEDLINE (www.pubmed.com), EMBASE (www.embase.com), Cochrane Central Register of Controlled Trials (www.cochranelibrary.com) databases with the following search terms: (proximal esophageal cancer) OR (upper esophageal cancer) OR (carcinoma of the cervical esophagus). Total 643 sources were found. Reviews, monographs, textbooks, case reports, and non-English-written or non-full-text publications were rejected. Study selection criteria were (1) original articles published from 2000 to 2022, (2) primary tumor localization in the cervical esophagus with possible tumor extension to a hypopharynx or into thoracic inlet, (3) squamous cell carcinoma, (4) available characteristics of studied groups (age, sex, T, N, M, stage), (5) detailed description of curative procedures (radiation therapy, chemotherapy, surgery), (6) information about overall survival. Finally, on the basis of these criteria 24 original contributions were extracted for analysis by two investigators. As a rule, information about group characteristics or overall survival was incomplete, which required its recalculation or data restoration.

Comparison of surgical and non-surgical groups was presented in only several publications, that is why we could not estimate an «effect size» (ES) as a classical «hazard ratio». Thereafter, in the framework of meta-analysis main parameter estimates were a median of overall survival and its confidence interval (CI) (median, 95 % CI), and 1-, 3-, 5-year overall survival (OS) with its standard error (SE) ($OS \pm SE$). Accessible and determined subgroups of patients presented in original articles were analyzed. In 24 selected publications we identified 31 studied subgroups with known characteristics and OS. Unfortunately, in the absolute majority of studies information about OS was reduced or incomplete (without announced SE or/and CI). Thereby we were encouraged to restore individual patient data (IPD) on the basis of Kaplan-Meier curves plotted in all articles for all 31 subgroups.

At the first stage original Kaplan-Meier curves saved as PDF files were redrawn and processed precisely using Adobe Photoshop CS6 v 13.1.2x64. These images were digitized using OriginPro 2022 v.9.9.0.225 (SR1). Then for the purpose of IPD restoration renewed Kaplan-Meier graph coordinates were exported into special IPDfromKM software written in programming language R [8]. The target parameters (medians, CI, OS, SE) were estimated employing the same software. Then all subgroup characteristics and restored survival parameter estimates were put into an intermediate Excel file, formatted, and exported into a statistical program package. Accuracy of IPD reconstruction was checked by intrinsic IPDfromKM tests including the Kolmogorov-Smirnov one. With a probability more than $p=0.97$ all restored data coincided with their original counterparts. Differences between reported original and estimated values did not exceed tenths. Characteristics of 31 subgroups from 24 selected publications are shown in Table 1.

Not all studies were dedicated to limited cervical localization of the tumor. Many authors included cancer extension either in a hypopharynx or in an upper thoracic esophagus or both. All subgroups were divided into surgical and non-surgical arms. According to original information, particular types of treatment and their proportions in the subgroups were registered. Sex composition was recalculated as a females/males

Table 1/Таблица 1

Characteristics of 31 studied subgroups from 24 original publications
Характеристики 31 группы исследования из 24 оригинальных публикаций

Parameter (data format)/Показатель (формат данных)	Values/Значения
Tumor Localization (PEJ/C/M)/ Локализация опухоли (ШФ/Ш/См)	1/14/16
Mode of Treatment (CRT/SurgCRT/SurgRT/SurgCT)/ Вариант лечения (ХЛТ/ХирХЛТ/ХирЛТ/ХирХТ)	17/9/4/1
Subgroup (surgical/non-surgical)/Группа (хирургическая/нехирургическая)	14/17
Proportion of RT in any treatment mode given/ Доля ЛТ при любом варианте лечения (Q25-med-Q75)	0.00 – 0.00 – 0.15
Proportion of CRT in any treatment mode given/ Доля ХЛТ при любом варианте лечения (Q25-med-Q75)	0.14 – 0.87 – 1.0
Number of patients in subgroups (total, min, max, median)/ Количество пациентов в группах (всего, мин., макс., медиана)	1996, 11, 209, 56
Average Age/Средний возраст (min – max; mean ± SD)	54 – 68; 61.20 ± 3.41
Sex (females/males)/ Пол (женщины/мужчины) (min – max; mean ± SD)	0.00 – 0.91; 0.33 ± 0.22
Average Stage in a Subgroup/ Средняя клиническая стадия в группе (min – max; mean ± SD)	1.68 – 3.74; 2.66 ± 0.42

Note: PEJ – pharyngo-esophageal junction; C – pure cervical; M – mixed; CRT – chemoradiation therapy; SurgCRT – combination of surgery and CRT; SurgRT – combination of surgery and radiation therapy; SurgCT – combination of surgery and chemotherapy. Subsequence of CRT and surgery (prior or posterior) was not of regard.

Примечание: ШФ – шейная локализация с переходом на гипофаринкс; Ш – только шейная; См – смешанная; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХирХЛТ – сочетание хирургического лечения с ХЛТ; ХирЛТ – сочетание хирургического лечения с лучевой терапией; ХирХТ – сочетание хирургического лечения с химиотерапией. Последовательность ХЛТ и хирургического лечения (до или после) не учитывалась.

ratio per subgroup. Categories T, N, M were not represented carefully in all studies; hence, we delivered a calculated average clinical stage per subgroup as this information was accessible.

Descriptive statistics, contingency tables, methods of classical and Bayesian meta-analysis were implemented in JASP (Version 0.16.4) statistical software used.

Results

In total, 31 subgroups comprised 1,996 patients. In 5 studies the survival median was not achieved, that is why the average median was estimated among 26 of 31 subgroups of patients (Table 2). For this purpose Bayesian meta-analysis was employed as its computations maintain restored CIs for medians, whereas median SEs were not recalculated using original data. A treatment effect size itself did not matter because all medians were evidently expected to be higher than zero. In view of subgroup and treatment diversity, a «random effects» statistical model was considered to be the only possible a priori. Calculated posterior probability of the «random effects» model with non-zero ES was $p(H1_{\text{random}})=1.0$. Average OS medians for different models and between-group variance are presented in Table 3.

One-year OS estimates are shown in Figure 1. The model was highly heterogeneous ($I^2=89.63\%$; 95 % CI, 82.71–94.44). The average 1-year OS was 76.2 % (95 % CI, 71.3–81.1). Predictors of OS were of undoubted interest. (1) The proportion of patients who received radiation therapy (RT), (2) the propor-

tion of patients who received CRT, (3) the average age, (4) the females/males ratio, (5) the average stage of tumors were regarded as potential covariates (interval variables). (1) The mode of treatment (CRT, surgery + CRT, surgery + RT, surgery + chemotherapy), (2) the type of treatment (including surgery, excluding surgery), (3) tumor localization (pharyngo-esophageal junction, cervical, mixed) were included as factors (nominal variables). Results of meta-regression are presented in Table 4. Only the average stage and tumor localization with extension to hypopharynx affected 1-year survival significantly.

Estimates of 3-year OS are shown in Figure 2. This model was heterogeneous too ($I^2=83.76\%$; 95 % CI, 71.40–92.16). Mean 3-year OS was 45.2 % (95 % CI, 39.4–51.0). None of potential predictors mentioned above ($p>0.08$) including the average tumor stage ($p=0.067$) influenced 3-year OS. Five-year OS was estimated among 27 of 31 subgroups only because there was no information about it in 4 publications (Figure 3). Mean 5-year OS was 36.7 % (95 % CI, 31.3–42.4). Analogously the model was highly heterogeneous ($I^2=79.97\%$; 95 % CI, 62.49–91.60) and predictors of OS were not included ($p>0.09$) either.

All 31 Kaplan-Meier curves of OS were fitted by complements of several theoretical cumulative distribution functions. In 15 publications the log-logistic function exhibited the best approximation, in 14 ones the log-normal fitting was excellent, and only in 2 subgroups the Weibull fitting function was predominant. Subsequent calculation of respective hazard risk functions demonstrated either the initially high and

Table 2/Таблица 2

**Medians of Overall Survival per Subgroup
Медианы общей выживаемости в группах**

Author (arm)/ Автор (вид лечения)	Observed/ Наблюдаемые	Estimated/Рассчитанные		
		Mean/ Среднее ^a	Lower/ Нижняя ^a	Upper/ Верхняя ^a
Du X.X. et al., (2019) (CRT)	44.960	37.443	25.146	50.783
Li C.C. et al., (2021) (CRT)	21.330	22.211	13.203	30.960
Sakanaka K. et al., (2018) (CRT)	60.110	31.191	12.411	52.689
Li X. et al., (2021) (PEJ, CRT)	38.800	31.105	15.374	48.179
Li H.X. et al., (2018) (CRT)	36.000	33.398	23.860	43.354
Chen P. et al., (2020) (Surgery + CRT)	59.452	45.550	31.270	60.717
Chen N.B. et al., (2020) (3D-CRT)	35.860	27.417	8.674	46.654
Chen N.B. et al., (2020) (IMRT CRT)	43.270	28.352	10.111	47.467
Valmasoni M. et al., (2018) (CR, Surgery + CRT)	20.870	23.495	8.301	38.283
Valmasoni M. et al., (2018) (CR, CRT)	45.850	37.805	24.742	51.227
Valmasoni M. et al., (2018) (PR, SD, PD, Surgery + CRT)	20.310	21.177	13.907	28.257
Valmasoni M. et al., (2018) (PR, SD, PD, CRT)	9.966	11.862	5.123	18.357
Cao C.N. et al., (2014) (Surgery + RT)	26.449	26.305	14.112	38.453
Huang S. et al., (2008) (CRT)	12.000	12.860	7.990	17.535
Gkika E. et al., (2014) (CRT)	17.970	18.740	12.510	24.846
Herrmann E. et al., (2017) (CRT)	40.640	27.770	8.350	48.500
Zhao L. et al., (2017) (CRT)	41.360	35.692	23.602	48.738
Daiko H. et al., (2007) (Surgery + RT)	21.730	23.223	11.696	35.048
Sun F. et al., (2014) (Gastric Transpos., Surgery + RT)	46.300	27.259	7.670	48.630
Triboulet J.P. et al., (2001) (Surgery + CRT)	16.780	17.298	12.855	21.864
Zhang P. et al., (2015) (CRT)	27.290	27.129	20.490	33.781
Tong D.K. et al., (2011) (Surgery + CRT)	19.580	20.719	12.497	28.966
Tong D.K. et al., (2011) (CRT)	24.940	25.087	15.736	34.395
Makino T. et al., (2016) (LNP, Surgery + CRT)	15.570	16.951	9.883	23.864
Wang W. et al., (2020) (Surgery + Chem)	31.830	28.764	14.739	43.354
Yamada K. et al., (2006) (CRT)	13.130	23.806	4.087	43.220

Note: ^a – posterior mean and 95 % credible interval estimates from the random effects model; CRT – chemoradiation therapy; PEJ – pharyngo-esophageal junction; CR, PR, SD, PD – complete response, partial response, stable disease, progressive disease respectively; LNP – larynx non-preserving.

Примечание: ^a – апостериорные средние и 95 % доверительный интервал рассчитаны исходя из random effects модели; CRT – химиолучевая терапия; PEJ – глоточно-пищеводное соединение; CR, PR, SD, PD – полный ответ, частичный ответ, стабилизация опухоли, прогрессирование опухоли соответственно; LNP – без сохранения гортани.

Table 3/Таблица 3

**Posterior Estimates (Medians) per Model
Апостериорные оценки медиан для различных моделей**

Model/Модель	Mean/Среднее	SD	95 % Confidence Interval/ Доверительный интервал		BF ₁₀	
			Lower/Нижняя	Upper/Верхняя		
Fixed effects	μ	20.250	0.985	18.326	22.160	1.115×10 ⁺⁸⁹
Random effects	μ	25.991	2.799	20.693	31.719	1.870×10 ⁺⁷
	τ	10.302	2.354	6.387	15.447	6.410×10 ⁺⁶
Averaged/Усредненная	μ	22.948	3.516	18.558	30.581	1.870×10 ⁺⁷
	τ					6.410×10 ⁺⁶

sharply decreased risk (Weibull fitting) or (in the majority of cases) an accelerated failure time model with the increasing risk within the initial surveillance period (Q25=6.33 mo, Q50=11.0 mo, Q75=16.2 mo) followed by the decreasing risk.

Discussion

We believe the present analysis supports uncertainty of the CEC treatment approach. Including the surgical option exhibits its non-inferiority in comparison with CRT alone. In none of non-surgical subgroups analyzed radiation therapy was employed

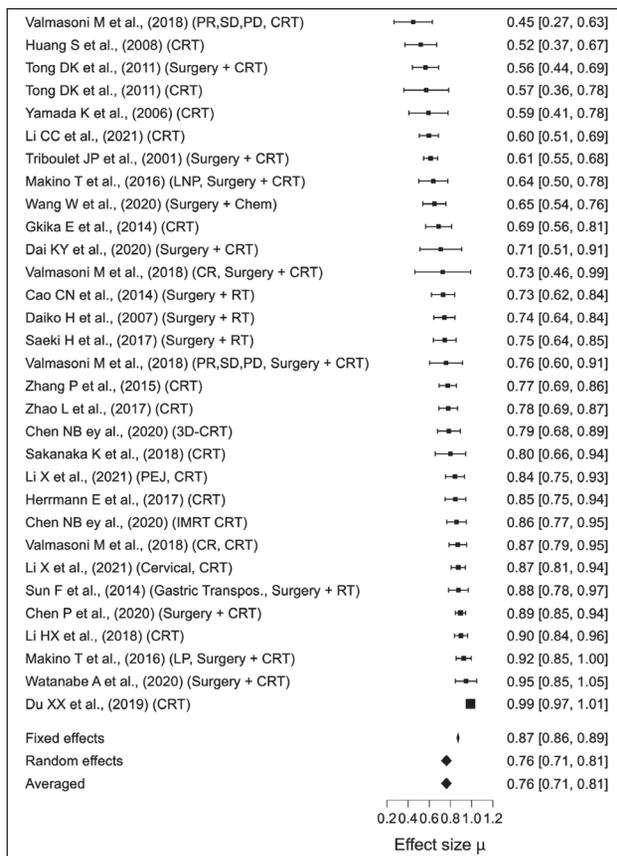


Fig. 1. Forest plot of 1-year overall survival. ($I^2=89.63\%$; 95% CI, 82.71–94.44)

Рис. 1. Forest plot 1-летней общей выживаемости. ($I^2=89,63\%$; 95% CI, 82,71–94,44)

as a single modality. Concurrent CRT for CEC using linear accelerators became a treatment of choice [3, 9–13]. On the other hand, all surgical patients received RT, or chemotherapy, or CRT predominantly as a preoperative procedure [9, 14–16]. Curative modalities assessed in the present meta-analysis comprising more than 1,900 patients were not revealed as significant predictors exerting influence on OS. The significant average stage is trivial and should not be discussed. Significant association of 1-year OS with a tumor site, which was demonstrated, coincides with the assumed statement that hypopharyngeal and esophageal tumors represent different entities distinguished in their behavior, aggressiveness, and treatment approaches [17, 18]. Hence, an implicit tumor station in borderline esophageal areas may influence statistical inference.

Heterogeneity was anticipated to be high. A lot of factors affecting OS could not be regarded objectively because of a limited number of subgroups and different study designs as well. In original publications such points as diverse as preoperative or postoperative RT, total doses of irradiation, variable chemotherapeutical regimes and their combinations, and different tumors (resectable or non-resectable) are discussed. Certainly, all these factors could impact OS. As per low incidence of the carcinoma discussed such precise stratification

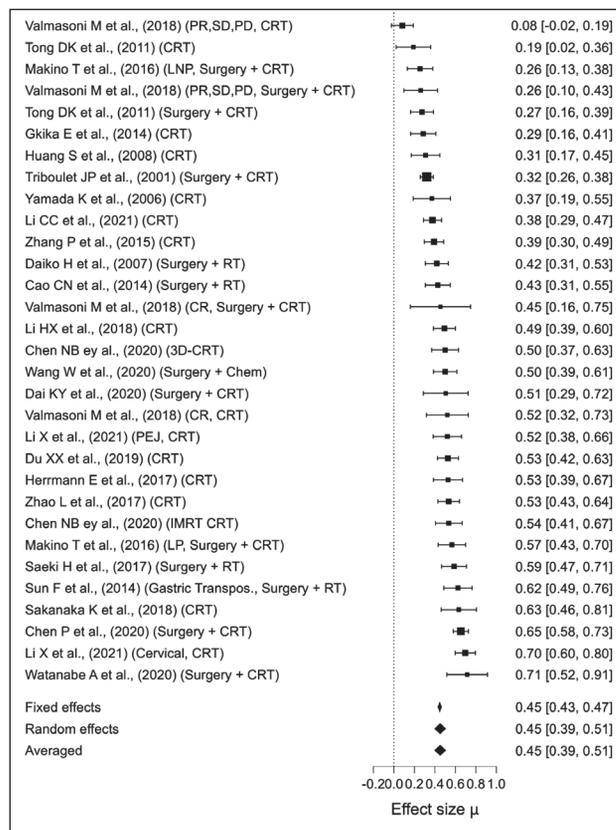


Fig. 2. Forest plot of 3-year overall survival. ($I^2=83.76\%$; 95% CI, 71.40–92.16)

Рис. 2. Forest plot 3-летней общей выживаемости. ($I^2=83,76\%$; 95% CI, 71,40–92,16)

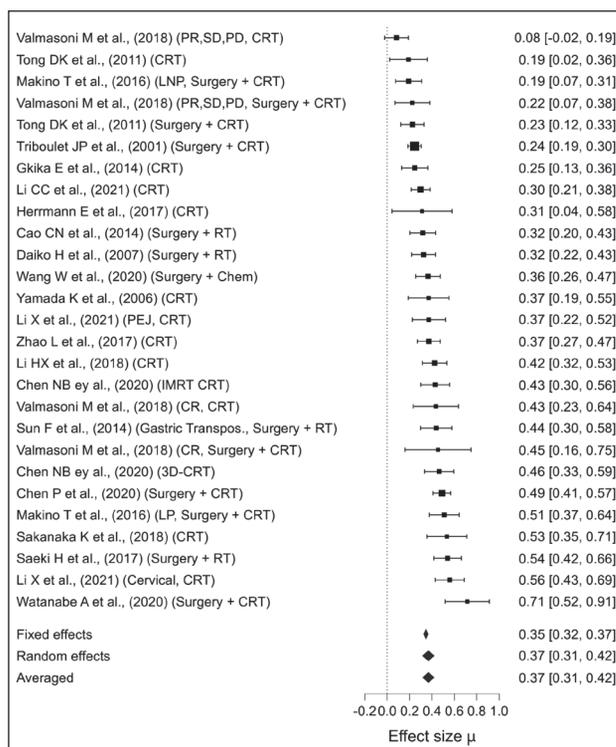


Fig. 3. Forest plot of 5-year overall survival. ($I^2=79.97\%$; 95% CI, 62.49–91.60)

Рис. 3. Forest plot 5-летней общей выживаемости. ($I^2=79,97\%$; 95% CI, 62,49–91,60)

Predictors of 1-year Overall Survival
Предикторы 1-летней общей выживаемости

Variables/Переменные	Coefficients/Коэффициенты			
	Estimate/Оценка	SE	z	p
Intercept/Интервал	1.410	0.547	2.579	0.010
Proportion of RT/Доля ЛТ	0.070	0.163	0.429	0.668
Proportion of CRT/Доля ХЛТ	0.205	0.148	1.384	0.166
Average Age/Средний возраст	-4.202×10 ⁻⁴	0.008	-0.051	0.959
Female/Male Женщины/Мужчины	0.113	0.136	0.830	0.407
Average Stage/Средняя стадия	-0.294	0.105	-2.809	0.005
Treatment (Surgery + CRT)/Лечение (хирургия + ХЛТ)	0.008	0.084	0.090	0.929
Treatment (Surgery + Chemotherapy)/ Лечение (хирургия + химиотерапия)	-0.222	0.177	-1.255	0.210
Treatment (Surgery + RT)/Лечение (хирургия + ЛТ)	0.091	0.125	0.728	0.466
Localization (Mixed)/Локализация (смешанная)	-0.089	0.054	-1.644	0.100
Localization (PEJ)/Локализация (PEJ)	0.357	0.171	2.085	0.037

Note: Wald test; RT – radiation therapy; CRT – chemoradiation therapy; PEJ – pharyngo-esophageal junction.

Примечание: использовался Wald-тест; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; PEJ – глоточно-пищеводное соединение.

was believed to be extremely restricted. Nevertheless, the main point of what role surgery plays in treatment of CEC is quite evident. Even in the framework of univariate analysis, including the surgical component (944 of 1,996 patients) did not result in alteration of 3-year OS ($p=0.665$); 46.4 % (95 % CI, 37.4–55.6) vs 43.7 % (95 % CI, 35.3–51.6).

The surgical option in treatment of CEC may be discussed in terms of its competitive advantage over CRT. Surgery provides R0 radical tumor excision. Pathologist's examination of the removed specimen improves tumor staging and assessment of pathomorphism. Lymph node dissection increases local and regional tumor control. However, surgery for CEC has its particularities. According to anatomical complexity and loco-regional extension the tumor frequently becomes non-resectable or requires resection of adjacent organs. R0-procedure achieved by extended laryngo-pharyngo-esophagectomies may have a disabling outcome [14, 17, 19]. Gastro-intestinal integrity restoration requires complex esophagoplasty or/and pharyngoplasty [2, 14, 17, 20], including visceral grafts transposition and autotransplantation [2, 14, 17, 19, 21]. R0 resection may fail [10, 17, 19] whilst R1 procedure should not be regarded as lacking oncology essence [10, 17]. Surgery for CEC may be accompanied by postoperative complications. Anastomotic leakage, transplant necrosis, pleural effusion, pneumonia, and chylothorax are the most life-threatening. Complications may appear in 29.1–44.7 %, mortality may reach 8.1 % [17, 19–21]. All these factors eventuate in some considerable sequels. Firstly, patients frequently reject disabling surgery. Secondly, because of their complexity such surgery cannot be feasibly reproduced and remains a prerogative of

special high-volume centers. Thirdly, non-inferior OS and organ-preserving character make CRT a more rational modality. However, there are contributions which exhibit excellent immediate, functional, and long-term outcomes [2].

It should be noted that RT for CEC is commonly used in a concurrent regime as well as in combination with two-component chemotherapy, which increases aggressiveness of the mode and induces complications or adverse effects onset. Majority of authors point out either early (up to 90 days) or late side effects. Hematological and non-hematological toxicity of different grades, esophagitis, dysphagia, skin reaction, laryngeal edema, pneumonia, hypothyroidism, and brachial plexus injury are usually reported among others [13, 22–24]. In some cases respiratory-digestive fistulas, esophageal strictures, and life-threatening bleeding appear [12]. Such complications require urgent tracheotomies, bougienage, esophageal stenting, and gastrostomies [11, 12, 25, 26]. In the late period (median 33.5 mo) there may be cardio-vascular complications such as arrhythmias, ischemic cardiac disease, whereas their cumulative risk within 5 years may reach 17.5 % [22]. The rate of CRT complications may reach 36.9 % resulting in 2.2 % of mortality [9]. Some authors announced mortality of higher rate 4.3 % [13]. What is more important, some authors, specifically, Valmasoni et al., (2018) declared that 29 of 92 patients (31.5 %) had undergone salvage surgery for partially or non-responded tumors.

Thereafter, we can hardly consider concurrent CRT to be a safe alternative to surgery. This modality is not less aggressive; it has its own set of side effects and complications, including lethal ones. In the light of this, functional outcomes may be unsatisfactory.

We suppose development of early and late surgical and post-CRT complications contribute to hazard risk function acceleration within the first year of surveillance. Some authors reckon as well that treatment complications adversely affect OS [17].

We believe surgery and CRT should not be thought as competitive modes, and their reasonable successive combination may be a rational approach. There are 14 subgroups of surgical patients in the present review, and in all cases surgery was coupled with RT or/and CRT. On the other hand, many authors agree that tumor response to CRT is a predictor of OS [9, 11, 13]. Valmasoni et al. (2018) demonstrated that surgery deteriorates long-term results if it was performed after complete tumor response. To the contrary, if surgery is undertaken for partially or non-responding tumors (PR, SD, PD) it has substantial advantages. Gkika et al. (2014) reached a similar inference. Their patients who completely responded to CRT had significantly better ($p < 0,001$) 3-year OS, moreover none of them required salvage surgery. Hence, a choice of treatment mode based on the tumor response to induction therapy may be a rational. In this regard, the contribution of

Nakata et al. (2017) referring to chemoselection of patients with CEC may be of interest [30]. Those patients who responded to induction chemotherapy become candidates for CRT. In non-responders surgery is expected to be a more perspective modality in terms of OS. Such an approach is believed to require further investigation. Firstly, similar studies dedicated to chemoselection for CEC are not numerous. Secondly, for patients with other tumors localization who responded to neoadjuvant chemotherapy it is surgery that is really promising. Thirdly, salvage surgery may become more warranted as it either could prolong a patient's life in the case of tumor recurrence or remains a non-competitive option in terms of disability.

Conclusion

In treatment of CEC CRT and surgery are followed by comparable overall survival. These modalities are evenly associated with posterior side effects and complications, which adversely affect functional outcomes and survival. The choice of a treatment mode may depend on tumor response to induction therapy. The latter demands further investigations.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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)].
2. Watanabe A., Taniguchi M., Kimura Y., Kikkawa T., Hosokawa M. Larynx-preserving hybrid surgery with endoscopic laryngopharyngeal surgery and open surgery for cervical esophageal cancer invading pharynx. *Dis Esophagus*. 2020; 33(12): 1–9. doi: 10.1093/dote/doaa020.
3. Li C.C., Chen C.Y., Chou Y.H., Huang C.J., Ku H.Y., Chien C.R. Optimal radiotherapy dose in cervical esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive concurrent chemoradiotherapy: A population based study. *Thorac Cancer*. 2021; 12(14): 2065–71. doi: 10.1111/1759-7714.14009.
4. Chen D., Zha X., Ye D., Kang M., Zhu L., Yang M., Chen Y., Zhu K., Xia W., Wang Z., Wang Y. Patterns of care and prognostic evaluation for stage I-III upper esophageal squamous cell carcinoma: a population-based study. *Ann Transl Med*. 2022; 10(22): 1222. doi: 10.21037/atm-22-4577.
5. NCCN. Clinical Practice Guidelines [Internet]. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 5.2022 [cited 01.03.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
6. Рак пищевода и кардии. Клинические рекомендации. [Internet]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf [cited 01.03.2023]. (in Russian)].
7. Chen P., Zhao X., Zhou F., Song X., Hu S., Jin Y., Wang X., Han X., Fan Z., Wang R., Li B., Han W., Wang P., Li J., Wan L., Zhang L., Bao Q., Chang F., Qin Y., Chang Z., Ku J., Yang H., Yuan L., Ren J., Li X., Wang L. Characterization of 500 Chinese patients with cervical esophageal cancer by clinicopathological and treatment outcomes. *Cancer Biol Med*. 2020; 17(1): 219–26. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0268.
8. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12874-021-01308-8.
9. Valmasoni M., Pierobon E.S., Zanchettin G., Briscolini D., Molletta L., Ruol A., Salvador R., Merigliano S. Cervical Esophageal Cancer Treatment Strategies: A Cohort Study Appraising the Debated Role of Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(9): 2747–55. doi: 10.1245/s10434-018-6648-6.
10. Tong D.K., Law S., Kwong D.L., Wei W.I., Ng R.W., Wong K.H. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg*. 2011; 35(3): 600–7. doi: 10.1007/s00268-010-0876-7.
11. Gkika E., Gauler T., Eberhardt W., Stahl M., Stuschke M., Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus*. 2014; 27(7): 678–84. doi: 10.1111/dote.12146.
12. Chen N.B., Qiu B., Zhang J., Qiang M.Y., Zhu Y.J., Wang B., Guo J.Y., Cai L.Z., Huang S.M., Liu M.Z., Li Q., Hu Y.H., Li Q.W., Liu H. Intensity-Modulated Radiotherapy versus Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Definitive Chemoradiotherapy for Cervical Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Comparison of Survival Outcomes and Toxicities. *Cancer Res Treat*. 2020; 52(1): 31–40. doi: 10.4143/crt.2018.624.
13. Li H.X., Liu J., Cheng Y., Liu M.N., Fang W.T., Lv C.X. Concurrent chemoradiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: treatment results from a prospective observational study. *Dis Esophagus*. 2018; 31(5): 1–6. doi: 10.1093/dote/dox144.
14. Makino T., Yamasaki M., Miyazaki Y., Takahashi T., Kurokawa Y., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y. Short- and Long-Term Outcomes of Larynx-Preserving Surgery for Cervical Esophageal Cancer: Analysis of 100 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(s5): 858–65. doi: 10.1245/s10434-016-5511-x.
15. Cao C.N., Luo J.W., Gao L., Xu G.Z., Yi J.L., Huang X.D., Li S.Y., Xiao J.P., Liu S.Y., Xu Z.G., Tang P.Z. Primary radiotherapy compared with primary surgery in cervical esophageal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(10): 918–26. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2013.
16. Saeki H., Tsutsumi S., Yukaya T., Tajiri H., Tsutsumi R., Nishimura S., Nakaji Y., Kudou K., Akiyama S., Kasagi Y., Nakashima Y., Sugiyama M., Sonoda H., Ohgaki K., Oki E., Yasumatsu R., Nakashima T., Morita M., Maehara Y. Clinicopathological Features of Cervical Esophageal Cancer: Retrospective Analysis of 63 Consecutive Patients Who Underwent Surgical Resection. *Ann Surg*. 2017; 265(1): 130–6. doi: 10.1097/SLA.0000000000001599.
17. Triboulet J.P., Mariette C., Chevalier D., Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg*. 2001; 136(10): 1164–70. doi: 10.1001/archsurg.136.10.1164.
18. Li X., Ai D., Chen Y., Liu Q., Deng J., Zhu H., Wang Y., Wan Y., Xie Y., Chen Y., Chen W., Fan J., Wang X., Lu X., Ying H., He X., Hu C., Zhao K. Cancer of Pharyngo-esophageal Junction: A Different Subtype From Hypopharyngeal and Cervical Esophageal Cancer? *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.710245.
19. Daiko H., Hayashi R., Saikawa M., Sakuraba M., Yamazaki M., Miyazaki M., Ugumori T., Asai M., Oyama W., Ebihara S. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. *J Surg Oncol*. 2007; 96(2): 166–72. doi: 10.1002/jso.20795.
20. Wang W.P., Ma J., Lu Q., Han Y., Li X.F., Jiang T., Zhao J.B. Larynx-preserving limited resection with total thoracic esophagectomy and gastric pull-up reconstruction: A promising treatment for selected cervical esophageal squamous cell carcinoma. *Turk J Gastroenterol*. 2020; 31(12): 948–54. doi: 10.5152/tjg.2020.19757.
21. Sun F., Li X., Lei D., Jin T., Liu D., Zhao H., Yang Q., Li G., Pan X. Surgical management of cervical esophageal carcinoma with larynx preservation and reconstruction. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(9): 2771–8.
22. Sakanaka K., Ishida Y., Fujii K., Itasaka S., Miyamoto S., Horimatsu T., Muto M., Mizowaki T. Long-term outcome of definitive radio-

therapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1): 7. doi: 10.1186/s13014-018-0957-6.

23. Du X.X., Yu R., Wang Z.F., Du D.C., Liu Q.Y., Wang R.M., Kang S.R., Yang H. Outcomes and prognostic factors for patients with cervical esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemoradiotherapy. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019; 19(2): 186–94. doi: 10.17305/bjbm.2019.3873.

24. Yamada K., Murakami M., Okamoto Y., Okuno Y., Nakajima T., Kusumi F., Takakuwa H., Matsusue S. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus. *Acta Oncol.* 2006; 45(8): 1120–5. doi: 10.1080/02841860600609768.

25. Huang S.H., Lockwood G., Brierley J., Cummings B., Kim J., Wong R., Bayley A., Ringash J. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3): 735–40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.022.

26. Dai K.Y., Yu Y.C., Leu Y.S., Chi C.W., Chan M.L., Tsai C.H., Lin H.C., Huang W.C., Chen Y.J. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Larynx-Preserving Surgery for Cervical Esophageal Cancer. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 387. doi: 10.3390/jcm9020387.

27. Zhang P., Xi M., Zhao L., Qiu B., Liu H., Hu Y.H., Liu M.Z. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015; 116(2): 257–61. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.011.

28. Zhao L., Zhou Y., Mu Y., Chai G., Xiao F., Tan L., Lin S.H., Shi M. Patterns of failure and clinical outcomes of definitive radiotherapy for cervical esophageal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(13): 21852–60. doi: 10.18632/oncotarget.15665.

29. Herrmann E., Mertineit N., De Bari B., Hoeng L., Caparotti F., Leiser D., Jumeau R., Cihoric N., Jensen A.D., Aebbersold D.M., Ozsahin M. Outcome of proximal esophageal cancer after definitive combined chemoradiation: a Swiss multicenter retrospective study. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 97. doi: 10.1186/s13014-017-0834-8.

30. Nakata Y., Hanai N., Nishikawa D., Suzuki H., Koide Y., Fukuda Y., Nomura M., Kodaira T., Shimizu T., Hasegawa Y. Comparison between chemoselection and definitive radiotherapy in patients with cervical esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22(6): 1034–41. doi: 10.1007/s10147-017-1149-3.

Поступила/Received 23.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 16.05.2023

Принята к публикации/Accepted 05.06.2023

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.

Olga M. Seliverstova, MD, Resident, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

Sergei P. Dmitriev, MD, Assistant, Penza State University, Department of Surgery, (Penza, Russia). Researcher ID (WOS): HOH-1143-2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry A. Chichevatov: the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, 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

Sergei P. Dmitriev: drafting the article and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

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, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Селверстова Ольга Михайловна, ординатор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 1774-8817.

Дмитриев Сергей Павлович, ассистент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). Researcher ID (WOS): HOH-1143-2023.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чичеватов Дмитрий Андреевич: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, анализ и интерпретация данной работы, окончательное редактирование и утверждение работы.

Селверстова Ольга Михайловна: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, анализ и интерпретация данных.

Дмитриев Сергей Павлович: написание статьи и ее критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: *Измайлов А.А., Рахимов Р.Р., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Гилязова И.Р., Забелин В.М., Измайлов А.А.* Резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета в лечении метастатического рака почки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 109–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-109-117

For citation: *Izmailov A.A., Rakhimov R.R., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V., Gilyazova I.R., Zabelin V.M., Izmailov A.A.* Resistance to immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic renal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 109–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-109-117

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

А.А. Измайлов¹, Р.Р. Рахимов¹, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, И.Р. Гилязова^{2,3}, В.М. Забелин⁴, А.А. Измайлов⁵

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»

Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, Россия¹

Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: izmailov75@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия²

Россия, 450077, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 47²

ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук, г. Уфа, Россия³

Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71³

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1⁴

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

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

г. Москва, Россия⁵

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3⁵

Аннотация

В последние 5 лет ингибиторы контрольных точек (ИКК), включая блокаторы анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1, изменили подходы к лекарственной терапии метастатического рака почки. Тем не менее у большого числа больных с распространенным раком почки развивается резистентность к иммунотерапии. В данной статье отражены причины, которые приводят к первичной и приобретенной резистентности к ИКК иммунитета при лечении метастатического рака почки. **Цель исследования** – изучить механизмы появления резистентности к ингибиторам контрольных точек при лечении метастатического рака почки. **Материал и методы.** Произведен поиск публикаций в системе Pubmed с 2010 по 2023 г. Найдено 286 статей, 59 из них использованы для написания обзора. **Результаты.** Существует много факторов, способствующих первичной или приобретенной резистентности к иммуноонкологическим препаратам, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, связанные с опухолевой клеткой, факторы, присущие опухолевому микроокружению. **Заключение.** В рамках клинических исследований изучаются инновационные подходы к преодолению резистентности к моноклональным антителам. С появлением новых данных становятся более понятными клеточный состав и роль микроокружения опухоли в появлении резистентности к иммунотерапии. Появляются новые биомаркеры, которые могут выявить наилучших кандидатов для иммунотерапии метастатического рака почки. Однако они требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, резистентность, ингибиторы контрольных точек.

RESISTANCE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CANCER

A.A. Izmailov¹, R.R. Rakhimov¹, A.V. Sultanbayev¹, K.V. Menshikov^{1,2},
I.R. Gilyazova^{2,3}, V.M. Zabelin⁴, A.A. Izmailov⁵

Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan,
Ufa, Russia¹

73/1, Oktyabrya Ave., 450054, Ufa, Russia. E-mail: izmailov75@mail.ru¹

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Ufa, Russia²

47, Zaki Validi St., 450077, Ufa, Russia²

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, Russia³

71, Octobrya Ave., 450054, Ufa, Russia³

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia⁴

1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia⁴

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia⁵

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia⁵

Abstract

Over the past 5 years, checkpoint inhibitors including anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 blockers have changed approaches to therapy of metastatic renal cell cancer. However, more than 55 % of patients with advanced kidney cancer remain resistant to immunotherapy. This paper reflects the causes that lead to primary and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors during the treatment of metastatic renal cell cancer. **The purpose of the study** was to elucidate the mechanisms underlying resistance to checkpoint inhibitors during the treatment of metastatic kidney cancer. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Pubmed database in the time interval between 2010 and 2023. We identified 286 publications of which 59 were relevant for our review. **Results.** There are many factors that contribute to primary or acquired resistance to immunotherapy, including factors associated with the tumor cell as well as tumor microenvironment factors. **Conclusion.** Many innovative approaches to overcoming resistance to monoclonal antibodies are being investigated in clinical trials. In connection with the advent of new methods, the cellular composition of the tumor microenvironment and its role in the emergence of tumor resistance to immunotherapy are becoming increasingly clear. New biomarkers are emerging to help identify the best candidates for immunotherapy in metastatic kidney cancer. However, they require further study.

Key words: kidney cancer, resistance, checkpoint inhibitors.

Введение

Рак почки (РП) находится на 10-м месте в структуре смертности в РФ. У лиц мужского пола РП встречается чаще, чем у женщин. Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом составляет 62,8 года [1]. В последнее время в изучении биологии и лечении РП достигнут значительный прогресс – найдены гистологические подтипы, характеризующиеся разными генетическими и молекулярными изменениями, а также открыты различные пути канцерогенеза рака почки. Согласно международной гистологической классификации опухолей почки от 2016 г., существуют 13 подтипов почечно-клеточного рака (ПКР). Из них светлоклеточный рак почки является наиболее распространенным гистологическим подтипом. Он встречается в 70–75 % случаев рака почки.

До 2000-х гг. терапевтические возможности лечения метастатического рака почки (МРП) были ограничены. Лечение проводилось высокими дозами цитокинов интерлейкина-2 и интерферона. Почти у 10 % пациентов, получавших

интерлейкин-2, был достигнут полный ответ, но профиль безопасности часто ограничен из-за сердечных и респираторных нежелательных явлений. Более глубокое понимание биологии РП привело к появлению новых терапевтических возможностей. Для лечения метастатического ПКР стали использоваться ингибиторы рецептора тирозинкиназы и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-ТКИ) [2]. Сунитиниб и пазопаниб стали стандартом лечения МРП в первой линии.

В последние годы появились ингибиторы контрольных точек (ИКК) иммунитета PD-1 или лиганда PD-L1, используемые в виде монотерапии или в комбинации с антицитотоксическим Т-лимфоцитарно-ассоциированным белком 4 (CTLA-4) или таргетным препаратом [3]. За последние 5 лет опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых использовалась комбинация ИКК и ингибиторов тирозинкиназы [4]. Например, ниволумаб и кабозантиниб, пембролизумаб и акситиниб, пембролизумаб и ленватиниб, авелумаб и акситиниб.

Данные режимы терапии применяются в рутинной клинической практике [5].

С учетом растущих клинических возможностей возникает вопрос о терапевтических последовательностях, которым необходимо следовать. Требуется прогностические биомаркеры для персонализированного подбора терапии метастатического рака почки и построения индивидуальной последовательности лечения данного заболевания [6]. Мутационная нагрузка опухоли и экспрессия PD-L1 не позволили выявить группу больных с ответом на терапию с применением ИКК [7]. За последние 5 лет резко изменился прогноз лечения больных МРП за счет увеличения сроков выживаемости без прогрессирования; увеличения общей частоты ответов до 42 % при комбинации ниволумаба и ипилимумаба, до 55 % – при сочетании пембролизумаба с акситинибом при не подвергавшемся лечению метастатическом светлоклеточном раке почки и до 25 % – при применении ниволумаба во второй линии [8]. Однако значительное число пациентов не реагируют на проводимое лечение, что может быть связано с первичной резистентностью опухоли к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Существует много факторов, способствующих первичной или приобретенной резистентности к иммуноонкологическим препаратам, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, связанные с опухолевой клеткой, факторы, присущие опухолевому микроокружению [9].

Пол больного можно отнести к внутренним факторам. Несколько исследований проведено по изучению диморфизма иммунного ответа, связанного с полом. F. Conforti et al. опубликовали метаанализ, который включал данные об 11 351 пациенте с метастатическим раком, в основном с меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Авторы обнаружили значительную разницу в показателях общей выживаемости между мужчинами и женщинами ($p=0,0019$). У мужчин зарегистрирована большая общая выживаемость. В рандомизированное клиническое исследование Checkmate 025 было включено почти 900 пациентов с МРП, которые получали ниволумаб или эверолимус во второй или последующей линии. Коэффициент риска смерти был ниже у мужчин – 0,7 (0,5–0,9) – по сравнению с женщинами – 0,84 (0,57–1,24) [10]. Существуют несколько гипотез, которые помогут объяснить это различие. Во-первых, воздействие мутагенных факторов, таких как табачный дым или ультрафиолетовое излучение без солнцезащитных мер, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [11]. Такое поведение приводит к увеличению мутационной нагрузки опухоли у мужчин. Во-вторых, в результате нескольких исследований на животных была выявлена роль эстрогена в модуляции оси PD-1/PD-L1. M.J. Polanczyk et al. [12, 13] продемонстрировали, что эстроген оказывает влияние на антигенпрезентирующие клетки и регуляторные Т-клетки CD4+ CD25+ Foxp3+. Эстроген может

усилить экспрессию FoxP3 и регуляторную активность Т-клеток CD4+ CD25+ Foxp3+ через рецептор альфа эстрогена. Эстроген также может модулировать экспрессию PD-1 на дендритных клетках, макрофагах и Т-клеток CD4+ CD25+ Foxp3+. Эти выводы нуждаются в более глубоком изучении, и эффективность ИКК у мужчин должна быть подтверждена в дальнейших проспективных исследованиях.

D. Chowell et al. [14, 15] продемонстрировали, что функциональное разнообразие генов человеческого лейкоцитарного антигена класса I (HLA-I) лежит в основе иммунного контроля злокачественных новообразований. Они выдвинули гипотезу, что генотип HLA-I с двумя аллелями с более расходящимися последовательностями позволяет представить больше иммуопептидомов, что может повлиять на результат лечения ИКК. Пациенты с более дивергентными аллелями могут представлять больший набор пептидов для распознавания Т-клетками, чем пациенты с менее дивергентными аллелями HLA-I. Авторы оценили эволюционную дивергенцию герминального HLA-I путем количественного определения расхождения физико-химических последовательностей между аллелями HLA-I генотипа каждого пациента и пришли к выводу, что высокая эволюционная дивергенция HLA-I связана с лучшим ответом на ингибиторы контрольных точек у больных с меланомой, получавших анти-CTLA-4 или анти-PD-(L)1 терапию, и у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших анти-PD-1 препараты. Медиана общей выживаемости у пациентов с меланомой с низкой эволюционной дивергенцией HLA-I была почти 8 мес, медиана общей выживаемости с высокой эволюционной дивергенцией HLA-I – почти 20 мес. Среднее значение эволюционного расхождения HLA-I также коррелировало с количеством ответов по данным компьютерной томографии, составляя 57 % при низкой эволюционной дивергенции HLA-I и 64 % – при высокой. Сопоставимые результаты наблюдались у больных с немелкоклеточным раком легкого.

Долгое время считалось, что саркопения является негативным прогностическим маркером при иммунотерапии [16–18]. В ретроспективном многоцентровом исследовании в реальной клинической практике была проанализирована 1 000 пациентов, из них у 65 % был немелкоклеточный рак легких, у 19 % – меланома, у 15 % – метастатический светлоклеточный рак почки [19]. Все больные получали ингибиторы контрольных точек, медиана наблюдения составила 20,3 мес. При анализе срезов компьютерной томографии на уровне третьего поясничного позвонка для оценки плотности скелетных мышц и расчета индекса скелетных мышц авторы пришли к выводу, что пациенты с низким индексом плотности скелетных мышц имели значительно меньшую общую выживаемость. Комплексный анализ подтвердил,

что индекс скелетных мышц является независимым предиктором общей выживаемости. Связи между индексом скелетных мышц и клиническим ответом не выявлено, поэтому саркопения не может быть предиктором ответа на лечение ИКК.

Установлено, что микробиота кишечника значительно влияет на ответ лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета у мышей и у людей с эпителиальными опухолями. В. Routy et al. [20] при изучении метагеномики образцов кала пациентов с раком легких и почек выявили положительную корреляцию между обилием *Akkermansia muciniphila* и ответом на терапию анти-PD-1 ингибиторами у мышей. Трансплантация микробиоты кишечника от пациентов, которые ответили на терапию ИКК, улучшила эффективность иммуноонкологических препаратов у мышей, лишенных микробов, или мышей, получавших антибиотики. Однако трансплантация микробиоты кишечника от пациентов, не ответивших на лечение ИКК, не привела к тому же результату. Тем не менее пероральное введение *Akkermansia muciniphila* повысило чувствительность к иммуноонкологическим препаратам после трансплантации микробиоты кишечника у пациентов, которые ранее не ответили на лечение. Трансплантация микробиоты кишечника от пациентов с ответом на ИКК вызвала накопление Т-клеток CXCR3+ CD4+ в микроокружении опухоли и повысила регуляцию PD-L1 в Т-клетках селезенки. В итоге найдена причинно-следственная связь между противоопухолевой эффективностью блокады PD-1 и доминированием различных видов комменсалов [20].

Применение антибиотиков является основной причиной дисбактериоза, приводит к нарушению регуляции важных комменсальных бактерий. А. Elkrif et al. обобщили имеющиеся в настоящее время доказательства, касающиеся влияния антибиотиков у онкологических больных, получающих ингибиторы контрольных точек иммунитета [21]. В 2018 г. В. Routy et al. [22] изучали пациентов с немелкоклеточным раком легкого, почечно-клеточным раком и уротелиальной карциномой. Они показали, что применение антибиотиков связано со снижением общей выживаемости при однофакторном и многофакторном анализе. Это наблюдение при раке почки подтверждено в трех ретроспективных исследованиях, в которых продемонстрировано негативное влияние антибиотиков со значительным снижением медианы без прогрессирования до 5,5, 1,9 и 2,7 мес соответственно. Также показано значительное снижение медианы общей выживаемости [23–25]. Следовательно, применение антибиотиков может быть независимым прогностическим фактором.

Кортикостероиды широко применяются при симптоматическом лечении онкологических больных. Известно, что назначение стероидов с эквивалентной дозой преднизолона ≥ 10 мг в день вызывает иммуносупрессию, ослабляя активацию

Т-клеток, блокируя экспансию Th1, экспансию макрофагов M2 и изменяя микробиоту [26]. К.С. Arbour et al. сообщили о влиянии глюкокортикостероидов на эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [27]. В этом многоцентровом ретроспективном анализе применение глюкокортикостероидов в дозе ≥ 10 мг в день было связано с меньшей общей частотой объективных ответов (7 vs 18 %), меньшей медианой выживаемости без прогрессирования и медианой общей выживаемости. G. Fusà et al. [28] изучали модуляцию иммунных клеток периферической крови при раннем применении кортикостероидов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших ИКК. Не обнаружено различия между пациентами, которые принимали и не принимали глюкокортикостероиды при лечении иммуноонкологическими препаратами. Однако применение кортикостероидов в течение первого месяца лечения было связано с низкой медианой выживаемости без прогрессирования и медианой общей выживаемости. Насколько нам известно, этот вопрос специально не изучался у пациентов с метастатическим раком почки.

Недостаточная антигенность опухоли является другой причиной резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Это связано с недостаточным распознаванием Т-клетками опухоли из-за отсутствия опухолевых неоантигенов [29]. Данный факт подтверждается положительной корреляцией между мутационной нагрузкой опухоли и ответом на ИКК [30].

При МРП не наблюдалось положительной корреляции между мутационной нагрузкой опухоли и ответом на ингибиторы контрольных точек. На небольшой когорте из 34 пациентов показано, что ни мутационная нагрузка опухоли, ни экспрессия PD-L1 не коррелировали с исходом заболевания или ответом на иммуноонкологические препараты [31]. Светлоклеточный рак почки содержит самую высокую частоту инсерций и делеций (инделей) ДНК, приводящих к одному из самых высоких потенциалов неоантигенности, что может быть веским аргументом для объяснения высокой частоты ответов на ИКК при метастатическом светлоклеточном раке почки [32]. В двух когортах больных метастатическим светлоклеточным раком почки, получавших анти-PD-1 терапию, наблюдалось большое количество сдвигов рамки считывания, что коррелировало с более высокой медианой общей выживаемости [33].

Эффективный ответ Т-клеток против опухолевого антигена зависит от активации интерферона- γ в микроокружении. В результате трансдусер Янус-киназы (JAK) и активатор транскрипции активируются, что приводит к экспрессии PD-L1 посредством активации регуляторного фактора интерферона-1 (IRF1). Эта экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток негативно влияет

на противоопухолевый Т-клеточный иммунитет. Генетический дефицит в сигнальных путях интерферона- γ связан с неэффективностью ИКК [34]. Следует отметить, что γ -интерферон усиливает передачу сигналов презентации антигена главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса. Путь γ -интерферона также обеспечивает вовлечение иммунных клеток и оказывает прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на опухолевые клетки [35]. Выявлена резистентность, связанная с мутациями потери функции в генах, кодирующих JAK1 или JAK2, ассоциированные с рецептором интерферона. Мутации, приводящие к синтезу укороченных белков JAK1 и JAK2, вызывали отсутствие ответа на γ -интерферон и оказывали антипролиферативное действие на раковые клетки [36].

Недавно идентифицировано несколько сигнальных путей в качестве потенциальных механизмов устойчивости к ингибиторам контрольных точек. Путь Wnt/ β -катенина участвует во многих биологических процессах – от развития гемопоэтических стволовых клеток, эмбриогенеза и дифференцировки клеток до иммунной регуляции [37]. S. Spranger et al. впервые продемонстрировали корреляцию между активацией сигнального пути Wnt/ β -катенина и отсутствием экспрессии сигнатур генов Т-клеток при метастатической меланоме человека. Авторы также показали, что гиперэкспрессия Wnt/ β -катенина ассоциирована с отсутствием Т-клеток и резистентностью к терапии моноклональными антителами против PD(L)-1 и CTLA-4. Это наблюдение подтверждено при других типах опухолей, включая рак яичников, карциному органов головы и шеи и уротелиальную карциному [38–40].

Путь митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) приводит к выработке VEGF, IL-6, IL-8 и IL-10 и оказывает ингибирующее действие на привлечение Т-клеток. Путь МАРК также отвечает за негативную регуляцию антигена экспрессии главного комплекса гистосовместимости и сниженную чувствительность к антипролиферативным эффектам интерферона- γ и фактора некроза опухоли [34, 41].

Циклинзависимые киназы 4 и 6 (CDK4/6) и их кофакторы циклины D-типа способствуют продвижению клеточного цикла от G1 к S фазе. За последние несколько лет в 4 исследованиях подчеркнуто влияние ингибирования CDK4/6 на иммунный ответ. Показано, что ингибитор CDK4/6 абемациклиб в комбинации с моноклональным антителом анти-PD-L1 обладает большей эффективностью на моделях рака молочной железы у мышей, чем любой из препаратов по отдельности [42, 43].

Потеря молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов может происходить с помощью множества генетических и эпигенетических механизмов [44], что приводит к нераспознаванию опухолевых клеток цитотоксическими

Т-лимфоцитами и дальнейшему «иммунному побегу». Нонсенс-мутация в гене, кодирующем B2M, приводит к потере поверхностной экспрессии ГКГС класса I. В итоге зафиксировано отсутствие ответа на лечение ИКК у пациентов с меланомой [36]. M. Sade-Feldman et al. также продемонстрировали, что потеря гетерозиготности в локусе B2M коррелировала с более низкой медианой общей выживаемости у пациентов с меланомой, получавших ИКК [45].

Почечно-клеточный рак – злокачественное новообразование, наиболее обогащенное Т-клетками по сравнению с другими типами опухолей. Высокая плотность CD8+ лимфоцитов в опухоли связана с плохим прогнозом [46, 47]. CD8 при раке почки в основном истощаются из-за совместной экспрессии PD-1 и гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3) [48].

В рандомизированном исследовании III фазы JAVELIN RENAL 101 сравнивались комбинация авелумаба (анти-PD-L1) с акситинибом и сунитиниб, при этом было показано, что высокая инфильтрация CD8 связана с меньшей медианой выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших сунитиниб, но не у больных, получавших комбинацию авелумаба с акситинибом. Однако в клиническом исследовании NIVOREN-GETUG AFU 26 высокая инфильтрация CD8 была связана с худшей медианой выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших ниволумаб. M.H. Voss et al. не обнаружили связи между плотностью CD8 и клинической пользой у больных метастатическим светлоклеточным раком почки, принимавших ИКК [38]. Анализ иммунной инфильтрации при почечно-клеточном раке из атласа генома рака показал более высокую долю регуляторных Т-клеток у пациентов с худшим исходом.

M.H. Voss et al. сообщили о корреляции количества противовоспалительных макрофагов M2 (CD163+) с длительным клиническим эффектом от терапии анти-PD-1. Эта ассоциация не обнаружена у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы [33]. Во вспомогательной когорте клинического исследования NIVOREN больные, получавшие ниволумаб, с CD163 (макрофаги M2) с более высокой плотностью на границе инвазии, имели наибольший период без прогрессирования.

Проведенный анализ транскриптомных данных образцов опухоли с помощью подсчета популяций клеток микроокружения показывает более высокий уровень генов, связанных с В-клетками, в опухоли больных, которые ответили на лечение иммуноонкологическими препаратами при меланоме и светлоклеточном раке почки [49]. Пациенты с саркомой, экспрессирующие высокий уровень сигнатуры плазматических клеток, демонстрируют лучший прогноз при лечении анти-PD-1 [50].

Почечно-клеточный рак является одной из гиперваскулярных опухолей, который состоит

из дезорганизованных сосудов. Таким образом, потребление питательных веществ и кислорода является недостаточным, что приводит к гипоксии и снижению рН. Оба эти фактора способствуют прогрессированию опухоли [51]. Гипоксия индуцирует повышенную регуляцию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы, клеточный ангиогенез, клеточную пролиферацию и инфильтрацию клеток-супрессоров миелоидного происхождения, приводящих к ингибированию CD3+ Т-клеток и цитотоксических функций CD8+ Т-клеток [10, 52]. Следовательно, вызванное гипоксией высвобождение факторов 1a и 2a (HIF-1a и HIF-2a) индуцирует повышенную экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [53, 54]. Высокий уровень HIF-1 и HIF-2 способствует образованию VEGF, который действует как путь иммунного побега через увеличение экспрессии иммунных контрольных точек CTLA4, TIM3, LAG3 на Т-клетках и PD-L1 на дендритных клетках [55].

Белок полибромо-1 (PBRM-1) является основным компонентом полибром-ассоциированной формы BAF комплекса хроматина SWI/SNF. Показано, что инактивация PBRM1 повышает чувствительность клеток меланомы мыши к активации Т-клеток [56]. Мутации в гене *PBRM1* встречаются у 40 % пациентов со светлоклеточным раком почки [57]. Мутация с потерей функции в гене *PBRM1* была связана с лучшим прогнозом у 35 пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, получавших моноклональные антитела против PD-1. Потеря функции *PBRM1* чаще встречалась в опухолях у пациентов, имеющих благоприятный прогноз. Это было подтверждено в независимой валидационной когорте [58] и в анализе архивных образцов опухолевой ткани 382 пациентов, включенных в клиническое исследование Checkmate 025 III фазы. Мутации гена *PBRM1* коррелировали с большим периодом без прогрессирования и медианой общей выживаемости

у пациентов, получавших ниволумаб [59]. По результатам определения статуса белка PBRM1 у 324 пациентов, получавших ниволумаб в рамках клинического исследования NIVOREN II фазы, показано, что большая одногодичная общая выживаемость наблюдалась при потере PBRM1 – 83,7 vs 74 %. По данным клинического исследования CheckMate-010 II фазы, клетки CD8+PD-1+TIM3-LAG-3 в опухоли ассоциированы с высоким уровнем активации Т-клеток, более длительной медианой выживаемости без прогрессирования и более высокой частотой объективных ответов у пациентов, получавших ниволумаб.

Заключение

Прогноз у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки значительно улучшился за последние несколько лет. Впечатляющие показатели ответа, включая полный ответ, наблюдаются при использовании ингибиторов контрольных точек, применяемых либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими моноклональными антителами или ингибиторами тирозинкиназы. Однако не все пациенты поддаются лечению, что отражает первичную резистентность, а длительность ответа на лечение остается малой. Механизмы резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета многообразны, включая факторы, свойственные пациенту, факторы, присущие опухолевой клетке, факторы, связанные с микроокружением опухоли. В рамках клинических исследований изучаются инновационные подходы к преодолению резистентности к моноклональным антителам. С появлением новых данных становятся более понятными клеточный состав и роль микроокружения опухоли в появлении резистентности к иммунотерапии. Появляются новые биомаркеры, которые помогут выявить лучших кандидатов для иммунотерапии метастатического рака почки. Однако они требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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)].
2. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 10(4): 21–9. [*Timofeev I.V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. Malignant Tumours. 2020; 10(4): 21–9. (in Russian)*]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29.
3. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., Герштейн Е.С., Кадагидзе З.Г., Матвеев В.Б. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. Онкоурология. 2018; 14(2): 54–67. [*Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A., Gershtein E.S., Kadagidze Z.G., Matveev V.B. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. Cancer Urology. 2018; 14(2): 54–67. (in Russian)*]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения. Онкоурология. 2019; 15(1): 125–30. [*Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immunoncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. Cancer Urology. 2019; 15(1): 125–30. (in Russian)*]. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130.

5. Саяпина М.С., Савёлов Н.А., Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Носов Д.А. Потенциальные биомаркеры эффективности терапии ниволумабом при метастатическом почечно-клеточном раке. Онкоурология. 2018; 14(1): 16–27. [*Sayapina M.S., Savolov N.A., Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Nosov D.A. Potential biomarkers for nivolumab therapy of metastatic renal cell carcinoma. Cancer Urology. 2018; 14(1): 16–27. (in Russian)*]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-16-27>.
6. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tsykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellan D., Choueiri T.K., Gurney H., Donkov F., Bono P., Wagstaff J., Gaudel T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
7. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Arén Frontera O., Hammers H.J., Carducci M.A., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Neiman V., Bracarda S., Tsykodi S.S., Barthélémy P., Leibowitz-Ami R., Plimack E.R., Oosting S.F., Redman B., Melichar B., Powles T., Nathan P., Oudard S., Pook D., Choueiri T.K., Donkov F., Grimm M.O., Gurney H., Heng D.Y.C., Kollmannsberger C.K., Harrison M.R., Tomita Y., Duran I., Grünwald V., McHenry M.B., Mekan S., Tannir N.M.; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, con-

- trolled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–85. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019; Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(6). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(11).
8. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T.; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1116–27. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
9. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1103–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
10. Khan K.A., Kerbel R.S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(5): 310–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.9.
11. Conforti F., Pala L., Bagnardi V., De Pas T., Martinetti M., Viale G., Gelber R.D., Goldhirsch A. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 737–46. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.
12. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandembark A.A., Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J Neurosci Res.* 2006; 84(2): 370–8. doi: 10.1002/jnr.20881.
13. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandembark A.A., Offner H. Treg suppressive activity involves estrogen-dependent expression of programmed death-1 (PD-1). *Int Immunol.* 2007; 19(3): 337–43. doi: 10.1093/intimm/dx1151.
14. Chowell D., Krishna C., Pierini F., Makarov V., Rizvi N.A., Kuo F., Morris L.G.T., Riaz N., Lenz T.L., Chan T.A. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med.* 2019; 25(11): 1715–20. doi: 10.1038/s41591-019-0639-4.
15. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359(6375): 582–7. doi: 10.1126/science.aao4572.
16. Jouinot A., Vazeille C., Goldwasser F. Resting energy metabolism and anticancer treatments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018; 21(3): 145–51. doi: 10.1097/MCO.0000000000000457.
17. Soldati L., Di Renzo L., Jirillo E., Ascierio P.A., Marincola F.M., De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 75. doi: 10.1186/s12967-018-1448-0.
18. Schmid D., Leitmann M.F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1293–311. doi: 10.1093/annonc/mdl012.
19. Cortellini A., Bozzetti F., Palumbo P., Brocco D., Di Marino P., Tinari N., De Tursi M., Agostinelli V., Patruno L., Valdesi C., Mereu M., Verna L., Lanfuiti Baldi P., Venditti O., Cannita K., Masciocchi C., Barile A., McQuade J.L., Ficarella C., Porzio G. Weighing the role of skeletal muscle mass and muscle density in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: a multicenter real-life study. *Sci Rep.* 2020; 10: 1456. doi: 10.1038/s41598-020-58498-2.
20. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flamant C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelinot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deusch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91–7. doi: 10.1126/science.aan3706.
21. Elkrief A., Derosa L., Kroemer G., Zitvogel L., Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1572–9. doi: 10.1093/annonc/mdz206.
22. Routy B., Gopalakrishnan V., Daillère R., Zitvogel L., Wargo J.A., Kroemer G. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(6): 382–96. doi: 10.1038/s41571-018-0006-2.
23. Derosa L., Hellmann M.D., Spaziano M., Halpenny D., Fidelle M., Rizvi H., Long N., Plodkowski A.J., Arbour K.C., Chaff J.E., Rouche J.A., Zitvogel L., Zalcman G., Albiges L., Escudier B., Routy B. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1437–44. doi: 10.1093/annonc/ndy103.
24. Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell.* 2018; 175(2): 313–26. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035. Erratum in: *Cell.* 2019; 176(3): 677.
25. Tinsley N., Zhou C., Tan G., Rack S., Lorigan P., Blackhall F., Krebs M., Carter L., Thistlethwaite F., Graham D., Cook N. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist.* 2020; 25(1): 55–63. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0160.
26. Mahata B., Zhang X., Kolodziejczyk A.A., Proserpio V., Haim-Vilmovsky L., Taylor A.E., Hebenstreit D., Dingler F.A., Moignard V., Göttgens B., Arlt W., McKenzie A.N., Teichmann S.A. Single-cell RNA sequencing reveals T helper cells synthesizing steroids de novo to contribute to immune homeostasis. *Cell Rep.* 2014; 7(4): 1130–42. doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.011.
27. Arbour K.C., Mezquita L., Long N., Rizvi H., Auclin E., Ni A., Martínez-Bernal G., Ferrara R., Lai W.V., Hendriks L.E.L., Sabari J.K., Caramella C., Plodkowski A.J., Halpenny D., Chaff J.E., Planchard D., Riely G.J., Besse B., Hellmann M.D. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2872–8. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0006.
28. Fucà G., Galli G., Poggi M., Lo Russo G., Proto C., Imbimbo M., Ferrara R., Zilembo N., Ganzinelli M., Sica A., Torri V., Colombo M.P., Vernieri C., Balsari A., de Braud F., Garassino M.C., Signorelli D. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2019; 4(1). doi: 10.1136/esmoopen-2018-000457.
29. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguichi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.J., Mulder G.E., Toebes M., Vesely M.D., Lam S.S., Korman A.J., Allison J.P., Freeman G.J., Sharpe A.H., Pearce E.L., Schumacher T.N., Aebbersold R., Rammensee H.G., Melief C.J., Mardis E.R., Gillanders W.E., Artyomov M.N., Schreiber R.D. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014; 515(7528): 577–81. doi: 10.1038/nature13988.
30. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2500–1. doi: 10.1056/NEJMc1713444.
31. Labriola M.K., Zhu J., Gupta R.T., McCall S., Jackson J., Kong E.F., White J.R., Cerqueira G., Gerding K., Simmons J.K., George D., Zhang T. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000319. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).
32. Turajlic S., Litchfield K., Xu H., Rosenthal W., McGranahan N., Reading J.L., Wong Y.N.S., Rowan A., Kanu N., Al Bakir M., Chambers T., Salgado R., Savas P., Loi S., Birkbak N.J., Sansregret L., Gore M., Larkin J., Quezada S.A., Swanton C. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1009–21. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8.
33. Voss M.H., Novik J.B., Hellmann M.D., Ball M., Hakimi A.A., Miao D., Margolis C., Horak C., Wind-Rotolo M., De Velasco G., Tannir N.M., Tamboli P., Appleman L.J., Rathmell K., Hsieh J.J., Allaf M., Choueiri T.K., VanAllen E., Snyder A., Motzer R.J. Correlation of degree of tumor immune infiltration and insertion-and-deletion (indel) burden with outcome on programmed death 1 (PD1) therapy in advanced renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15s): 4518. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4518.
34. Kalbasi A., Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(1): 25–39. doi: 10.1038/s41577-019-0218-4.
35. Platanius L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(5): 375–86. doi: 10.1038/nri1604.
36. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., Escuin-Ordinas H., Hugo W., Hu-Lieskovan S., Torrejon D.Y., Abril-Rodriguez G., Sandoval S., Barthly L., Saco J., Homet Moreno B., Mezzadra R., Chmielowski B., Ruchalski K., Shintaku I.P., Sanchez P.J., Puig-Saus C., Cherry G., Seja E., Kong X., Pang J., Berent-Maoz B., Comin-Andreu B., Graeber T.G., Tumeo P.C., Schumacher T.N., Lo R.S., Ribas A. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 819–29. doi: 10.1056/NEJMoa1604958.
37. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015; 523(7559): 231–5. doi: 10.1038/nature14404.
38. Sweis R.F., Spranger S., Bao R., Paner G.P., Stadler W.M., Steinberg G., Gajewski T.F. Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed

Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(7): 563–8. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-15-0274.

39. *Seiwert T.Y., Zuo Z., Keck M.K., Khattri A., Pedamallu C.S., Stricker T., Brown C., Pugh T.J., Stojanov P., Cho J., Lawrence M.S., Getz G., Brägelmann J., DeBoer R., Weichselbaum R.R., Langerman A., Portugal L., Blair E., Stenson K., Lingen M.W., Cohen E.E., Vokes E.E., White K.P., Hammerman P.S.* Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(3): 632–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3310.

40. *Jiménez-Sánchez A., Memon D., Pourpe S., Veeraraghavan H., Li Y., Vargas H.A., Gill M.B., Park K.J., Zivanovic O., Konner J., Ricca J., Zamarin D., Walther T., Aghajanian C., Wolchok J.D., Sala E., Merg-houb T., Snyder A., Miller M.L.* Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient. *Cell.* 2017; 170(5): 927–38. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.025.

41. *Boni A., Cogdill A.P., Dang P., Udayakumar D., Njauw C.N., Sloss C.M., Ferrone C.R., Flaherty K.T., Lawrence D.P., Fisher D.E., Tsao H., Wargo J.A.* Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* 2010; 70(13): 5213–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0118.

42. *Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., BrinJones H., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S., Metzger-Filho O., Hoog J., Ellis M.J., Ma C.X., Ramm S., Krop I.E., Winer E.P., Roberts T.M., Kim H.J., McAllister S.S., Zhao J.J.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature.* 2017; 548(7668): 471–5. doi: 10.1038/nature23465.

43. *Jerby-Arnon L., Shah P., Cuoco M.S., Rodman C., Su M.J., Melms J.C., Leeson R., Kanodia A., Mei S., Lin J.R., Wang S., Rabasha B., Liu D., Zhang G., Margolis C., Ashenberg O., Ott P.A., Buchbinder E.I., Haq R., Hodi F.S., Boland G.M., Sullivan R.J., Frederick D.T., Miao B., Moll T., Flaherty K.T., Herlyn M., Jenkins R.W., Thummalapalli R., Kowalczyk M.S., Cañadas I., Schilling B., Cartwright A.N.R., Luoma A.M., Malu S., Hwu P., Bernatchez C., Forger M.A., Barbie D.A., Shalek A.K., Tirosch I., Sorger P.K., Wucherpfennig K., Van Allen E.M., Schadendorf D., Johnson B.E., Rojtem A., Rozenblatt-Rosen O., Garraway L.A., Yoon C.H., Izar B., Regev A.* A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade. *Cell.* 2018; 175(4): 984–97. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.006.

44. *Wang X., Zhang H., Chen X.* Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist.* 2019; 2(2): 141–60. doi: 10.20517/cdr.2019.10.

45. *Sade-Feldman M., Jiao Y.J., Chen J.H., Rooney M.S., Barzily-Rokni M., Eliane J.P., Bjorgaard S.L., Hammond M.R., Vitzthum H., Blackmon S.M., Frederick D.T., Hazar-Rethinam M., Nadres B.A., Van Seventer E.E., Shukla S.A., Yizhak K., Ray J.P., Rosebrock D., Livitz D., Adalsteinsson V., Getz G., Duncan L.M., Li B., Corcoran R.B., Lawrence D.P., Stemmer-Rachamimov A., Boland G.M., Landau D.A., Flaherty K.T., Sullivan R.J., Hacohen N.* Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 1136. doi: 10.1038/s41467-017-01062-w.

46. *Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

47. *Becht E., Giraldo N.A., Lacroix L., Buttard B., Elarouci N., Petitprez F., Selves J., Laurent-Puig P., Sautès-Fridman C., Fridman W.H., de Reyniès A.* Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol.* 2016; 17(1): 218. doi: 10.1186/s13059-016-1070-5. Erratum in: *Genome Biol.* 2016; 17(1): 249.

48. *Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., Verkarre V., Vano Y., Mejean A., Saint-Aubert N., Lacroix L., Natario I., Lupo A., Alfano M., Damotte D., Cazes A., Triebel F., Freeman G.J., Dieu-Nosjean M.C., Oudard S., Fridman W.H., Sautès-Fridman C.* Orchestration and Prognostic

Significance of Immune Checkpoints in the Microenvironment of Primary and Metastatic Renal Cell Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(13): 3031–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926.

49. *Helmi B.A., Reddy S.M., Gao J., et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature.* 2020; 577(7791): 549–55. doi: 10.1038/s41586-019-1922-8.

50. *Petitprez F., de Reyniès A., Keung E.Z., Chen T.W., Sun C.M., Calderaro J., Jeng Y.M., Hsiao L.P., Lacroix L., Bougouin A., Moreira M., Lacroix G., Natario I., Adam J., Lucchesi C., Laizet Y.H., Toulmonde M., Burgess M.A., Bolejack V., Reinke D., Wani K.M., Wang W.L., Lazar A.J., Roland C.L., Wargo J.A., Italiano A., Sautès-Fridman C., Tawbi H.A., Fridman W.H.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature.* 2020; 577(7791): 556–60. doi: 10.1038/s41586-019-1906-8.

51. *Stubbs M., McSheehy P.M., Griffiths J.R., Bashford C.L.* Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment. *Mol Med Today.* 2000; 6(1): 15–9. doi: 10.1016/s1357-4310(99)01615-9.

52. *Sormendi S., Wielockx B.* Hypoxia Pathway Proteins As Central Mediators of Metabolism in the Tumor Cells and Their Microenvironment. *Front Immunol.* 2018; 9: 40. doi: 10.3389/fimmu.2018.00040.

53. *García-Lora A., Algarra I., Garrido F.* MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape. *J Cell Physiol.* 2003; 195(3): 346–55. doi: 10.1002/jcp.10290.

54. *Tatli Dogan H., Kiran M., Bilgin B., Kiliçarslan A., Sendur M.A.N., Yalçın B., Ardiçoğlu A., Atmaca A.F., Gumuskaya B.* Prognostic significance of the programmed death ligand 1 expression in clear cell renal cell carcinoma and correlation with the tumor microenvironment and hypoxia-inducible factor expression. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 60. doi: 10.1186/s13000-018-0742-8.

55. *Zhang J., Shi Z., Xu X., Yu Z., Mi J.* The influence of microenvironment on tumor immunotherapy. *FEBS J.* 2019; 286(21): 4160–75. doi: 10.1111/febs.15028.

56. *Pan D., Kobayashi A., Jiang P., Ferrari de Andrade L., Tay R.E., Luoma A.M., Tsoucas D., Qiu X., Lim K., Rao P., Long H.W., Yuan G.C., Doench J., Brown M., Liu X.S., Wucherpfennig K.W.* A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science.* 2018; 359(6377): 770–5. doi: 10.1126/science.aao1710.

57. *Varela I., Tarpey P., Raine K., Huang D., Ong C.K., Stephens P., Davies H., Jones D., Lin M.L., Teague J., Bignell G., Butler A., Cho J., Dalglish G.L., Galappaththige D., Greenman C., Hardy C., Jia M., Latimer C., Lau K.W., Marshall J., McLaren S., Menzies A., Mudie L., Stebbings L., Largaespada D.A., Wessels L.F., Richard S., Kahnoski R.J., Anema J., Tuveson D.A., Perez-Mancera P.A., Mustonen V., Fischer A., Adams D.J., Rust A., Chan-on W., Subimer C., Dykema K., Furge K., Campbell P.J., Teh B.T., Stratton M.R., Futreal P.A.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 2011; 469(7331): 539–42. doi: 10.1038/nature09639. Erratum in: *Nature.* 2012; 484(7392): 130.

58. *Miao D., Margolis C.A., Gao W., Voss M.H., Li W., Martini D.J., Norton C., Bossé D., Wankowicz S.M., Cullen D., Horak C., Wind-Rotolo M., Tracy A., Giannakis M., Hodi F.S., Drake C.G., Ball M.W., Allaf M.E., Snyder A., Hellmann M.D., Ho T., Motzer R.J., Signoretti S., Kaelin W.G., Choueiri T.K., van Allen E.M.* Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science.* 2018; 359(6377): 801–6. doi: 10.1126/science.aan5951.

59. *Braun D.A., Ishii Y., Walsh A.M., Van Allen E.M., Wu C.J., Shukla S.A., Choueiri T.K.* Clinical Validation of PBRM1 Alterations as a Marker of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019; 5(11): 1631–3. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3158.

Поступила/Received 07.04.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 09.08.2023
Принята к публикации/Accepted 16.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Измайлов Адель Альбертович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-8461-9243.

Рахимов Радмир Радимович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). E-mail: radmir-gr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X.

Султанбаев Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Меньшиков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-3734-27791.

Гилязова Ирина Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Забелин Вадим Максимович, студент, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0000-8375-3953.

Измайлов Альберт Аделевич, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5836-0066.

ВКЛАД АВТОРОВ

Измайлов Адел Альбертович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Рахимов Радмир Радимович: постановка научно-клинической задачи, написание статьи.

Султанбаев Александр Валерьевич: написание статьи, анализ литературных данных.

Меньшиков Константин Викторович: анализ литературных данных.

Гилязова Ирина Ришатовна: разработка научной концепции работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Забелин Вадим Максимович: обзор литературы, отбор публикаций.

Измайлов Альберт Аделевич: обзор литературы, отбор публикаций.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00392. URL: <https://rscf.ru/project/23-25-00392/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Adel A. Izmailov, MD, DSc, Chief Physician, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). E-mail: izmailov75@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8461-9243.

Radmir R. Rakhimov, MD, PhD, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X.

Alexander V. Sultanbaev, MD, PhD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0996-5995.

Konstantin V. Menshikov, MD, PhD, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-3734-27791.

Irina R. Gilyazova, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Vadim M. Zabelin, student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0000-8375-3953.

Albert A. Izmailov, MD, Postgraduate, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5836-0066.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Adel A. Izmailov: critical revision with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Radmir R. Rakhimov: formulation of scientific and clinical problem, writing of the manuscript.

Alexander V. Sultanbaev: writing of the manuscript, data analysis.

Konstantin V. Menshikov: data analysis.

Irina R. Gilyazova: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Vadim M. Zabelin: literature review, selection of publications.

Albert A. Izmailov: literature review, selection of publications.

Funding

The research was carried out under the grant of the Russian Science Foundation No 23-25-00392. URL: <https://rscf.ru/project/23-25-00392/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Илюшин А.Л., Богдашин И.В., Алексанян А.З., Новиков В.В., Ашрафян Л.А.* Интерферон- γ и опухолевый рост. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 118–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-118-127
For citation: *Ilyushin A.L., Bogdashin I.V., Aleksanyan A.Z., Novikov V.V., Ashrafyan L.A.* Interferon- γ and tumor growth. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 118–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-118-127

ИНТЕРФЕРОН- γ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

**А.Л. Илюшин¹, И.В. Богдашин², А.З. Алексанян¹, В.В. Новиков^{3,4},
Л.А. Ашрафян^{1,5}**

ООО «ОнкоКейр Клиник 308», г. Москва, Россия¹

Россия, 125047, г. Москва, ул. Фадеева, 4А. E-mail: onkolog_77@mail.ru¹

ООО «Клиника иммунопатологии “Мира”», г. Омск, Россия²

Россия, 644041, г. Омск, ул. Кирова, 5 «А»²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Россия, г. Нижний Новгород³

Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23³

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной», г. Нижний Новгород, Россия⁴

Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, Россия⁴

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», г. Москва, Россия⁵

Россия, 117198, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4⁵

Аннотация

Цель исследования – проанализировать опубликованные данные о механизмах действия интерферона гамма (IFN- γ) при опухолевом росте и оценить возможности его применения для лечения солидных опухолей. **Материал и методы.** По теме найдено более 200 зарубежных и российских публикаций, представленных в базах данных Scopus, Pubmed, eLibrary и других; ключевые слова поиска: интерферон гамма, опухолевый рост, терапия рака. В данный обзор включено 54 работы. **Результаты.** IFN- γ – плейотропный цитокин, обладающий противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей функциями и играющий важную роль в координации врожденного и адаптивного иммунного ответа. Успешность применения в лечении злокачественных опухолей иммуноонкологических препаратов и химиотерапии зависит, в том числе, от стимулирования выработки и адекватной передачи сигналов IFN- γ . Подавление и потеря рецептора IFN- γ и нижестоящих сигнальных медиаторов, амплификация молекул, ингибирующих сигнальный путь IFN- γ , являются обычными механизмами ускользания опухолевых клеток от иммунной системы. Развитие злокачественных процессов сопровождается изменением (чаще снижением), секреции IFN- γ , что привлекает внимание исследователей к его экзогенному введению. Определение сигнатуры IFN- γ может являться прогностическим маркером клинического ответа на противоопухолевую лекарственную терапию. Противоопухолевые свойства IFN- γ во многом дозозависимы, что наглядно показано в клинических и экспериментальных исследованиях. Низкие дозы препарата чаще способствуют росту опухоли, напротив, использование высоких доз обычно сопровождается противоопухолевым действием. IFN- γ или его индукторы остаются многообещающими агентами для терапии злокачественных новообразований. Комбинаторные стратегии с включением IFN- γ могут быть рациональным вариантом для преодоления резистентности опухолей к блокаде иммунных контрольных точек. **Заключение.** Необходимо продолжать фундаментальные и прикладные исследования по изучению возможностей применения интерферона гамма в качестве лечебного агента при опухолевом росте.

Ключевые слова: Интерферон- γ , иммунный ответ, противоопухолевая терапия, иммуноонкологические препараты, контроль опухолевого роста, иммуноредактирование опухоли, противоопухолевый иммунитет, иммунотерапия, PD-1

INTERFERON- γ AND TUMOR GROWTH

A.L. Ilyushin¹, I.V. Bogdashin², A.Z. Aleksanyan¹, V.V. Novikov^{3,4},
L.A. Ashrafyan^{1,5}

LLC "OncoCare clinic 308", Moscow, Russia¹

4A, Fadeev St., 125047, Moscow, Russia. E-mail: onkolog_77@mail.ru¹

LLC "Clinic of immunopathology "Mira", Omsk, Russia²

5 "A", Kirova St., 644041, Omsk, Russia²

N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia³

23, Gagarin Ave., 603950, Nizhny Novgorod, Russia³

I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
Nizhny Novgorod, Russia⁴

71, Malaya Yamskaya St., 603950, Nizhny Novgorod, Russia⁴

V.I. Kulakov National Research Medical Center, Moscow, Russia⁵

4, Akademika Oparina St., 117198, Moscow, Russia⁵

Abstract

Purpose of the study: to analyze published data on the mechanisms of action of interferon gamma (IFN- γ) in tumor growth and to evaluate the possibility of its use in the treatment of solid tumors. **Material and Methods.** More than 200 publications were found in the Scopus, Pubmed, eLibrary and other databases, the search keywords were: interferon gamma, tumor growth, cancer therapy. This review includes 54 papers. **Results.** IFN- γ is a pleiotropic cytokine with antiviral, antitumor, and immunomodulatory functions and plays an important role in coordinating the innate and adaptive immune response. The success of immuno-oncology drugs and chemotherapy in the treatment of malignant tumors depends on the stimulation of the production and adequate signaling of IFN- γ . Suppression and loss of IFN- γ receptor and downstream signaling mediators, and amplification of molecules that inhibit the IFN- γ signaling pathway are common mechanisms for tumor cells to escape from the immune system. The development of malignant processes is accompanied by a change, more often a decrease, in the secretion of IFN- γ , which attracts the attention of researchers to its exogenous administration. Determination of the IFN- γ signature may be a predictive marker of clinical response to anticancer drug therapy. The antitumor properties of IFN- γ are largely dose-dependent, which has been clearly shown in clinical and experimental studies. Low doses of the drug often promote tumor growth. On the contrary, the use of high doses is usually accompanied by an antitumor effect. IFN- γ or its inducers remain promising agents for cancer therapy. Combinatorial strategies involving IFN- γ may be a rational option to overcome tumor resistance to blockade of immune checkpoints. **Conclusion.** It is necessary to continue fundamental and applied research to study the feasibility of using interferon gamma as a therapeutic agent in tumor growth.

Key words: Interferon- γ , immune response, antitumor therapy, immuno-oncological drugs, tumor growth control, tumor immuno-editing, antitumor immunity, immunotherapy, PD-1.

Общие сведения

Интерферон- γ (IFN- γ) представляет собой белок, кодируемый геном *IFNG*, состоящий из двух полипептидных цепей, связанных антипараллельно [1]. Это единственный представитель семейства интерферонов II типа. С биологической точки зрения IFN- γ – плейотропный цитокин с противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей функциями, играющий важную роль в координации врожденного и адаптивного иммунного ответа [2]. В неспецифическом иммунном ответе продукция IFN- γ в основном регулируется натуральными киллерами (NK) и натуральными киллерными Т-лимфоцитами (NKT), во время адаптивного иммунного ответа основными паракринными источниками IFN- γ являются CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки [3]. Стимуляция этих клеток к выработке IFN- γ осуществляется некоторыми цитокинами, антигенами, секретируемыми опухолью или патогеном,

и частично IFN- γ через установившуюся петлю положительной обратной связи в микроокружении опухоли (Tumor Microenvironment – TME) или очагах воспаления [4].

Рецептор IFN- γ (IFNGR) состоит из IFNGR1 (α -субъединица) и IFNGR2 (β -субъединица). Все ядродержащие клетки экспрессируют IFNGR1, особенно клетки нелимфоидных тканей (кожи, нервов, плаценты, синцитиотрофобластов), что указывает на роль IFN- γ в эмбриональном развитии, тканевом гомеостазе и иммунной толерантности [1]. IFNGR1 играет основную роль в связывании лиганда, а IFNGR2 принадлежит преобладающая роль в передаче сигналов через киназы семейства JAK и факторы транскрипции семейства STAT, в первую очередь STAT1. Фосфорилированные гомодимеры STAT1 перемещаются в ядро, связываются со специфическими промоторными элементами и модулируют транскрипцию генов, регулируемых

IFN- γ [5, 6]. Гены, индуцированные IFN- γ , называются сигнальными генами интерферона (ISG), они являются положительными и отрицательными регуляторами передачи сигналов воспаления [6]. Этот сигнальный путь IFN- γ отрицательно регулируется SHP-фосфатазами (Shp2) или цитоплазматическими белками из семейства супрессоров передачи сигналов цитокинов (SOCS), в основном SOCS1 и SOCS3, а также может подавляться белковым ингибитором активированных STAT (PIAS), который предотвращает транскрипцию генов, индуцируя дефосфорилирование STAT1 [4]. Сигнальный путь JAK/STAT IFN- γ , описанный выше, получил название канонического пути (рис. 1).

В неканоническом пути IFN- γ стимулирует ось STAT1-PI3K-Akt, что приводит к участию mTOR в передаче сигналов в ядро [7]. Однако вопрос о том, регулирует ли IFN- γ путь PI3K-Akt-mTOR независимо от передачи сигналов STAT, нуждается в дальнейшем изучении [8]. В литературе рассматриваются и другие пути передачи сигналов, включающие MAP-киназу, PI3K, JNK, CaMKII и NF- κ B, которые регулируют многие аспекты биологического действия IFN- γ , взаимодействуя с каноническим сигнальным путем JAK-STAT или действуя параллельно с ним [9, 10].

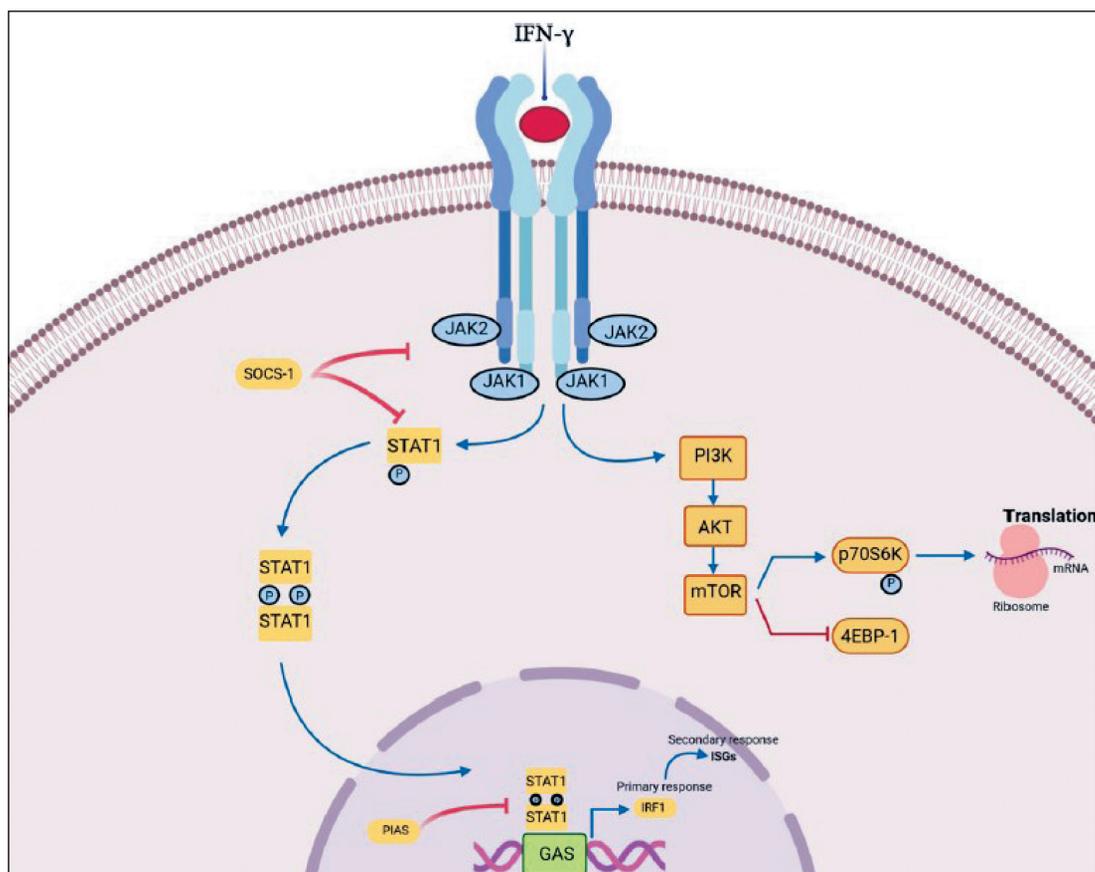


Рис. 1. Сигнальные пути IFN- γ . Канонический сигнальный путь IFN- γ требует активации его рецептора, рецептора IFN- γ (IFNGR) и, как следствие, стимуляции передачи сигналов JAK/STAT (янус-киназа/преобразователи сигналов и активаторы транскрипции). Связывание IFN- γ с комплексом IFNGR приводит к тесной ассоциации IFNGR1 и IFNGR2 и переориентации их внутриклеточных доменов. Тесная ассоциация белков JAK1 и JAK2 способствует ауто- и трансфосфорилированию и ферментативной активации. Кроме того, активированные белки JAK фосфорилируют центр связывания STAT1, активируя его димеризацию и транслокацию в ядро, где он связывается с элементами γ -активированного центра (GAS) и способствует транскрипции генов. Путь JAK-STAT отрицательно регулируется во многих местах: SOCS подавляет активацию JAK и STAT, тогда как PIAS ингибирует транскрипцию генов, индуцированную IFN- γ . В неканоническом пути IFN- γ стимулирует ось STAT1-PI3K-Akt, что приводит к участию мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) в передаче сигналов интерферона. Кроме того, каскад киназ mTOR/p70S6 способствует трансляции мРНК эффекторных белков [7]

Fig. 1. Signaling pathways of IFN- γ . Canonical IFN- γ signaling pathway requires activation of its receptor, IFN- γ receptor (IFNGR) and consequent, stimulation of JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) signaling. The binding of IFN- γ to the IFNGR complex results in tight association of IFNGR1 and IFNGR2 and a reorientation of their intracellular domains. Close association of JAK1 and JAK2 proteins facilitate auto- and transphosphorylation and enzymatic activation. Furthermore, activated JAK proteins phosphorylate the STAT1 binding site, activating his dimerization and translocation to the nucleus where it binds to γ -activated site (GAS) elements and promotes gene transcription. The JAK-STAT pathway is negatively regulated at multiple sites: SOCS suppresses JAK and STAT activation, while PIAS inhibits IFN- γ induced gene transcription. In a non-canonical pathway, IFN- γ stimulates STAT1-PI3K-Akt axis what leads to implication of mammalian target of rapamycin (mTOR) in interferon signaling. Furthermore, mTOR/p70S6 kinase cascade promotes mRNA translation of effector proteins [7]

Противоопухолевые эффекты интерферона- γ

IFN- γ выступает в качестве межклеточного коммуникатора, что делает его особенно важным для поддержания иммунного гомеостаза. IFN- γ участвует в активации наивных CD4⁺ Т-клеток, определяя их дифференцировку в направлении Th1 (в качестве экспериментальной модели использованы мононуклеарные клетки крови человека) [11]. Он активирует собственную продукцию в клетках Th1 через петлю положительной обратной связи и ингибирует дифференцировку Th2 и Th17. IFN- γ необходим для созревания наивных Т-клеток до эффекторных CD8⁺ Т-клеток, может увеличивать подвижность цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и их способность к разрушению клеток, несущих антиген [12]. Кроме того, он усиливает цитотоксическую активность НК-клеток [7]. В итоге IFN- γ не только инициирует иммунный ответ, стимулируя активацию Т-клеток, но и предотвращает их сверхактивацию с последующей анергией.

Он также способен действовать на клетки в ТМЕ – макрофаги, супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC), дендритные клетки (ДК) и В-клетки. IFN- γ стимулирует поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1, ингибирует их фенотип M2, повышает способность макрофагов к секреции хемокинов, что способствует эффективному противоопухолевому иммунному ответу и торможению роста опухолей у мышей C57BL/6, индуцированных путем подкожной инъекции клеточной линии меланомы B16F10 [13]. Передача сигналов IFN- γ в ДК приводит к их созреванию, высокой экспрессии костимулирующих молекул, секреции цитокинов семейства IL-12 совместно с IL-1 β и последующей активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [14]. Через фактор транскрипции IRF1 IFN- γ способствует усилению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на иммунных и на неиммунных клетках и распознаванию эффекторными Т-клетками чужеродных антигенов [15–17]. Показана также способность IFN- γ повышать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса [4].

При различных типах опухолей (рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак) IFN- γ может оказывать антипролиферативное действие на опухолевые клетки за счет усиления экспрессии белков-ингибиторов клеточного цикла p27Kip, p16 или p21. В клеточных линиях колоректального рака IFN- γ вызывает апоптоз, связанный с аутофагией [18]. Более того, IFN- γ , продуцируемый Т-клетками chNKG2D, но не GM-CSF, индуцирует макрофаги к продукции оксида азота и усиливает макрофагальный лизис клеток рака яичников ID8 у мышей [19]. По данным С. Fang et al. (2021), еще одним механизмом опосредованного IFN- γ противоопухолевого действия является стресс эндоплазматического ретикула (ER), сопрово-

ждающийся быстрым синтезом белка и клеточным стресс-ответом, что способствует остановке клеточного цикла и апоптотической гибели клеток [20].

Согласно исследованию Т. Kammertoens et al. (2017), IFN- γ способен индуцировать снижение количества эндотелиальных клеток, вызывать деструкцию кровеносных сосудов, а затем некроз опухолевой ткани [21]. Он также ингибирует образование опухолевых кровеносных сосудов путем подавления синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A).

IFN- γ -опосредованная активация пути IDO1-Кун-AhR-p27 переводит подобные стволовым клеткам опухолевые TRC-клетки, способные повторно заселять опухоли (репопуляция опухолевых клеток), в состояние покоя [22], которое индуцируется дозой IFN- γ 200 нг/мл, но может поддерживаться и дозой 20 нг/мл. Эксперимент проводился на линиях опухолевых клеток человека A375 (меланомы), MCF7 (рака молочной железы) и HepG2 (рака печени). IFN- γ также ограничивает количество метастазов за счет увеличения экспрессии белка внеклеточного матрикса фибронектина 1 [23].

В исследовании В.Г. Исаевой и соавт. (2022) продемонстрирован отчетливый статистически значимый противоопухолевый эффект IFN- γ в отношении опухоли с мультицентричным характером роста (карцинома Эрлиха) у экспериментальных животных [24]. Авторы применяли высокие дозы IFN- γ . Препарат вводили в дозе 42 860 МЕ/кг трехкратно подкожно в область холки животного в объеме 0,1 мл 1 раз в сутки, через 3 сут после трансплантации опухолевых клеток.

IFN- γ имеет решающее значение для иммуноредирования опухоли [10]. Эта концепция описывает переход роли иммунной системы от ограничивающей опухоль к разрешающей через три последовательные фазы: элиминацию, равновесие и ускользание, во время которых опухоли приспособляются к росту в иммунокомпетентном хозяине. Отсутствие передачи сигналов IFN- γ у мышей способствует инициации и росту химически индуцированных, трансплантированных или спонтанно возникающих новообразований. Кроме того, широко изучалась значимость IFN- γ в деструкции опухолей иммунной системой во время фазы элиминации и для поддержания фазы равновесия, когда скрытый рост опухоли еще контролируется [25]. Серия исследований на мышах, дефицитных по IFN- γ либо с заблокированным моноклональным антителом, эндогенным IFN- γ , ясно указала на противоопухолевую роль IFN- γ . Согласно А. Mucci et al. (2021), перенос гена IFN- γ в гемопоэтические стволовые клетки позволил контролировать прогрессирование опухоли в мышинных моделях острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (B-ALL) и колоректальной карциномы (MC38) [26].

Проонкогенные эффекты интерферона- γ

В некоторых экспериментальных исследованиях, проведенных на клеточных линиях или лабораторных животных с использованием IFN- γ , были продемонстрированы его проопухолевые эффекты. Однако результаты этих работ следует интерпретировать с учетом использованных доз IFN- γ . Так, длительное воздействие низких доз IFN- γ (5–100 нг/мл) способно индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) в клетках рака предстательной железы и почки через сигнальный путь JAK-STAT [27, 28]. Это приводит к индукции экспрессии транскрипционных факторов, вовлеченных в ЭМП (IFIT5, ZEB1, Slug), подавлению экспрессии миРНК-101, миРНК-128 и миРНК-363, сопровождается повышением способности опухолевых клеток к миграции и инвазии.

В исследовании D. Korentzelos et al. (2021) применение IFN- γ у экспериментальных животных (гамма-мышей NOD/SCID) в низких дозах (0,005 мкг/кг) способствовало развитию диффузной инфильтрации печени метастазами рака предстательной железы, индуцированного введением DU145-L клеток [29]. Но те же авторы продемонстрировали, что IFN- γ может быть полезен в комбинированных режимах для индукции чувствительности к иммунотерапии и химиотерапии при метастазах в печень кастрационно резистентного рака простаты. Y.H. Xu et al. (2018) было показано, что IFN- γ в низких дозах (5, 10 и 20 нг/мл для обработки культуры клеток SGC-7901 и MGC-803 и 20 нг/мл однократно) индуцирует пролиферацию и метастазирование клеток рака желудка, по крайней мере частично, за счет усиления передачи сигналов NF- κ B, опосредованной интегрином β 3 [30]. По данным B. Dillinger et al. (2018), IFN- γ -индуцированная индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) взаимодействует с ганглиозидами, продуцируемыми опухолевыми клетками, и препятствует способности дендритных клеток активировать Т-клетки в ТМЕ, что приводит к иммуносупрессии. Дозы IFN- γ , используемые в эксперименте, не превышали 100 ЕД/мл. [31]. S. Tong et al. (2022), используя мышиную модель ксенотрансплантата меланомы человека, показали, что низкие дозы IFN- γ (250 ед/мл) усиливали рост опухоли по сравнению с контролем [32].

Согласно исследованию M. Song et al. (2019), концентрация IFN- γ в ТМЕ определяет, будет ли функция данного цитокина про- или противоопухолевой [8]. По мнению исследователей, низкий уровень IFN- γ (0,072–0,152 нг/мл), генерируемый Т- или НК-клетками в ТМЕ опухолей человека, может привести к неэффективности иммунотерапии, индуцируя рост опухоли через активацию передачи сигналов через ICAM1-PI3K-Akt-Notch1 в раковых клетках. Доза IFN- γ , доставляемая к злокачественным новообразованиям при использовании иммунотерапии на основе IFN- γ , должна

быть высокой (≥ 100 нг/мл). Основным механизмом действия высоких доз IFN- γ является активация передачи сигналов по пути JAK-STAT1.

Таким образом, воздействие IFN- γ в микроокружении опухоли может как способствовать ее росту, так и подавлять его, но это воздействие является дозозависимым. Универсальность действия IFN- γ и его биологические эффекты сделали актуальными попытки терапевтического применения IFN- γ с целью достижения выраженных ответов в клинической практике.

Возможности применения интерферона- γ в терапии злокачественных опухолей

Терапия IFN- γ в настоящее время не входит в стандарты лечения солидных опухолей, однако проведены многочисленные клинические исследования, показавшие ее эффективность в виде монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами при различных злокачественных новообразованиях. J.E. Talmadge et al. (1987), проводившими доклиническую оценку эффективности и безопасности рекомбинантных цитокинов, в том числе IFN- γ , показано, что IFN- γ обладает узким окном активности с колоколообразной формой кривой терапевтического ответа и его противоопухолевые эффекты являются дозозависимыми. Оптимальная дозировка составляет 50 000 МЕ 3 раза в нед [33]. Такой режим введения сопровождается повышенной токсичностью в виде гриппоподобного синдрома, устранить который можно применением ацетилсалициловой кислоты, парацетамола или других жаропонижающих средств.

По данным A. Giannopoulos et al. (2003), профилактическое интравезикулярное введение IFN- γ ($1,5 \times 10^7$ МЕ/инстиляция) пациентам с поверхностным переходо-клеточным раком мочевого пузыря, перенесшим трансуретральную резекцию опухоли, эффективно для предотвращения рецидивов заболевания. У 73,4 % больных в данной группе не наблюдалось развития опухоли в течение среднего периода наблюдения 26,5 мес (диапазон 3–49 мес) против 57,2 % в группе сравнения, получавшей внутривезикулярно инстиляции митомицина С [34].

По данным С. Marth et al. (2006), применение IFN- γ в сочетании с карбоплатином и паклитакселом в терапии первой линии больных раком яичников III–IV стадии по FIGO безопасно и позволяет достичь полных или частичных ответов у 71 % больных, получавших сочетанное лечение. IFN- γ вводили в возрастающей дозе от 6 дней/цикл с 0,025 мг подкожно до 9 дней/цикл с 0,1 мг подкожно [35].

У пациентов с радикально прооперированной аденокарциномой легких проведение адъювантной химиотерапии (карбоплатин AUC5/этопозид) в сочетании с рекомбинантным человеческим IFN- γ (500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн МЕ на одно

введение во 2, 4 и 6-й дни цикла, внутривенно, капельно) способствовало тенденции к улучшению показателей 3-летней безрецидивной выживаемости [36].

В работе А.Ю. Арджа и соавт. (2020) 93 больных раком яичников с III–IV стадией были разделены на 4 группы, две из которых получали IFN- γ в сочетании с неoadъювантной химиотерапией. Авторы показали, что сочетанное лечение приводит к снижению пролиферативного потенциала опухоли и экспрессии опухолевыми клетками p53, особенно при внутривенном способе введения IFN- γ в курсах неoadъювантной химиотерапии [37]. Оба фактора могут рассматриваться в качестве критериев эффективности проводимого лечения и хорошего прогноза заболевания.

Клинические исследования с включением IFN- γ в состав противоопухолевой лекарственной терапии в настоящее время проводятся при различных новообразованиях. Так, в исследовании NCT02948426 I фазы планируется проведение внутривенных инфузий аутологичных моноцитов в сочетании с силатроном (пегинтерфероном альфа-2b) и актиммуном (интерфероном гамма-1b) у женщин с рецидивирующим или рефрактерным раком яичников, раком фаллопиевых труб или первичным раком брюшины. В исследовании NCT02614456 I фазы комбинированная иммунотерапия с использованием IFN- γ и ниволумаба, ингибитора PD-1 будет проводиться пациентам с солидными опухолями поздних стадий, у которых наблюдалось прогрессирование, по крайней мере, после одной предшествующей линии системной терапии, которая могла включать иммунотерапию. Пациентов планируется лечить в течение 1 нед (индукционной фазы) IFN- γ , затем (комбинированная фаза) IFN- γ и ниволумабом в течение трех циклов, после чего лечение будет проводиться ниволумабом в сроке до 1 года (фаза монотерапии). Ознакомиться с запланированными клиническими исследованиями IFN- γ в онкологии можно на официальном международном вебсайте www.clinicaltrials.gov.

Таким образом, проведенные клинические исследования показывают целесообразность включения в состав противоопухолевого лечения больных с различными злокачественными новообразованиями IFN- γ , при условии его использования в высоких дозах.

Интерферон- γ – один из факторов прогнозирования успеха противоопухолевой анти-PD-1/PD-L1 терапии

IFN- γ , безусловно, играет важную роль в успехе иммунотерапии нового поколения, которая доказала свое превосходство над другими способами лечения рака. Показано, что пролонгированная активность IFN- γ имеет решающее значение для противоопухолевого иммунного ответа [38].

Процесс стимулирования выработки IFN- γ осуществляется через увеличение продукции IL-12 и усиление функции цитотоксических клеток по принципу петли положительной обратной связи [39]. Восстановление противоопухолевого иммунного ответа при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в значительной степени сопровождается повышением в крови уровня IFN- γ и индуцируемых IFN- γ хемокинов (CXCL-9 и CXCL-10), а также увеличением количества IFN- γ -продуцирующих Т-клеток в периферической крови и опухолевых тканях [40].

По мнению ряда исследователей [41], присутствие IFN- γ в ТМЕ необходимо для оптимального противоопухолевого ответа у онкологических больных, получающих моно- или комбинированную иммуноонкологическую терапию. Согласно K. Mimura et al. (2018), большие раком желудка с высокой инфильтрацией CD8⁺Т-клеток и внутриопухолевой экспрессией IFN- γ могут лучше отвечать на терапию ингибиторами PD-L1 [42].

Чрезвычайно важна роль сохранения чувствительности к передаче сигналов IFN- γ для предотвращения приобретения устойчивости опухолевых клеток к иммунотерапии [10]. Ослаблять передачу сигналов IFN- γ и ограничивать эффективность иммуноонкологической терапии может старение организма-опухоленосителя, что показано для пациентов с тройным негативным РМЖ [43]. Кроме того, пролонгированная передача сигналов рецептора IFN- γ в опухолевых клетках может опосредовать устойчивость к иммуноонкологическим препаратам за счет эпигеномных изменений в сигнальном пути JAK/STAT. Установлено, что опухоли, устойчивые к иммунотерапии, имеют дефекты в передаче сигналов IFN- γ , а именно потерю генов *IFNGR1*, *IRF-1*, *JAK2* и *IFNGR2*, а также амплификацию ингибирующих передачу сигнала генов *SOCS1* и *PIAS4* [44]. По данным C.S. Grasso et al. (2020), весьма перспективно сочетание терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с методами лечения, которые усиливают передачу сигналов IFN- γ внутри опухолей [45]. Согласно исследованиям S. Zhang et al. (2020), комбинаторные стратегии с включением IFN- γ могут быть рациональным вариантом для преодоления резистентности опухоли к блокаторам иммунных контрольных точек PD-1 путем усиления инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-клетками, придания Т-клеткам устойчивости к анергии, опосредованной PD-1/PD-L1, или одновременно блокирования других механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа. В частности, такие технологии могут оказаться эффективными у больных раком поджелудочной железы [46], синовиальной саркомой и миксоидной/круглоклеточной липосаркомой [47].

Анализируя профили экспрессии генов в образцах опухолевой ткани, M. Ayers et al. (2017)

обнаружили, что пациенты с метастатической меланомой, плоскоклеточным раком головы и шеи и больные раком желудка, которые ответили на терапию анти-PD-1, имели более высокую экспрессию генов, связанных с IFN- γ по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Они предположили, что сигнатура IFN- γ (*IDO1*, *CXCL10*, *CXCL9*, *HLA-DRA*, *STAT1* и *IFNG*) может быть прогностическим маркером клинического ответа на иммуноонкологические препараты [48]. Сигнатура IFN- γ с 4 генами (*IFNG*, *CD274*, *LAG3* и *CXCL9*) была предложена в качестве идентификационного паттерна для больных раком мочевого пузыря и немелкоклеточным раком легкого, в лечении которых эффективен дурвалумаб (анти-PD-L1) [49]. У пациентов со светлоклеточным раком почки сигнатура, связанная с реакцией на IFN- γ , включала 7 генов: *CIS*, *IFI44*, *ST3GAL5*, *NUP93*, *TDRD7*, *DDX60* и *ST8SIA4*, а оценка риска, полученная на основе этой характеристики, являлась независимым прогностическим маркером выживаемости пациентов [50]. Сигнатура IFN- γ позволяет прогнозировать патологический ответ после неoadьювантной терапии ипилимумабом + ниволумабом при меланоме III стадии [51].

По мнению С. Cui et al. (2021), помимо биомаркеров, идентифицированных при профилировании экспрессии генов и анализе РНК, соотношение между сигнатурой IFN- γ и сигнатурой иммуносупрессии лучше предсказывает ответ на терапию анти-PD-1 у пациентов с меланомой [52]. Предложена также IFN-зависимая сигнатура генов в качестве маркера чувствительности к химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) [53].

Для оценки ожидаемой эффективности иммуноонкологических препаратов некоторые исследователи предлагают определять IFN- γ в периферической крови больных. Так, по данным Е. Boutsikou et al. (2018), у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) повышение уровня IFN- γ в периферической крови на момент постановки диагноза и через 3 мес после начала лечения достоверно коррелировало с улучшением ответа на иммунотерапию и более длительной выживаемостью. Этот факт потенциально может

играть важную роль в отборе пациентов, получающих наибольшую пользу от ингибиторов анти-PD-1 [54].

Дальнейшее изучение сигнальных путей IFN- γ , исследование индивидуальных особенностей иммунопептида, презентруемого молекулами гистосовместимости на опухолевых клетках, позволят персонализировать проводимое лечение и с большей уверенностью прогнозировать восприимчивость к иммуноонкологическим препаратам.

Заключение

IFN- γ играет одну из центральных ролей в регуляции иммунного ответа. Он участвует во множестве путей передачи сигналов, отвечающих за реализацию жизненного цикла клеток. В настоящее время не вызывает сомнений двойственная роль IFN- γ в развитии злокачественных новообразований, включающая не только противоопухолевое, но и проопухолевое действие. Результат передачи сигналов IFN- γ зависит от специфического для опухоли контекста, величины и длительности сигнала, сигналов микроокружения. Хотя результаты проведенных доклинических и клинических исследований противоречивы, IFN- γ или индукторы IFN- γ остаются многообещающими агентами для включения в комбинированную противоопухолевую терапию. Низкие дозы препарата чаще способствуют опухолевой прогрессии, напротив, использование высоких доз обычно оказывает противоопухолевое действие.

Возможным путем повышения эффективности методов лечения с помощью IFN- γ может явиться разработка системы для доставки соответствующего количества цитокина к клеткам-мишеням, сводящей к минимуму его побочные эффекты. Эта стратегия может оказаться полезной в сочетании не только с традиционными методами терапии, но с блокаторами иммунных контрольных точек для преодоления регуляторных эффектов IFN- γ . Для эффективной терапии необходимо индивидуально оценивать иммунный профиль пациентов или иммунный контекст, принимая во внимание, что он может модифицироваться на протяжении противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mandai M., Hamanishi J., Abiko K., Matsumura N., Baba T., Konishi I. Dual Faces of IFN γ in Cancer Progression: A Role of PD-L1 Induction in the Determination of Pro- and Antitumor Immunity. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(10): 2329–34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0224.
2. Mendoza J.L., Escalante N.K., Jude K.M., Sotolongo Bellon J., Su L., Horton T.M., Tsutsumi N., Berardinelli S.J., Haltiwanger R.S., Piehler J., Engleman E.G., Garcia K.C. Structure of the IFN γ receptor complex guides design of biased agonists. *Nature.* 2019; 567 (7746): 56–60. doi: 10.1038/s41586-019-0988-7.
3. Burke J.D., Young H.A. IFN- γ : A cytokine at the right time, is in the right place. *Semin Immunol.* 2019; 43. doi: 10.1016/j.smim.2019.05.002.
4. Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019; 11(3): 1–20. doi: 10.1101/cshperspect.a028480.

5. Schmiedel B.J., Singh D., Madrigal A., Valdovino-Gonzalez A.G., White B.M., Zapardiel-Gonzalo J., Ha B., Altay G., Greenbaum J.A., McVicker G., Seumois G., Rao A., Kronenberg M., Peters B., Vijayanand P. Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. *Cell.* 2018; 175(6): 1701–15. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.022.
6. Negishi H., Tadatsugu T., Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 10(11): 1–15. doi: 10.1101/cshperspect.a028423.
7. Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020; 8; 49. doi: 10.1186/s40364-020-00228-x.
8. Song M., Ping Y., Zhang K., Yang L., Li F., Zhang C., Cheng S., Yue D., Maimela N.R., Qu J., Liu S., Sun T., Li Z., Xia J., Zhang B., Wang L., Zhang Y. Low-Dose IFN γ Induces Tumor Cell Stemness in Tumor Microenvironment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 2019; 79(14): 3737–48. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0596.

9. Zaidi M.R. The Interferon-Gamma Paradox in Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(1): 30–8. doi: 10.1089/jir.2018.0087.
10. Mojic M., Takeda K., Hayakawa Y. The Dark Side of IFN- γ : Its Role in Promoting Cancer Immuno-evasion. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 89. doi: 10.3390/ijms19010089.
11. Kang K., Park S.H., Chen J., Qiao Y., Giannopoulou E., Berg K., Hanidu A., Li J., Nabozny G., Kang K., Park-Min K.H., Ivashkiv L.B. Interferon- γ Represses M2 Gene Expression in Human Macrophages by Disassembling Enhancers Bound by the Transcription Factor MAF. *Immunity.* 2017; 47(2): 235–50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.017.
12. Bhat P., Leggatt G., Waterhouse N., Frazer I.H. Interferon- γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. *Cell Death Dis.* 2017; 8(6). doi: 10.1038/cddis.2017.67.
13. Paul S., Chhatar S., Mishra A., Lal G. Natural killer T cell activation increases iNOS+CD206-M1 macrophage and controls the growth of solid tumor. *J Immunother Canc.* 2019; 7(1): 1–13. doi: 10.1186/s40425-019-0697-7.
14. Fang P., Li X., Dai J., Cole L., Camacho J.A., Zhang Y., Ji Y., Wang J., Yang X.F., Wang H. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 97. doi: 10.1186/s13045-018-0637-x.
15. Ni L., Lu J. Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Med.* 2018; 7: 4509–16. doi:10.1002/cam4.1700.
16. Gocher A.M., Workman C.J., Vignali D.A.A. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol.* 2022; 22(3): 158–72. doi: 10.1038/s41577-021-00566-3.
17. Ong C., Lyons A.B., Woods G.M., Flies A.S. Inducible IFN- γ expression for MHC-I upregulation in devil facial tumor cells. *Front Immunol.* 2019; 9: 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2018.03117.
18. Wang Q.S., Shen S.Q., Sun H.W., Xing Z.X., Yang H.L. Interferon-gamma induces autophagy-associated apoptosis through induction of cPLA2-dependent mitochondrial ROS generation in colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 498(4): 1058–65. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.118.
19. Spear P., Barber A., Rynda-Applé A., Sentman C.L. Chimeric antigen receptor T cells shape myeloid cell function within the tumor microenvironment through IFN-gamma and GM-CSF. *J Immunol.* 2012; 188: 6389–98. doi: 10.4049/jimmunol.1103019.
20. Fang C., Weng T., Hu S., Yuan Z., Xiong H., Huang B., Cai Y., Li L., Fu X. IFN- γ -induced ER stress impairs autophagy and triggers apoptosis in lung cancer cells. *Oncoimmunology.* 2021; 10(1). doi: 10.1080/2162402X.2021.1962591.
21. Kammertoens T., Friese C., Arina A., Idel C., Briesemeister D., Rothe M., Ivanov A., Szymborska A., Patone G., Kunz S., Sommermeyer D., Engels B., Leisegang M., Textor A., Fehling H.J., Fruttiger M., Lohoff M., Herrmann A., Yu H., Weichselbaum R., Uckert W., Hübner N., Gerhardt H., Beule D., Schreiber H., Blankenstein T. Tumour ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression. *Nature.* 2017; 545(7652): 98–102. doi: 10.1038/nature22311.
22. Liu Y., Liang X., Yin X., Lv J., Tang K., Ma J., Ji T., Zhang H., Dong W., Jin X., Chen D., Li Y., Zhang S., Xie H.Q., Zhao B., Zhao T., Lu J., Hu Z.W., Cao X., Qin F.X., Huang B. Blockade of IDO-kyurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells. *Nat Commun.* 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15207.
23. Glasner A., Levi A., Enk J., Isaacson B., Viukov S., Orlanski S., Scope A., Neuman T., Enk C.D., Hanna J.H., Sexl V., Jonjic S., Seliger B., Zitvogel L., Mandelboim O. Nkp46 Receptor-Mediated Interferon- γ Production by Natural Killer Cells Increases Fibronectin I to Alter Tumor Architecture and Control Metastasis. *Immunity.* 2018; 48(1): 107–19. doi: 10.1016/j.immuni.2017.12.007. Erratum in: *Immunity.* 2018; 48(2): 396–8.
24. Исаева В.Г., Гривцова Л.Ю., Жовтун Л.П., Самборский С.М., Фалалеева Н.А. Противоопухолевый эффект рекомбинантного интерферона гамма в экспериментальной модели билатеральной солидной карциномы Эрлиха. Успехи молекулярной онкологии. 2022; 9(2): 111–9. [Isaeva V. G., Gritsova L. Y., Zhovtun L. P., Samborskij S.M., Falaleeva N.A. Antitumor effect of recombinant interferon-gamma in an experimental model of Ehrlich's bilateral solid carcinoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2022; 9(2): 111–9. (in Russian)]. doi: 10.1016/j.aml.2022.09.2-111-119.
25. Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber R.D. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95(13): 7556–61. doi: 10.1073/pnas.95.13.7556.
26. Mucci A., Antonarelli G., Caserta C., Vittoria F.M., Desantis G., Pagani R., Greco Be, Casucci M., Escobar G., Passerini L., Lachmann N., Sanvito F., Barcella M., Merelli I., Naldini L., Gentner B. Myeloid cell-based delivery of IFN- γ reprograms the leukemia microenvironment and induces anti-tumoral immune responses. *EMBO Mol Med.* 2021; 13(10). doi: 10.15252/emmm.202013598.
27. Lo U.G., Pong R.C., Yang D., Gandee L., Hernandez E., Dang A., Lin C.J., Santoyo J., Ma S., Sonavane R., Huang J., Tseng S.F., Moro L., Arbini A.A., Kapur P., Raj G.V., He D., Lai C.H., Lin H., Hsieh J.T. IFN- γ -Induced IFIT5 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer via miRNA Processing. *Cancer Res.* 2019; 79(6): 1098–112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2207.
28. Lo U.G., Bao J., Cen J., Yeh H.C., Luo J., Tan W., Hsieh J.T. Interferon-induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition leading to renal cancer invasion. *Am J Clin Exp Urol.* 2019; 7(1): 31–45.
29. Korentzelos D., Wells A., Clark A.M. Interferon- γ increases sensitivity to chemotherapy and provides immunotherapy targets in models of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 6657. doi: 10.1038/s41598-022-10724-9.
30. Xu Y.H., Li Z.L., Qiu S.F. IFN- γ Induces Gastric Cancer Cell Proliferation and Metastasis Through Upregulation of Integrin β 3-Mediated NF- κ B Signaling. *Transl Oncol.* 2018; 11(1): 182–92. doi: 10.1016/j.tranon.2017.11.008.
31. Dillinger B., Ahmadi-Erber S., Lau M., Hoelzl M.A., Erhart F., Juergens B., Fuchs D., Heitger A., Ladisch S., Dohnal A.M. IFN- γ and tumor gangliosides: implications for the tumor microenvironment. *Cell Immunol.* 2018; 325: 33–40. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.014.
32. Tong S., Cinelli M.A., El-Sayed N.S., Huang H., Patel A., Silverman R.B., Yang S. Inhibition of interferon-gamma-stimulated melanoma progression by targeting neuronal nitric oxide synthase (nNOS). *Sci Rep.* 2022; 12(1): 1701. doi: 10.1038/s41598-022-05394-6.
33. Talmadge J.E., Black P.L., Tribble H., Pennington R., Bowersox O., Schneider M., Phillips H. Preclinical approaches to the treatment of metastatic disease: therapeutic properties of rH TNF, rM IFN-gamma, and rH IL-2. *Drugs Exp Clin Res.* 1987; 13(6): 327–37.
34. Giannopoulos A., Constantinides C., Fokaeas E., Stravodimos C., Giannopoulou M., Kyroudi A., Gounaris A. The immunomodulating effect of interferon-gamma intravesical instillations in preventing bladder cancer recurrence. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(15): 5550–8.
35. Marth C., Windbichler G.H., Hausmaninger H., Petru E., Estermann K., Pelzer A., Mueller-Holzner E. Interferon-gamma in combination with carboplatin and paclitaxel as a safe and effective first-line treatment option for advanced ovarian cancer: results of a phase I/II study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16(4): 1522–8. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00622.x.
36. Пыльцин С.П., Златник Е.Ю., Лазутин Ю.Н., Сергостьянц Г.З., Загора Г.И., Лейман И.А., Анистратов П.А. Влияние ингарона на иммунный статус больных аденокарциномой легкого в процессе адьювантного лечения. Медицинская иммунология. 2014; 16(6): 559–66. [Pylytsin S.P., Zlatnik E.Yu., Lazutin Yu.N., Sergostyants G.Z., Zakora G.I., Leyman I.A., Anistratov P.A. Effect of ingaron on the immune status of patients with lung adenocarcinoma during adjuvant treatment. *Medical Immunology.* 2014; 16(6): 559–66. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-559-566.
37. Арджа А.Ю., Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Вереникина Е.В., Женило О.Е., Никитина В.П., Меньшенина А.П., Сагакянц А.Б., Черникова Е.Н., Якубова Д.Ю., Шульгина О.Г. Особенности экспрессии некоторых иммуногистохимических маркеров у больных раком яичников III–IV стадии как критерий эффективности применения химиотерапии. Наука молодых. 2020; 8(4): 582–90. [Arzha A.Yu., Nepomnyashchaya E.M., Zlatnik E.Yu., Ulianova E.P., Verenikina E.V., Zhenilo O.E., Nikitina V.P., Menshenina A.P., Sagakyants A.B., Chernikova E.N., Yakubova D.Yu., Shulgina O.G. Characteristics of expression of some immunohistochemical markers in patients with stage IIIc–IV ovarian cancer as a criterion of effectiveness of chemoimmunotherapy. *Science of the Young.* 2020; 8(4): 582–90. (in Russian)]. doi: 10.23888/HMJ202084582-590.
38. Thibaut R., Bost P., Milo I., Cazaux M., Lemaître F., Garcia Z., Amit I., Breart B., Cornuot C., Schwikowski B., Bousso P. Bystander IFN- γ activity promotes widespread and sustained cytokine signaling altering the tumor microenvironment. *Nat Cancer.* 2020; 1(3): 302–14. doi: 10.1038/s43018-020-0038-2.
39. Garris C.S., Arlauckas S.P., Kohler R.H., Trefny M.P., Garren S., Piot C., Engblom C., Pfirschke C., Sivicki M., Gungabeesoon J., Freeman G.J., Warren S.E., Ong S., Browning E., Twitty C.G., Pierce R.H., Le M.H., Algazi A.P., Daud A.I., Pai S.I., Zippelius A., Weissleder R., Pittet M.J. Successful Anti-PD-1 Cancer Immunotherapy Requires T Cell-Dendritic Cell Crosstalk Involving the Cytokines IFN- γ and IL-12. *Immunity.* 2018; 49(6): 1148–61. doi: 10.1016/j.immuni.2018.09.024.
40. Park A., Yang Y., Lee Y., Kim M.S., Park Y.J., Jung H., Kim T.D., Lee H.G., Choi I., Yoon S.R. Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Thyroid Cancer Cells Suppresses Natural Killer Cell Function by Inhibiting NKG2D and Nkp46 Expression via STAT Signaling Pathways. *J Clin Med.* 2019; 8(6): 842. doi: 10.3390/jcm8060842.
41. Xu Y.P., Lv L., Liu Y., Smith M.D., Li W.C., Tan X.M., Cheng M., Li Z., Bovino M., Aubé J., Xiong Y. Tumor suppressor TET2 promotes cancer immunity and immunotherapy efficacy. *J Clin Invest.* 2019; 129(10): 4316–31. doi: 10.1172/JCI129317.

42. Mimura K., Teh J.L., Okayama H., Shiraishi K., Kua L.F., Koh V., Smoot D.T., Ashktorab H., Oike T., Suzuki Y., Fazreen Z., Asuncion B.R., Shabbir A., Yong W.P., So J., Soong R., Kono K. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2018; 109(1): 43–53. doi: 10.1111/cas.13424.
43. Sceney J., Goreczny G.J., Wilson K., Morrow S., DeCristo M.J., Ubellacker J.M., Qin Y., Laszewski T., Stover D.G., Barrera V., Hutchinson J.N., Freedman R.A., Mittendorf E.A., McAllister S.S. Interferon Signaling Is Diminished with Age and Is Associated with Immune Checkpoint Blockade Efficacy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2019; 9(9): 1208–27. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1454.
44. Gao J., Shi L.Z., Zhao H., Chen J., Xiong L., He Q., Chen T., Roszik J., Bernatchez C., Woodman S.E., Chen P.L., Hwu P., Allison J.P., Futreal A., Wargo J.A., Sharma P. Loss of IFN- γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell.* 2016; 167(2): 397–404. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069.
45. Grasso C.S., Tsoi J., Onyshchenko M., Abril-Rodriguez G., Ross-Macdonald P., Wind-Rotolo M., Champhekar A., Medina E., Torrejon D.Y., Shin D.S., Tran P., Kim Y.J., Puig-Saus C., Campbell K., Vega-Crespo A., Quist M., Martignier C., Luke J.J., Wolchok J.D., Johnson D.B., Chmielowski B., Hodi F.S., Bhatia S., Sharfman W., Urba W.J., Slingluff C.L. Jr., Diab A., Haanen J.B.A.G., Algarra S.M., Pardoll D.M., Anagnostou V., Topalian S.L., Velculescu V.E., Speiser D.E., Kalbasi A., Ribas A. Conserved Interferon- γ Signaling Drives Clinical Response to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Melanoma. *Cancer Cell.* 2020; 38(4): 500–15. doi: 10.1016/j.ccell.2020.08.005.
46. Zhang M., Huang L., Ding G., Huang H., Cao G., Sun X., Lou N., Wei Q., Shen T., Xu X., Cao L., Yan Q. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000308.
47. Zhang S., Kohli K., Black R.G., Yao L., Spadinger S.M., He Q., Pillarisetty V.G., Cranmer L.D., Van Tine B.A., Yee C., Pierce R.H., Riddell S.R., Jones R.L., Pollack S.M. Systemic Interferon- γ Increases MHC Class I Expression and T-cell Infiltration in Cold Tumors: Results of a Phase 0 Clinical Trial. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(8): 1237–43. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0940.
48. Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., Murphy E., Loboda A., Kaufman D.R., Albright A., Cheng J.D., Kang S.P., Shankaran V., Piha-Paul S.A., Yearley J., Seiwert T.Y., Ribas A., McClanahan T.K. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017; 127(8): 2930–40. doi: 10.1172/JCI91190.
49. Higgs B.W., Morehouse C.A., Streicher K., Brohawn P.Z., Pilataxi F., Gupta A., Ranade K. Interferon Gamma Messenger RNA Signature in Tumor Biopsies Predicts Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma or Urothelial Cancer Treated with Durvalumab. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(16): 3857–66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3451.
50. Liu L., Du X., Fang J., Zhao J., Guo Y., Zhao Y., Zou C., Yan X., Li W. Development of an Interferon Gamma Response-Related Signature for Prediction of Survival in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 4969–85. doi: 10.2147/JIR.S334041.
51. Reijers I.L.M., Dimitriadis P., Rozeman E.A., Krijgsman O., Cornelissen S., Bosch L.J.W., Broeks A., Menzies A., van de Wiel B.A., Scolyer R.A., Long G.V., Blank C.U. The interferon-gamma (IFN- γ) signature from baseline tumor material predicts pathologic response after neoadjuvant ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) in stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16): 9539. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9539.
52. Cui C., Xu C., Yang W., Chi Z., Sheng X., Si L., Xie Y., Yu J., Wang S., Yu R., Guo J., Kong Y. Ratio of the interferon- γ signature to the immunosuppression signature predicts anti-PD-1 therapy response in melanoma. *NPJ Genom Med.* 2021; 6(1): 7. doi: 10.1038/s41525-021-00169-w.
53. Tecalco-Cruz A.C., Macias-Silva M., Ramirez-Jarquín J.O., Méndez-Ambrosio B. Identification of genes modulated by interferon gamma in breast cancer cells. *Biochem Biophys Rep.* 2021; 27. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101053.
54. Boutsikou E., Domvri K., Hardavella G., Tsiouda D., Zarogoulidis K., Kontakiotis T. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1–8. doi: 10.1177/1758835918768238.

Поступила/Received 18.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 16.08.2023

Принята к публикации/Accepted 18.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Илюшин Андрей Леонидович, главный врач, ООО «ОнкоКейр Клиник 308» (г. Москва, Россия). E-mail: onkolog_77@mail.ru. ORCID: 0009-0000-5065-4342.

Богдашин Игорь Викторович, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог, ООО «Клиника иммунопатологии “Мира”» (г. Омск, Россия).

Алексанян Алексан Завенович, доктор медицинских наук, врач-онколог, ООО «ОнкоКейр Клиник 308» (г. Москва, Россия).

Новиков Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор кафедры молекулярной биологии и иммунопатологии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; заведующий лабораторией иммунохимии, ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» (г. Нижний Новгород, Россия). Author ID (Scopus): 7402005487. ORCID: 0000-0002-2449-7213.

Ашрафян Левон Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института онкогинекологии и маммологии, вице-президент, ООО «ОнкоКейр Клиник 308»; заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7204-370X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Илюшин Андрей Леонидович: отбор публикаций, написание статьи.

Богдашин Игорь Викторович: сбор и интерпретация данных.

Алексанян Алексан Завенович: научное редактирование, обзор литературы.

Новиков Виктор Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ашрафян Левон Андреевич: разработка концепции и дизайна.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey L. Ilyushin, MD, Chief Physician, LLC “OncoCare clinic 308” (Moscow, Russia). E-mail: onkolog_77@mail.ru. ORCID: 0009-0000-5065-4342.

Igor V. Bogdashin, MD, PhD, Allergist-Immunologist, LLC “Clinic of immunopathology “Mira” (Omsk, Russia).

Aleksan Z. Aleksanyan, MD, DSc, Oncologist, LLC “OncoCare clinic 308” (Moscow, Russia).

Viktor V. Novikov, DSc, Professor of the Department of Molecular Biology and Immunology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Head of the Laboratory of Immunochemistry, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Nizhny Novgorod, Russia). Author ID (Scopus): 7402005487. ORCID: 0000-0002-2449-7213.

Levon A. Ashrafyan, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Vice President, LLC “OncoCare clinic 308”; Deputy Director, of the V.I. Kulakov National Research Medical Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7204-370X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey L. Ilyushin: publication selection, manuscript writing.

Igor V. Bogdashin: data collection and interpretation.

Aleksan Z. Aleksanyan: scientific editing, literature review.

Viktor V. Novikov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Levon A. Ashrafyan: concept and design development.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Марковский А.В.* Особенности метаболизма аминотиолов и прогрессирование рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 128–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-128-134

For citation: *Markovsky A. V.* Features of aminothiols metabolism and progression of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 128–134. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-128-134

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОТИОЛОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Марковский

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39А. E-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Аннотация

Введение. Дисбаланс аминотиолового обмена – потенциальный фактор риска злокачественной трансформации клеток и развития онкологических заболеваний, в том числе опухоли молочной железы с лидирующей мировой позицией в структуре онкологической заболеваемости. **Цель исследования** – обобщение имеющихся данных об особенностях метаболизма тиолов как одной из причин, способствующих развитию и прогрессированию рака молочной железы. **Материал и методы.** По базам данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, PubMed производился поиск литературных источников, опубликованных с 1999 по 2022 г., содержащих сведения по данной проблеме и дающих возможность оценить роль тиолзависимых метаболических нарушений регуляции тканевого окислительно-восстановительного равновесия в онкогенезе рака молочной железы. **Результаты.** В обзоре рассмотрены результаты как собственных, так и международных исследований по раку молочной железы, которые свидетельствуют о том, что дисбаланс тиоловых соединений, необходимых для поддержания умеренно восстановительной клеточной среды, противодействующей окислительному стрессу в ходе клеточного метаболизма и детоксикации, в условиях опухолевого прогрессирования может спровоцировать перепрограммирование ведущих звеньев антибластомной резистентности, способствующих онкопрогрессированию. **Заключение.** Более детальное исследование механизмов метаболизма аминотиолов в условиях рака молочной железы подчеркивает их особое значение для стабилизации клеточного генома и обеспечения антиоксидантной защиты клетки, а также понимания важной роли тиолов как координационного центра в окислительно-восстановительной сигнализации. Нарушения на любом этапе метаболизма тиолов могут играть этиологическую роль в онкогенетических патологиях, при этом роль тиолов как сигнальных молекул и особенности регуляции их метаболизма не стоит обобщать в отношении всей группы заболеваний. Определение сывороточных маркеров редокс-состояния у больных раком молочной железы, особенно при проведении противоопухолевой терапии, может служить для объективной оценки эффективности лечения и адаптационных возможностей организма, а также прогнозирования опухолевого роста и оптимизации программы скрининга и профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболизм аминотиолов, окислительный стресс, пролиферация, канцерогенез.

FEATURES OF AMINOTHIOL METABOLISM AND PROGRESSION OF BREAST CANCER

A.V. Markovsky

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russia
39A, Gorky St., 672090, Chita, Russia. E-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Abstract

Background. Imbalance of aminothiols metabolism is a potential risk factor for malignant transformation of cells and cancer development, including breast cancer, which is the most commonly diagnosed cancer in the world. **The purpose of the study** was to summarize the available data on the characteristics of thiol metabolism as one of the factors contributing to the progression of breast cancer. **Material and Methods.**

Data were searched from 1999 to 2022 using the Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, PubMed databases, which made it possible to assess the role of thiol-dependent metabolic disturbances in the regulation of tissue redox balance in breast cancer genesis. **Results.** The review considers the results of both our own data and international studies on breast cancer, which suggest that an imbalance of thiol compounds necessary to maintain a moderately reducing cellular environment that counteracts oxidative stress during cellular metabolism and detoxification under conditions of tumor progression can provoke reprogramming of the leading links of antitumor resistance, contributing to cancer progression. **Conclusion.** A more detailed study of the mechanisms of aminothiols metabolism in breast cancer emphasizes their particular importance for stabilizing the cellular genome and providing antitoxic protection of the cell, as well as understanding the important role of thiols as a coordination center in redox signaling. Disturbances at any stage of thiol metabolism can play an etiological role in oncogenetic pathologies, while the role of thiols as signaling molecules and the regulation of their metabolism should not be generalized for the entire group of diseases. Determination of serum markers of the redox state in patients with breast cancer, especially during antitumor therapy, can serve for an objective assessment of the effectiveness of treatment and the adaptive capabilities of the body, as well as predicting tumor growth and optimizing the program for screening and preventing cancer.

Key words: breast cancer, aminothiol metabolism, oxidative stress, proliferation, carcinogenesis.

Несмотря на заметные улучшения в ранней диагностике и лечении онкологической патологии, по данным ВОЗ, к 2020 г. темпы снижения заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), наблюдаемые в последние десятилетия, замедлились [1]. Рак молочной железы является наиболее распространенным типом злокачественных опухолей среди женщин (21,2 %) и занимает 4-е место (7,4 %) по причинам смертности среди всех новообразований у населения России [2].

Одним из наиболее частых механизмов канцерогенеза РМЖ является окислительный стресс [3], развивающийся вследствие повышенного образования свободных радикалов и снижения механизма антиоксидантной защиты. В организме существует окислительный баланс между скоростью образования и удаления свободных радикалов, выполняющий регуляторную функцию и имеющий определенное значение в канцерогенезе [4]. Метаболиты окислительного стресса, в частности активные формы кислорода (АФК), синтезируются различными метаболическими путями, включая аэробное дыхание в митохондриях [5], и действуют как проканцерогены, повреждая компоненты клетки, такие как липиды, белки и ДНК [6].

Другим не менее важным участником оксидативного стресса является система тканевых антиоксидантов – аминотиолов и их производных. Это низкомолекулярные ингибиторы процессов окислительной деструкции органических систем в клетках, такие как глутатион, гомоцистеин, цистеин, цистеинилглицин и γ -глутамилцистеин [7], обладающие высокой реакционной активностью [8]. Функциональные сульфгидрильные группы (SH) в тиолах (в окисленной форме) действуют как субстраты для антиоксидантных ферментов и как поглотители свободных радикалов. В условиях, отличных от окислительного стресса, аминотиолы находятся в состоянии динамического тиол-дисульфидного гомеостаза (ТДГ) [9] – равновесия между своими восстановленными и окисленными до дисульфидов формами [10], которое выражается

линейной связью между соотношениями восстановленного/общего гомоцистеина, цистеина и глутатиона.

Однако исследования тиолового дисбаланса как одной из причин прогрессирования РМЖ показывают противоречивые результаты. Это, возможно, обусловлено отсутствием точного описания роли и характера изменений как низкомолекулярных тиолов, так и окисленных белков в процессах инициации и опухолевого прогрессирования, а также изменением устойчивости к химиотерапии РМЖ на каждом этапе, что подтверждается отсутствием результата или в ряде случаев обратным лечебному эффектом при использовании антиоксидантов для предотвращения данной патологии.

Функциональная двойственность активных форм кислорода и глутатиона, ограничивающих онкогенез РМЖ, с одной стороны, и провоцирующих его прогрессирование – с другой, также не добавляет понимания в этом вопросе. Отдельно стоит сказать о недостаточной изученности антиоксидантно-независимых функций аминотиолов в раковых клетках, а также взаимодействия между метаболизмом тиолов в опухоли и микроокружением карциномы молочной железы.

Аминотиолы и оксидативный стресс

Окислительно-восстановительный статус сульфгидрильных групп белков и низкомолекулярных аминотиолов является важной характеристикой редокс-состояния не только в нормальных, но и в раковых клетках, испытывающих мощный окислительный стресс вследствие кумуляции внутренних нарушений метаболизма. Для выживания раковые клетки используют тиоловые редокс-медиаторы, контролируемые пролиферативную активность иммортализованных клеток, что играет важную роль в модуляции опухолевого роста.

Динамический ТДГ поддерживается посредством реакций окисления АФК с SH-группой в тиолах [11] на клеточном уровне и играет важную роль в антиоксидантной защите, модуляции актив-

ности ферментов, апоптозе, детоксикации, клеточных сигнальных механизмах и иммунном ответе в организме [12]. Окисление аминокислот и образование дисульфидов как динамичный и обратимый процесс является ранней клеточной реакцией на окислительный стресс [13, 14], оценка которой имеет решающее значение для контроля внутриклеточного окисления при опухолевых заболеваниях различной локализации.

АФК играют важную роль в качестве вторичного посредника при низких концентрациях в регуляции многих клеточных функций и ферментативных реакций и тем самым могут увеличивать выживаемость клеток, а также стимулировать пролиферацию клеток. Однако превышение АФК физиологического уровня приводит к нарушениям окислительно-восстановительного гомеостаза, клеточной регуляции и может вызывать нестабильность генома, что приводит к неконтролируемому росту клеток и провокации канцерогенеза [15, 16]. Это доказывает клеточный окислительно-восстановительный дисбаланс, обнаруженный в различных раковых клетках по сравнению с нормальными. Следовательно, АФК несут двойственный характер, с одной стороны, как вторичные мессенджеры во внутриклеточных сигнальных каскадах, которые индуцируют и поддерживают онкогенный фенотип раковых клеток, и с другой – как противоопухолевые эффекторы, вызывающие клеточное старение и апоптоз.

Изменение состояния ТДГ у пациенток с РМЖ может происходить из-за окислительно-восстановительных реакций, индуцированных АФК, которые участвуют в регуляции редокс-сигнализации клетки и окислительных модификаций белков через общий уровень глутатиона в клетке или соотношения его форм. При этом отмечается способность последних к активизации процесса необратимого нитрования белков, сопряженного с образованием реактивных форм азота и усилением эффекта нитрозирующего стресса и, как следствие, изменением уровня тиоловых групп в белках плазмы [17], а также преобразованию окислительно-восстановительного сигнального пути (PI3K/AKT/mTOR) и модификации генов пролиферации [18].

Аминокислоты и опухолевые клетки

В большинстве клеток основным компонентом антиоксидантной защиты из аминокислотного пула является глутатион, существующий преимущественно (95–98 %) в восстановленной форме в миллимолярных концентрациях (от 1 до 10 мМ) [19]. Следовательно, увеличение количества окисленного глутатиона в клетках и тканях может указывать на окислительный стресс, например при РМЖ [20]. Этот трипептид продуцируется путем биосинтеза *de novo*, включающего двухстадийную АТФ-зависимую ферментативную реакцию,

которая катализируется глутамат-цистеинлигазой и связывает цистеин с глутаматом с образованием γ -глутамилцистеина. Затем этот дипептид объединяется с глицином с помощью глутатион-синтетазы с образованием глутатиона [21]. Помимо синтетического пути, описанного выше, клетки могут преобразовывать глутатион-дисульфид в глутатион с помощью глутатион-редуктазы, которая требует НАДФН в качестве субстрата и, таким образом, связывает уровни НАДФН непосредственно с синтезом глутатиона. Поэтому высокое соотношение глутатиона и глутатион-дисульфида в раковых клетках также можно объяснить интенсификацией пентозофосфатного пути, который продуцирует НАДФН [22, 23] и играет решающую роль в регуляции роста раковых клеток, снабжая клетки не только рибозо-5-фосфатом, но и НАДФН для детоксикации внутриклеточных АФК.

Гамма-глутамилтрансфераза (γ ГТ) – ключевой фермент катаболизма восстановленного глутатиона. Этот мембраносвязанный фермент катализирует деградацию внеклеточного глутатиона, способствуя выработке составляющих глутамата и цистеина для синтеза внутриклеточного глутатиона, а также перенос глутамильного фрагмента глутатиона, связанного через глутамат- γ -карбоновую кислоту, к молекулам-акцепторам (аминокислоты и пептиды). γ -глутамиловый цикл [24] является альтернативой пути биосинтеза *de novo* и играет важную роль в поддержании уровня внутриклеточного глутатиона и цистеина [25].

Содержание γ ГТ значительно повышается при окислительном стрессе, особенно в раковых клетках с высокой метаболической активностью [26], а истощение γ ГТ приводит к дефициту цистеина, лимитирующего скорость образования глутатиона. Так, по данным проекта «Атлас генома рака» (The Cancer Genom Atlas), повышенный уровень γ ГТ обнаруживается в биопсийных образцах светлоклеточного рака почки (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) по сравнению с соседними нормальными тканями, а его экспрессия в сыворотке пациентов коррелирует с худшими показателями выживаемости [27, 28].

У пациенток с РМЖ высокий уровень γ ГТ коррелирует с терапевтической резистентностью и худшим прогнозом, так как, например, распространенный противоопухолевый препарат (цисплатин) образует аддукты с побочным продуктом активности γ ГТ – цистеинилглицином – намного быстрее, чем с глутатионом [29]. Следовательно, γ ГТ сверхэкспрессируется в раковых клетках, отличающихся по устойчивости к алкилирующим агентам или прооксидантным терапевтическим средствам, и снижение доступности внутриклеточного уровня глутатиона и цистеина путем ингибирования γ ГТ может использоваться для повышения сенсibilизации опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим средствам,

таким как аналоги глутамата. Однако при таких типах опухолей, как рак яичников, толстой кишки, печени, астроцитарной глиоме, саркоме мягких тканей, меланоме и лейкемии активность γ ГТ не изменяется [30].

Токсичность гомоцистеина объясняется образованием свободных радикалов при его окислении в дисульфидные формы, что в условиях гипергомоцистеинемии и перегруженности антиоксидантных систем ведет к окислительному стрессу, в том числе через связь гомоцистеина с глутаматными рецепторами опухолевых клеток с последующей активацией внутриклеточного потока Ca^{2+} по градиенту концентрации. Это также способствует окислительной митохондриальной дисфункции с возможной репрессией генов-супрессоров опухолей, что приводит к злокачественной трансформации или прогрессированию РМЖ. При этом стойкая гипергомоцистеинемия, а, следовательно, и персистирующий окислительный стресс приводят к развитию резистентности к апоптозу в клетках карциномы молочной железы, что может провоцировать отбор клеток с устойчивым к апоптозу фенотипом (например, с выключенным геном *p53*) [31], что снижает эффективность противоопухолевой терапии РМЖ, основанной на индукции апоптоза опухолевых клеток.

Другие компоненты редокс-системы опухолевых клеток, в частности восстановленный глутатион и тиоредоксин, также оказывают антиапоптотическое действие с формированием множественной лекарственной устойчивости [32] и, согласно данным Е.В. Шахристовой и соавт., вносят вклад в нарушение пролиферации клеток эпителия молочной железы [33]. Исследование редокс-зависимой модуляции функционирования внутриклеточных белков, регулирующих пролиферацию, является перспективным для разработки персонализированной диагностики при РМЖ [34].

Аминотиолы при пролиферативных заболеваниях молочной железы

Согласно результатам наших исследований [35, 36], при пролиферативных заболеваниях молочной железы наблюдается явный дисбаланс сывороточных тиолов преимущественно за счет увеличения концентрации гомоцистеина, причем в случае с РМЖ это также сопровождалось повышением уровня глутатиона и глутамилцистеина, а при доброкачественных образованиях молочной железы – снижением цистеинилглицина. В отличие от показателей сыворотки, в опухолевой ткани молочной железы значительный дисбаланс тиолов был преимущественно за счет увеличения концентрации всех фракций глутатиона и глутамилцистеина, в том числе окисленных, которые очень токсичны для биологических молекул.

Высокий уровень сывороточных тиолов наблюдался и при оценке межтиповых различий

метаболизма аминотиолов, а именно гомоцистеина, глутатиона и глутамилцистеина, варьируя у больных с различными гистологическими и молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. При этом стоит отметить наличие максимальных значений концентрации данных тиолов в группе с редкими формами и HER2neu+ подтипом РМЖ, а также разнонаправленную корреляционную зависимость экспрессии иммуногистохимических маркеров и концентрации тиолов в сыворотке, где онкопротеин HER2-neu имел прямую, а антиген Ki67 обратную связь с гомоцистеином и глутатионом. Изменения тиол-дисульфидного гомеостаза в опухолевой ткани молочной железы относительно гистологического и молекулярно-биологического типа РМЖ отражались высоким уровнем всех форм глутатиона, с максимумом при смешанном гистотипе и базальном подтипе РМЖ, а также глутамилцистеина у больных с инфильтративно-протоковым и люминальным В подтипом РМЖ [37, 38].

Аминотиолы и эстрогензависимый РМЖ

Исследования роли основного канцерогенного фактора – эстрогена и его рецепторов (ER, существует два вида рецепторов – α и β) – в развитии и прогрессировании рака молочной железы демонстрируют низкий уровень общих тиолов в сыворотке пациенток с ER-положительным в сравнении с ER-отрицательным РМЖ [39, 40], что отражается на уровне риска рецидива и выживаемости [41]. В данном случае предполагается, что активация ER α увеличивает пролиферацию клеток РМЖ (вследствие усиленной транскрипции гена *CCND1*, который кодирует белок циклин D1, специфически регулирующий фазовый переход G1/S-фаза в клеточном цикле), а, следовательно, и рост окислительного стресса, влияющего на уровень сывороточных тиолов. Это может изменить структуру и функцию рецепторов и аминотиолов, что повлияет на клинические последствия ER-положительного РМЖ, хотя прямой взаимосвязи между клинико-патологическими факторами и параметрами ТДГ не описано. Также стоит отметить, что эстрогены и их метаболиты способны изменять редокс-баланс (в органах и крови) посредством усиленного генерирования супероксидных радикалов с их сигнальными и повреждающими эффектами, а у женщин, получающих эстрогены в постменопаузе или использующих гормональные контрацептивы, часто наблюдается низкий уровень гомоцистеина.

Специфичный для РМЖ лактопероксидазный метаболизм эстрогенов потенцирует увеличение продукции АФК (феноксильного радикала), которые способствуют изменению энергетического метаболизма и модулируют несколько окислительно-восстановительных белков, ответственных за пролиферацию клеток и антиапоптоз, а также способствуют мутациям в митохондриальной ДНК, что в конечном итоге приводит к эстроген-

опосредованному канцерогенезу и злокачественной трансформации [42].

Эстрогены могут активировать антиоксидантный ответ с помощью редокс-чувствительной сигнальной системы факторов транскрипции – Keap1/Nrf2/ARE, которая защищает раковые клетки от потенциальных цитотоксических эффектов собственных эстроген-опосредованных АФК и зависит от окислительно-восстановительного баланса в клетках. Keap1 (Kelch-like ECH associating protein 1) – это полипептид, содержащий 27 остатков цистеина, представляющих своеобразный «цистеиновый код», которые подвергаются окислительной модификации и тем самым играют ключевую роль в снятии репрессии транскрипционного фактора Nrf2. Так, *Keap1* является геном-супрессором опухоли и метастазирования, а Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) защищает клетки и ткани от токсинов, окислительного стресса и канцерогенов посредством регуляции экспрессии генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент ARE (antioxidant responsive element) [43, 44].

Заключение

Выявленные особенности дисбаланса тиолового обмена при РМЖ, без сомнения, имеют определенное патофизиологическое значение. Тиол-зависимые редокс-изменения играют важную роль в инициации и сохранении прогрессирования РМЖ, где гомоцистеин и активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на ДНК и системы ее репарации, а механизм антиоксидантной динамической защиты из низкомолекулярных тиолов обуславливает устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии. Расстройство регуляции радикалами окислительно-восстановительной

системы, которую могут использовать опухолевые клетки молочной железы, инициирует aberrantную индукцию внутриклеточных сигнальных сетей, провоцирующих онкогенез и прогрессирование РМЖ.

Однако стоит учитывать различный характер таких изменений в зависимости от типа клеток и их метаболических особенностей, а также ферментативной активности систем выработки и утилизации свободных радикалов в тканях карциномы молочной железы, где степень морфологической дифференцировки опухоли играет не последнюю роль. Так, в частности, интенсивное образование активных метаболитов кислорода и продуктов оксидативного стресса способствует метастазированию опухоли, влияя на агрессивность РМЖ, а выраженность антиоксидантной активности тиолов и активация нейтрализации АФК не всегда оказывают однозначное влияние на продолжительность жизни.

Несмотря на явное фундаментальное и прикладное значение биохимии тиолов, до сих пор не разработано каких-либо значимых способов детектирования в этой области, и поэтому равновесие между тиолами и их окисленными формами, дисульфидами, можно оценить только с помощью двух методов, разработанных G. Ellman, H. Lysko (1979) и S. Neselioglu, O. Erel (2014) [45]. Определение показателей тиолового гомеостаза в диагностируемых биосубстратах при РМЖ может дать ценную информацию о различных патофизиологических и биохимических процессах, что улучшит понимание роли тиолов и путей коррекции редокс-системы в онкогенезе для разработки более эффективных подходов к ограничению роста не только опухоли данной локализации, но и любой другой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. 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)].
3. Ramirez-Expósito M.J., Sánchez-López E., Cueto-Ureña C., Dueñas B., Carrera-González P., Navarro-Cecilia J., Mayas M.D., Arias de Saavedra J.M., Sánchez-Agosta R., Martínez-Martos J.M. Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy. *Exp Gerontol.* 2014; 58: 34–42. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.006.
4. Jelic M.D., Mandic A.D., Maricic S.M., Srdjenovic B.U. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021; 17(1): 22–8. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
5. Alpay M., Backman L.R., Cheng X., Dukel M., Kim W.J., Ai L., Brown K.D. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1): 75–87. doi: 10.1007/s10549-015-3368-5.
6. Sönmez M.G., Kozanhan B., Deniz Ç.D., Göğ'er Y.E., Kiliç M.T., Neşeliog'lu S., Ere Ö. Is oxidative stress measured by thiol/disulphide homeostasis status associated with prostate adenocarcinoma? *Cent Eur J Immunol.* 2018; 43(2): 174–9. doi:10.5114/ceji.2017.72285.
7. Turell L., Radi R., Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 244–53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050.

8. Wang P., Li C.G., Qi Z., Cui D., Ding S. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2016; 101(3): 410–20. doi: 10.1113/EP085493.
9. Cremers C.M., Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem.* 2013; 288(37): 26489–96. doi: 10.1074/jbc.R113.462929.
10. Watson W.H., Greenwell J.C., Zheng Y., Furmanek S., Torres-Gonzalez E., Ritzenthaler J.D., Roman J. Impact of sex, age and diet on the cysteine/cystine and glutathione/glutathione disulfide plasma redox couples in mice. *J Nutr Biochem.* 2020; 84. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108431.
11. Hampton M.B., O'Connor K.M. Peroxiredoxins and the Regulation of Cell Death. *Mol Cells.* 2016; 39(1): 72–6. doi: 10.14348/molcells.2016.2351.
12. Jitcă G., Ōsz B.E., Tero-Vescan A., Miklos A.P., Rusz C.M., Bătrînu M.G., Vari C.E. Positive Aspects of Oxidative Stress at Different Levels of the Human Body: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(3): 572. doi: 10.3390/antiox11030572.
13. Demirseren D.D., Cicek C., Alisik M., Demirseren M.E., Aktaş A., Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017; 36(3): 278–82. doi: 10.1080/15569527.2016.1268150.
14. Kayaçan Y., Çetinkaya A., Yazar H., Makaracı Y. Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Arch Physiol Biochem.* 2021; 127(6): 504–8. doi: 10.1080/13813455.2019.1651868.
15. Oliveira P.V.S., Laurindo F.R.M. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(12): 1257–80. doi: 10.1042/CS20180157.

16. Rajendran P., Abdelsalam S.A., Renu K., Veerarahgavan V., Ben Ammar R., Ahmed E.A. Polyphenols as Potent Epigenetics Agents for Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11712. doi: 10.3390/ijms231911712.
17. Kedzierska M., Olas B., Wachowicz B., Jeziorski A., Piekarski J. Relationship between thiol, tyrosine nitration and carbonyl formation as biomarkers of oxidative stress and changes of hemostatic function of plasma from breast cancer patients before surgery. *Clin Biochem.* 2012; 45(3): 231–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.12.002.
18. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24(5): 981–90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
19. Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle. *IUBMB Life.* 2018; 70(7): 585–92. doi: 10.1002/iub.1756.
20. Sateesh R., Rao Bitla A.R., Budugu S.R., Mutheeswariah Y., Narendra H., Phaneendra B.V., Lakshmi A.Y. Oxidative stress in relation to obesity in breast cancer. *Indian J Cancer.* 2019; 56(1): 41–4. doi: 10.4103/ijc.IJC_247_18.
21. Lu M.C., Ji J.A., Jiang Y.L., Chen Z.Y., Yuan Z.W., You Q.D., Jiang Z.Y. An inhibitor of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction protects NCM460 colonic cells and alleviates experimental colitis. *Sci Rep.* 2016; 6. doi: 10.1038/srep26585.
22. Li B., Qiu B., Lee D.S.M., Walton Z.E., Ochocki J.D., Mathew L.K., Mancuso A., Gade T.P.F., Keith B., Nissim I., Simon M.C. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature.* 2014; 513: 251–5. doi: 10.1038/nature13557.
23. Zhang Z.Z., Lee E.E., Sudderth J., Yue Y., Zia A., Glass D., Deberardinis R.J., Wang R.C. Glutathione depletion, pentose phosphate pathway activation, and hemolysis in erythrocytes protecting cancer cells from vitamin C-induced oxidative stress. *J Biol Chem.* 2016; 291: 22861–7. doi: 10.1074/jbc.C116.748848.
24. Traverso N., Ricciarelli R., Nitti M., Marengo B., Furfaro A.L., Pronzato M.A., Marinari U.M., Domenicotti C. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2013. doi: 10.1155/2013/972913.
25. Калинин Е.В., Гаврилюк Л.А. Синтез глутатиона в опухолевых клетках. *Биохимия.* 2020; 85(8): 1051–65. [Kalinina E.V., Gavriluk L.A. Glutathione synthesis in cancer cells. *Biochemistry.* 2020; 85(8): 1051–65. (in Russian)]. doi: 10.31857/S0320972520080059.
26. Alanazi A.M., Mostafa G.A.E., Al-Badr A.A. Glutathione. *Profiles Drug Subst. Excip Relat Methodol.* 2015; 40: 43–158. doi: 10.1016/bs.pdrdm.2015.02.001.
27. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013; 499(7456): 43–9. doi: 10.1038/nature12222.
28. Hofbauer S.L., Stangl K.I., M. de Martino, Lucca I., Haitel A., Shariat S.F., Klatt T. Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014; 111(8): 1526–31. doi: 10.1038/bjc.2014.450.
29. Pompella A., Corti A., Visvikis A. Redox Mechanisms in Cisplatin Resistance of Cancer Cells: The Twofold Role of Gamma-Glutamyltransferase 1 (GGT1). *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.920316.
30. Corti A., Franzini M., Paolicchi A., Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. *Anticancer Res.* 2010; 30(4): 1169–81.
31. Hecht F., Pessoa C.F., Gentile L.B., Rosenthal D., Carvalho D.P., Fortunato R.S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol.* 2016; 37(4): 4281–91. doi: 10.1007/s13277-016-4873-9.
32. Gurer-Orhan H., Ince E., Konyar D., Saso L., Suzen S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. *Curr Med Chem.* 2018; 25(33): 4084–101. doi: 10.2174/0929867324666170711114336.
33. Шахристова Е.В., Степнова Е.А., Рудиков Е.В., Сушицкая О.С., Родионова Д.О., Новицкий В.В. Участие редокс-белков в блокировании пролиферации клеток эпителия молочной железы в условиях окислительного стресса. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018; 73(5): 289–93. [Shakhristova E.V., Stepnovaya E.A., Rudikov E.V., Sushitskaya O.S., Rodionova D.O., Novitskiy V.V. The Role of Redox Proteins in Arresting Proliferation of Breast Epithelial Cells Under Oxidative Stress. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018; 73(5): 289–93. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn1030.
34. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; 73: 112–24. [Barskova L.S., Vitkina T.I. Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2019; 73: 112–24. (in Russian)]. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124.
35. Марковский А.В., Страббовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(2): 50–5. [Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(2): 50–5. (in Russian)]. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55.
36. Марковский А.В. Аминотиолы и рак молочной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 4: 162–70. [Markovsky A.V. Aminothiols and breast cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2020; 4: 162–70. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2020_4_162.
37. Марковский А.В. Роль полиморфизма генов фолатного метаболизма и сывороточных аминотиолов в формировании различных гистологических типов рака молочной железы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019; 2: 40–7. [Markovsky A.V. The role of folate metabolism genes polymorphism and serum aminothiols in the formation of various histological types of breast cancer. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2019; 2: 40–7. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2019_2_40.
38. Марковский А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и злокачественные новообразования. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018; 1: 164–71. [Markovsky A.V. Polymorphism of folate metabolism genes and malignant diseases. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2018; 1: 164–71. (in Russian)]. doi: 10.52485/19986173_2018_1_164.
39. Farhood B., Najafi M., Salehi E., Hashemi Goradel N., Nashtaei M.S., Khanlarkhani N., Mortezaee K. Disruption of the redox balance with either oxidative or anti-oxidative overloading as a promising target for cancer therapy. *J Cell Biochem.* 2019; 120(1): 71–6. doi: 10.1002/jcb.27594.
40. Daher B., Vučetić M., Pouysségur J. Cysteine Depletion, a Key Action to Challenge Cancer Cells to Ferroptotic Cell Death. *Front Oncol.* 2020; 10: 723. doi: 10.3389/fonc.2020.00723.
41. Hampton M.B., Vick K.A., Skoko J.J., Neumann C.A. Peroxiredoxin Involvement in the Initiation and Progression of Human Cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28(7): 591–608. doi: 10.1089/ars.2017.7422.
42. Bratt D., Vaghela Kh., Patel S., Zaveri M. Role of oxidative stress in breast cancer. *Pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2016; 5(11): 366–79.
43. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень. *Биохимия.* 2013; 78(1): 27–47. [Zenkov N.K., Mentshchikova E.B., Tkachev V.O. Keap1/Nrf2/ARE redox sensitive signaling system as a pharmacological target. *Biochemistry.* 2013; 78(1): 27–47. (in Russian)].
44. Yalcin S., Kurt O., Cifci A., Erel O. Is Thiol-Disulphide Homeostasis an Indicative Marker in Prediction of Metastasis in Lung Cancer Patients. *Clin Lab.* 2020; 66(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200418.
45. Ergin M., Cendek B.D., Neselioglu S., Avsar A.F., Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol.* 2015; 35(10): 788–92. doi: 10.1038/jp.2015.81.

Поступила/Received 23.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 28.07.2023

Принята к публикации/Accepted 14.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Марковский Александр Викторович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru. SPIN-код: 2064-9000. Researcher ID (WOS): AAO-7759-2020. Author ID (Scopus): 57200545719. ORCID: 0000-0001-9918-4417.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Alexandr V. Markovsky, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru. Researcher ID (WOS): AAO-7759-2020. Author ID (Scopus): 57200545719. ORCID: 0000-0001-9918-4417.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-135-141

УДК: 618.11-006.6-08

Для цитирования: Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Клинический случай длительного успешного использования поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первичном лечении распространенного BRCA-ассоциированного рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 135–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-135-141

For citation: Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. A case report of long-term successful use of maintenance therapy with PARP inhibitors in the primary treatment of advanced BRCA-associated ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 135–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-135-141

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО УСПЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PARP В ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Б. Виллерт¹

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

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

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

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

Аннотация

Актуальность. Рак яичников в структуре злокачественных новообразований женских репродуктивных органов находится на 3-м месте после рака шейки и тела матки, в 2/3 случаев диагностируется III–IV стадия заболевания. Применение поддерживающей терапии PARP-ингибиторами обеспечивает более продолжительную безрецидивную и общую выживаемость. **Цель исследования** – демонстрация длительной ремиссии при распространенном раке яичников на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP (олапарибом). **Описание клинического случая.** Пациентка, 54 лет, с верифицированным раком яичников IV стадии, канцероматозом брюшины и метастатическим плевритом слева, получившая комбинированное лечение, включающее 2 курса неoadъювантной химиотерапии «паклитаксел/карбоплатин», циторедуктивную операцию и 6 курсов послеоперационной химиотерапии «доцетаксел/цисплатин». Методом секвенирования ДНК опухолевой ткани у больной выявлена соматическая мутация в гене BRCA2 (с.3708delA). В дальнейшем ей назначен препарат олапариб в качестве поддерживающей терапии. Продолжительность приема препарата составляет 38 мес, данных за прогрессирование заболевания нет. **Заключение.** Продемонстрирована возможность использования поддерживающей терапии PARP-ингибиторами у пациентки с изначально диссеминированной злокачественной опухолью яичника, чувствительной к препаратам платины. В наблюдении отражен персонифицированный подход к лечению. Прием олапариба в качестве поддерживающей терапии обеспечивает стойкую длительную ремиссию при отсутствии нежелательных явлений с сохранением удовлетворительного качества жизни больной.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA-мутация, ингибиторы PARP.

A CASE REPORT OF LONG-TERM SUCCESSFUL USE OF MAINTENANCE THERAPY WITH PARP INHIBITORS IN THE PRIMARY TREATMENT OF ADVANCED BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.B. Villert¹

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

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

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

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Background. Ovarian cancer is the third most common cancer of the female reproductive system after cervical and uterine cancer and is diagnosed at stage III–IV in 2 out of 3 cases. Maintenance therapy with PARP inhibitors significantly prolongs disease-free and overall survival. **The purpose of the study** was to demonstrate long-term remission in a patient with advanced ovarian cancer using maintenance therapy with PARP inhibitors (olaparib). **Description of the clinical case.** A 54-year-old female patient with verified stage IV ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis and left-sided pleurisy received combined modality treatment, including 2 courses of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/carboplatin, cytoreductive surgery and 6 courses of postoperative chemotherapy with docetaxel/cisplatin. The patient was diagnosed with a somatic BRCA2 gene mutation (c.3708delA), which was detected by tumor DNA sequencing. The patient received maintenance therapy with olaparib for 38 months, resulting in no evidence of disease progression. **Conclusion.** This clinical case demonstrates the feasibility of using maintenance therapy with PARP inhibitors in a patient with initially disseminated platinum-sensitive ovarian cancer. Olaparib maintenance therapy provides stable long-term remission with no signs of adverse events and determined effect on quality of life of the patient.

Key words: ovarian cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors.

Введение

Злокачественные новообразования яичников сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности среди гинекологических опухолей. Несмотря на первоначально высокую чувствительность рака яичников (РЯ) к химиотерапии, у большинства пациенток с распространенными формами заболевания развиваются рецидивы. При рецидивах заболевания часто наблюдается резистентность к химиотерапии. Под влиянием химиотерапевтических препаратов опухоль с течением времени становится малочувствительной к цитостатикам [1].

Терапия рецидивов РЯ направлена как на сохранение чувствительности опухолевых клеток к производным платины, так и на увеличение времени между рецидивами заболевания [2, 3]. Большая роль в этом отводится внедрению поддерживающей терапии после цитостатической терапии. Данные литературы свидетельствуют о положительной корреляции между поддерживающей терапией ингибиторами PARP и показателями общей и безрецидивной выживаемости [4, 5]. Недавно опубликованные данные метаанализа показали преимущества PARP-ингибиторов перед бевацизумабом в лечении платиночувствительного рецидивирующего РЯ [6].

В исследовании PRIMA III фазы 733 пациентки с высокодифференцированным серозным или эндометриоидным РЯ, ответившие на химиотерапию на основе платины, после начальной адьювантной химиотерапии были рандомизированы на группу с поддерживающим лечением нирапарибом и группу плацебо. У больных раком яичников с дефицитом гомологичной рекомбинации, в том числе с мутациями BRCA, выживаемость без прогрессирования была более продолжительной при приеме нирапариба (22 vs 10 мес). У больных, имеющих опухоли с отсутствием дефицита гомологичной рекомбинации, выживаемость без прогрессирования была выше, чем в группе плацебо (8,1 vs 5,4 мес). По результатам исследования FDA в апреле 2020 г. одобрило применение нирапариба в качестве поддерживающей терапии у больных с распространенным эпителиальным РЯ с полным или частичным ответом на адьювантную химиотерапию препаратами платины [7].

В плацебо-контролируемое исследование VELIA III фазы было включено 1 140 пациенток с РЯ, рандомизированных на химиотерапию на основе платины (контрольная группа), химиотерапию на основе платины с велипарибом с последующей плацебо-поддерживающей терапией и группу химиотерапии на основе платины с велипарибом

и поддерживающую терапию велипарибом (велипариб на протяжении всего лечения). У пациенток с герминальными или соматическими мутациями BRCA, получавших велипариб на протяжении всего лечения, выживаемость без прогрессирования составила 35 мес vs 22 мес в контрольной группе; у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации (включая женщин с мутациями BRCA) выживаемость без прогрессирования составила 32 мес vs 21 мес. Во всей когорте преимущество в выживаемости без прогрессирования составило 24 мес vs 17 мес [8].

Стратегия длительности приема олапариба предусматривает возможность использования препарата до 2 лет непрерывного режима либо до непереносимой токсичности (NCCN, 2022 г.). Несмотря на общий механизм действия, отдельные PARP-ингибиторы демонстрируют различный профиль безопасности. Наиболее распространенными побочными эффектами ингибиторов PARP являются гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения, нейтропения) и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея). В целом, данные препараты хорошо переносятся пациентками, и побочные эффекты часто легко устраняются.

Клинический случай

Пациентка Б., 54 лет, впервые обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ в июле 2018 г. При обращении предъявляла жалобы на увеличение живота в объеме, общую слабость. Из анамнеза: в январе 2018 г. на фоне отсутствия менструации в течение 9 мес началось обильное кровотечение. В феврале 2018 г. продолжались ациклические мажущие выделения. При обращении к гинекологу на ультразвуковом исследовании органов малого таза (ОМТ) выявлены объемные образования яичников. В июне 2018 г. отметила увеличение живота в объеме, одышку. 12.07.18 выполнено раздельное диагностическое выскабливание. Гистологически данные за железисто-фиброзные полипы эндометрия.

Пациентка имела две беременности, закончившиеся родами, без осложнений. Ранее гинекологических заболеваний не отмечала. Гинекологический статус: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, паховые лимфоузлы не увеличены. Влагалище емкое, слизистая розовая. Шейка матки цилиндрической формы, чистая. Своды эластичные. Матка отклонена кзади, оттеснена двусторонними объемными образованиями, исходящими из яичников и занимающими весь малый таз и выходящими в брюшную полость. Подвижность относительно сохранена. При комплексном обследовании выявлен асцит, канцероматоз брюшины, левосторонний плеврит. Уровень маркера СА-125 (12.07.18) – 4194 Ед/мл. Пациентке выполнен лапароцентез,

удалено 5 л светлой асцитической жидкости. Цитологическое исследование выявило комплексы опухолевых клеток на фоне мезотелия. Выставлен диагноз: Рак яичников сTxNxM1. Полисерозит. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, целевой HbA1C < 7,5 %, декомпенсация (достигнутый HbA1C = 9,1 %). Диабетическая нефропатия, протеинурия (0,150 г/л), гиперфльтрация. Стеатогепатоз. АГ в анамнезе, целевое АД, риск 4. ГЭРБ, катаральный рефлюкс-эзофагит. Хронический калькулезный холецистит. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Проведен онкологический консилиум для определения тактики ведения больной: учитывая цитологическую верификацию диагноза, распространенный процесс, высокие опухолевые маркеры, наличие полисерозита. Решено начать лечение с химиотерапии.

В августе 2018 г. проведены 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел в дозе 175 мг/м² + карбоплатин по АUC 5. Лечение сопровождалось анемией легкой степени. Отмечалась выраженная положительная динамика в виде снижения маркеров: СА-125 – 2180, HE-4 – 685 pM (август 2018 г.), СА-125 – 1060, HE-4 – 451 pM (сентябрь 2018 г.). В то же время при оценке объективного ответа опухоли на проводимую терапию, согласно критериям RECIST, установлена стабилизация процесса.

Для определения дальнейшей тактики лечения проведен консилиум в составе онкогинеколога, терапевта, анестезиолога, химиотерапевта. Учитывая положительную динамику после курсов химиотерапии в виде уменьшения объема внутритриверальной жидкости, нормализацию показателей функции внешнего дыхания, снижение опухолевых маркеров, решено выполнить хирургическое вмешательство.

27.09.18 выполнена циторедуктивная операция лапаротомным доступом. При ревизии: в брюшной полости – большое количество асцитической жидкости. В рану предлежат 2 объемных образования, исходящие из яичников и выходящие в брюшную полость, размерами – справа до 20 см, слева – до 25 см, с гладкой капсулой грязно-серого цвета. Сальник частично подпаян к передней брюшной стенке в области слепой кишки. Печень визуально не изменена. Отмечаются мелкие диссемины в Дугласовом пространстве и на брюшине ректо-сигмоидного отдела. По брюшине среднего и верхнего этажа брюшной полости диссеминов нет. Справа образование уходит за брюшину, выраженная инфильтрация брюшины над сосудами, последние не компрометированы. Опухоль прорастает правую крестцово-маточную связку, прямокишечно-маточную складку. После удаления основного опухолевого конгломерата сохраняется резидуальная опухоль, размером до 4 см на брюшине, прилежащая интимно к со-

судистому пучку. При попытке ее мобилизации отмечалась повышенная кровоточивость, в связи с чем прекращены дальнейшие попытки удалить остаточную опухоль. Инфильтрированы ткани, окружающие правый мочеточник, последний выделен до парацервикса. Кровопотеря – 1200 мл, восполнена в полном объеме. Тугая тампонада. Выполнена экстирпация матки, оментэктомия. В ложе остаточной опухоли установлены гемостатические губки. Брюшная стенка ушита послойно с оставлением дренажа в левой гипогастральной области. Таким образом, выполнена циторедуктивная операция в неоптимальном объеме (рис. 1). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Послеоперационная гистология (№ 26618–56/18 от 3.10.18): residual high-grade серозная карцинома яичников (состояние после 2 курсов химиотерапии) с вовлечением сальника. CRS 2: частичный ответ опухоли. Выявлена соматическая мутация в гене BRCA2 (с.3708delA) методом секвенирования ДНК опухолевой ткани.

Консультация химиотерапевта: учитывая результаты морфологического исследования, сохраняющееся умеренное количество жидкости в плевральной полости слева, рекомендовано изменить схему химиотерапии, назначена комбинация доцетаксел в дозе 75 мг/м² + цисплатин в дозе 75 мг/м². Проведено 6 курсов послеоперационной химиотерапии по вышеуказанной схеме. Лечение осложнилось анемией легкой степени (гемоглобин – 116 г/л) и токсической нефропатией (мочевина – 13,9 ммоль/л, креатинин – 109 мкмоль/л), завершено в марте 2019 г. При контрольном обследовании объемных образований в малом тазу и брюшной

полости, а также жидкости в плевральной полости не выявлено. Уровень опухолевых маркеров (05.03.19): СА-125 – 5,1 Ед/мл, НЕ-4 – 173 рМ. Объективный ответ после лечения расценен как полная регрессия. При контрольном обследовании в июле 2019 г. также не выявлено признаков прогрессирующего заболевания.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ проведен консилиум, где пациентке рекомендована поддерживающая терапия PARP-ингибитором – препаратом олапариб в поддерживающем режиме, учитывая наличие BRCA 2-мутации и полную регрессию опухоли. С июля 2019 г. получала олапариб в дозе 150 мг в таблетках по 2 таблетки 2 раза в день (600 мг в сутки) по Программе Раннего доступа. Переносимость была удовлетворительной, нежелательные явления не наблюдались.

С декабря 2020 г. по август 2021 г. продолжала терапию препаратом олапариб в капсулах в дозе 400 мг 2 раза в день. С сентября 2021 г. по настоящее время принимает олапариб в дозе 600 мг/сут (по 150 мг – 2 таблетки дважды в день). Побочных эффектов при приеме не отмечается, у пациентки сохраняется удовлетворительное качество жизни. В мае 2023 г. выполнялось плановое обследование, признаков прогрессирующего заболевания обнаружено не было. Таким образом, продолжительность приема препарата на июль 2023 г. составляет 48 мес, общая выживаемость – 60 мес, время без прогрессирующего заболевания – 52 мес.

Обсуждение

Основным методом лечения рака яичников в настоящее время является комбинированный, сочетающий полную циторедуктивную операцию с

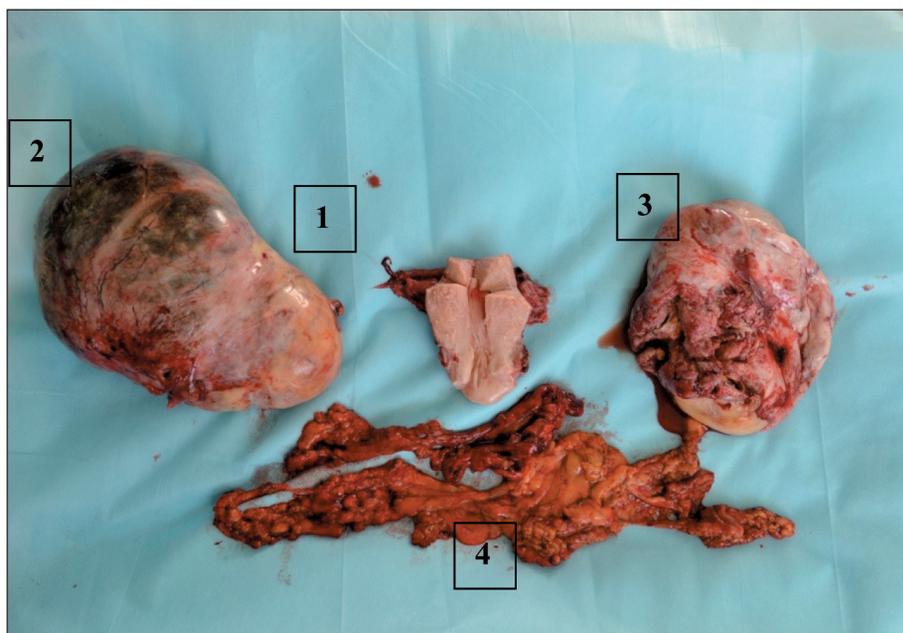


Рис. 1. Операционный макропрепарат:

1 – матка с трубами; 2 – опухоль правого яичника; 3 – опухоль левого яичника; 4 – сальник
Fig. 1. Surgical specimen: 1 – uterus with fallopian tubes, 2 – tumor of the right ovary, 3 – tumor of the left ovary, 4 – omentum

последующей химиотерапией препаратами платины и таксанами. Однако несмотря на эффективность первичного лечения, у 70–80 % пациенток развивается рецидив заболевания, что приводит к летальному исходу [9, 10].

Наиболее обнадеживающим способом увеличения эффективности лечения является внедрение поддерживающей терапии после окончания химиотерапии. Внедрение таргетных препаратов, таких как антиангиогенный препарат бевацизумаб и ингибитор PARP (поли (АДФ-рибозы) полимераза) олапариб, способствует не только повышению эффективности терапии, но и подбору индивидуальных терапевтических опций. Олапариб – первый ингибитор PARP, зарегистрированный в Европейском союзе и России в монорежиме в качестве поддерживающего лечения пациенток с high-grade серозным раком яичников при чувствительном к платине рецидиве, при условии наличия BRCA-мутации (герминальной и/или соматической), у которых зафиксирован полный или частичный ответ на платиносодержащую химиотерапию (NCCN, 2022).

Мутации BRCA играют важную роль в развитии рака яичников. Считается, что примерно 35 % носителей мутации BRCA не имеют семейной истории мутации BRCA. Более трети рецидивов, чувствительных к платине, имеют мутации BRCA. Примерно 6 % случаев рака яичников имеют соматическую мутацию BRCA без наличия герминальной мутации. Соматические и герминальные мутации в генах BRCA1 и 2 приводят к потере функции BRCA [11]. Особенности BRCA-ассоциированного рака являются более благоприятный прогноз, повышенная чувствительность к препаратам платины и некоторым цитостатикам [12].

Семейство белков PARP участвует в одной из самых важных систем репарации повреждений ДНК – эксцизионной репарации азотистых оснований. Репарация повреждения ДНК необходима для поддержания геномной стабильности. Белки, кодируемые генами BRCA1 и 2, участвуют в восстановлении разрывы двухцепочечной ДНК. В результате утраты функции этими генами опухолевые клетки становятся более зависимыми от альтернативного пути восстановления ДНК – механизма восстановления одноцепочечной ДНК. PARP является одним из главных компонентов репарации одноцепочечной ДНК, его ингибирование полностью предотвращает функцию восстановления ДНК в опухолевых клетках с дефицитом BRCA после повреждения, вызванного химиотерапией [13–15].

Основанием для назначения препарата в качестве поддерживающей терапии послужили результаты двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований олапариба при РЯ III фазы. В SOLO1 включены больные РЯ III–IV стадии после первой линии химиотерапии, в

SOLO2, по крайней мере, после двух предыдущих линий химиотерапии [16, 17]. В SOLO1 терапия олапарибом показала в целом снижение риска прогрессирования заболевания на 70 % (ОР 0,30 (95 % ДИ 0,23–0,41), $p < 0,001$). При медиане безрецидивной выживаемости, равной 56 мес, при терапии олапарибом в течение 25 мес, положительный эффект сохраняется и после терапии олапарибом, что позволяет надеяться и на улучшение показателей общей выживаемости. Только 12 % пациенток прекратили прием олапариба из-за токсичности.

В исследование SOLO2 были включены 295 пациенток с платиночувствительным рецидивом high-grade серозного рака яичников с подтвержденным наличием мутации в генах BRCA1/2, которым была проведена стандартная платиносодержащая химиотерапия и отмечено достижение объективного ответа (уменьшение опухоли на ≥ 30 %). Монотерапия олапарибом в дозе 400 мг \times 2 раза в сут имела преимущество перед плацебо. По результатам исследования медиана продолжительности жизни составила 51,7 мес в группе олапариба по сравнению с 38,8 мес в группе плацебо (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,54–1,00; $p = 0,053$), снижение относительного риска смерти составило 26 % по сравнению с группой плацебо. При сравнении группы олапариба с пациентками из группы плацебо, не получавшими олапариб после выбывания из исследования, снижение риска смерти составило 44 % [18].

Основными побочными эффектами, наблюдавшимися у некоторых пациенток при приеме олапариба, были усталость (30 %), тошнота (32 %) и анемия (5 %) [19]. Подчеркнем, что нежелательных явлений у нашей пациентки за весь период приема препарата не отмечалось.

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование SOLO3, целью которого является оценка эффективности и безопасности олапариба по сравнению со стандартом лечения на основе выбора врачом одноагентной химиотерапии (паклитаксел, или топотекан, или пегилированный липосомальный доксорубин, или гемцитабин). В исследование входят пациентки с платино чувствительным или частично платино чувствительным рецидивирующим РЯ, имеющие герминальную BRCA-мутацию. Олапариб применяется в дозе 300 мг дважды в день. Олапариб приводил к статистически и клинически значимым улучшениям объективного ответа и безрецидивной выживаемости по сравнению с неплатиновой химиотерапией у пациенток с рецидивирующим РЯ. Объективный ответ в группе олапариба составил 72,2 vs 51,4 %, при этом полная регрессия была у 9,3 vs 2,8 %. Безрецидивная выживаемость составила 13,4 мес у пациенток, принимающих олапариб, у получающих неплатиновую химиотерапию – 9,2 мес [20].

Заключение

В настоящее время анализ на BRCA-мутационный статус – первый шаг на пути к индивидуальным стратегиям лечения больных раком яичников, определяющий терапевтические опции при данном заболевании. Успешное применение поддерживающей терапии PARP-ингибиторами у платиночувствительных больных РЯ с BRCA-

ассоциированным раком при условии полного объективного ответа после проведенного комбинированного лечения, несмотря на неоптимальную циторедукцию, обеспечивает длительный безрецидивный период с высоким качеством жизни, а также дает шанс на увеличение сроков общей выживаемости даже у пациенток с диссеминированным раком яичников.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Селедцов В.И., Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П. Иммуноterapia в комплексном лечении опухолевых заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(2): 118–29. [Seledevtsov V.I., Seledevtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P. Immunotherapy in the complex treatment of tumor diseases. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(2): 118–29. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-118-129.
2. Mullen M.M., Kuroki L.M., Thaker P.H. Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* 2019; 152(2): 416–25. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.023.
3. Kurnit K.C., Fleming G.F., Lengyel E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(1): 108–21. doi: 10.1097/AOG.0000000000004173.
4. Endo S., Shigeta S., Tokunaga H., Shimizu T., Hasegawa-Minato J., Hashimoto C., Ishibashi M., Nagai T., Shiga N., Shimada M., Yaegashi N. A Retrospective Analysis of Clinical Biomarkers for Olaparib Maintenance Therapy in Patients with Recurrent Ovarian Cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2022; 258(1): 1–9. doi: 10.1620/tjem.2022.J050.
5. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C.L., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Fielding A., Spencer S., Dougherty B., Orr M., Hodgson D., Barrett J.C., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(8): 852–61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015; 16(4).
6. Bartoletti M., Pelizzari G., Gerratana L., Bortot L., Lombardi D., Nicoloso M., Scalone S., Giorda G., Baldassarre G., Sorio R., Puglisi F. Bevacizumab or PARP-Inhibitors Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 3805. doi: 10.3390/ijms21113805.
7. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R., McCormick C., Lorusso D., Hoskins P., Freyer G., Baumann K., Jardon K., Redondo A., Moore R.G., Vulssteke C., O’Cearbhaill R.E., Lund B., Backes F., Barretina-Ginesta P., Haggerty A.F., Rubio-Pérez M.J., Shahin M.S., Mangili G., Bradley W.H., Bruchim I., Sun K., Malinowska I.A., Li Y., Gupta D., Monk B.J.; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
8. Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M., Okamoto A., Moore K.N., Efrat Ben-Baruch N., Werner T.L., Cloven N.G., Oaknin A., DiSilvestro P.A., Morgan M.A., Nam J.H., Leath C.A., Nicum S., Hagemann A.R., Littell R.D., Cella D., Baron-Hay S., Garcia-Donas J., Mizuno M., Bell-McGuinn K., Sullivan D.M., Bach B.A., Bhattacharya S., Ratajczak C.K., Ansell P.J., Dinh M.H., Aghajanian C., Bookman M.A. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2403–15. doi: 10.1056/NEJMoa1909707.
9. Хохлова С.В. Новое в лечении high-grade серозного рака яичников. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(38): 24–9. [Khokhlova S.V. New in the treatment of high-grade serous ovarian cancer. *Effective Pharmacotherapy.* 2019; 15(38): 24–9. (in Russian)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29.
10. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(3): 183–203. doi: 10.3322/caac.20113.
11. Friedrich M., Friedrich D., Kraft C., Rogmans C. Multimodal Treatment of Primary Advanced Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2021; 41(7): 3253–60. doi: 10.21873/anticancer.15111.
12. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despierre E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benítez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lázaro C., Blanco I., Montagna M., D’Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristofferson U., Olsson H., Borg Å., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012; 307(4): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
13. Покатаев И.А. Место ингибиторов PARP в терапии рецидивов рака яичников. Онкогинекология. 2017; (4): 37–46. [Pokataev I.A. The place of PARP inhibitors in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncogynecology.* 2017; (4): 37–46. (in Russian)].
14. Helleday T., Petermann E., Lundin C., Hodgson B., Sharma R.A. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(3): 193–204. doi: 10.1038/nrc2342.
15. Ledermann J.A. PARP inhibitors in ovarian cancer // PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27 (s1): 40–4. doi: 10.1093/annonc/mdw094.
16. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Banerjee S., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W., Mathews C., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
17. DiSilvestro P., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Banerjee S., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C.A., Bradley W.H., Mathews C.A., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Moore K.N. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(30): 3528–37. doi: 10.1200/JCO.20.00799. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021; 39(12): 1414.
18. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R. Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a Phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15s): 6002. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002.
19. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O’Connor M.J., Ashworth A., Carmichael J., Kaye S.B., Schellens J.H.M., de Bono J.S. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med.* 2009; 361: 123–34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.
20. Penson R.T., Valencia R.V., Cibula D., Colombo N., Leath C.A., Bidziński M., Kim J.W., Nam J.H., Madry R., Hernández C., Mora P.A.R., Ryu S.Y., Milenkova T., Lowe E.S., Barker L., Scambia G. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11): 1164–74. doi: 10.1200/JCO.19.02745.

Поступила/Received 13.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 19.01.2023

Принята к публикации/Accepted 03.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: churuksaevaon@mail.ru. SPIN-код: 4769-0636. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чуруксаева Ольга Николаевна: разработка концепции и анализ научной работы, написание статьи.

Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Виллерт Алиса Борисовна: внесение ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecological Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: churuksaevaon@mail.ru. SPIN-код: 4769-0636. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Larisa A. Kolomiets, MD, Professor, Head of Gynecological Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Alisa B. Villert, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 16039933700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga N. Churuksaeva: research development and analysis of scientific work, drafting manuscripts

Larisa A. Kolomiets: study conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alisa B. Villert: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сидакова З.А., Баранова А.А., Грицай А.Н., Ефремов Г.Д., Любченко Л.Н. Клинический случай экстрагастроинтестинальной стромальной опухоли в сочетании с синдромом тестикулярной феминизации (синдром Морриса). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 142–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-142-148

For citation: Sidakova Z.A., Baranova A.A., Gritsai A.N., Efremov G.D., Lyubchenko L.N. A clinical case of extra-gastrointestinal tumor in combination with testicular feminization syndrome (Morris syndrome). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 142–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-142-148

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКСТРАГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ТСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ (СИНДРОМ МОРРИСА)

З.А. Сидакова¹, А.А. Баранова¹, А.Н. Грицай¹, Г.Д. Ефремов¹, Л.Н. Любченко^{1,2}

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 105425, г. Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 4. E-mail: clingen@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

г. Обнинск, Россия²

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4²

Аннотация

Актуальность. В клинической практике встречаются ошибки при диагностике гастроинтестинальных опухолей (GIST), которые, по литературным данным, составляют около 6 %. **Описание клинического случая.** Представлено редкое клиническое наблюдение манифестации экстрагастроинтестинальной стромальной опухоли на фоне синдрома тестикулярной феминизации (СТФ) – синдрома Морриса. Эта наследственная патология ассоциирована с полной нечувствительностью органов-мишеней к андрогенам и описана американским гинекологом Д. Моррисом в 1953 г. Самостоятельное обращение пациентки в специализированное медицинское учреждение, междисциплинарный подход, онконастороженность, активная хирургическая тактика, выполнение дополнительных иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетических исследований (МГИ) позволили верифицировать диагноз, который ранее был расценен как лейомиома матки. В медицинской литературе описаны единичные случаи экстрагастроинтестинальной опухоли (EGIST) мочевого пузыря, предстательной железы, забрюшинного пространства, брыжейки кишки, сальника, заднего средостения, однако ни одного случая EGIST, происходящей из стенки влагалища. STF в сочетании с EGIST является уникальным случаем в нашей клинической практике. **Заключение.** Изучение редких случаев расширяет представление о природе злокачественных новообразований. Пациенты с редкими видами злокачественных опухолей должны в обязательном порядке проходить обследование и лечение в специализированных онкологических учреждениях с привлечением сертифицированных специалистов: онкологов, хирургов, химиотерапевтов, генетиков.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, экстрагастроинтестинальная опухоль, синдром тестикулярной феминизации, иммуногистохимическое исследование.

A CLINICAL CASE OF EXTRAGASTROINTESTINAL TUMOR IN COMBINATION WITH TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME (MORRIS SYNDROME)

Z.A. Sidakova¹, A.A. Baranova¹, A.N. Gritsai¹, G.D. Efremov¹, L.N. Lyubchenko^{1,2}

N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

51, Parkovaya 3rd St., building 4, 105425, Moscow, Russia. E-mail: clingen@mail.ru¹

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia²

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia²

Abstract

Background. According to literature data, errors in the diagnosis of gastrointestinal tumors (GIST) are uncommon, accounting for approximately 6% of cases that results in treatment failure. **Case report.** Here, we describe a rare case of a 58-year-old female patient with extragastrointestinal stromal tumor (EGIST) in the evidence of testicular feminisation syndrome (TFS) – Morris syndrome. This hereditary pathology is associated with complete insensitivity of target organs to androgens and was described in 1953 by the American gynaecologist John Morris. The patient was referred to the cancer clinic, where she was wrongly diagnosed with uterine leiomyoma. Interdisciplinary approach, cancer alarm, active surgical tactics, additional immunohistochemical (IHC) and molecular genetic studies (MGI) allowed verification of the true diagnosis. There are reported cases of EGIST of the bladder, prostate, retroperitoneum, mesentery, omentum, and posterior mediastinum. However, we were not able to find publications regarding the cases of EGIST originating from the vaginal wall. Combination of TFS and EGIST is a unique case in our clinical practice. **Conclusion.** The study of rare cases expands the understanding of the molecular pathogenesis of malignancies. Patients with rare types of malignant tumors should be obligatorily examined and treated in specialized cancer clinics with involvement of certified oncologists, surgeons, chemotherapists, geneticists.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, extragastrointestinal tumor, testicular feminization syndrome, immunohistochemical study.

Введение

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) – синдром Морриса – наследственно обусловленное заболевание, связанное с нарушением половой дифференцировки. Частота встречаемости в общей популяции 1:20 000–1:60 000 новорожденных [1].

Патогенез связан с дефектом гена рецептора к андрогенам (AR), ассоциированного с чувствительностью к тестостерону и дигидротестостерону, ответственных за формирование мужского фенотипа. Секретция эстрогенов надпочечниками и частично гонадами формирует женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки, верхней трети влагалища). Диагностика СТФ основывается на определении клинико-генетических параметров: изучение семейного анамнеза пациента, гинекологического и урологического осмотров, УЗИ и рентгенологического обследования органов малого таза, молекулярно-генетической диагностики и кариотипирования. При осмотре обнаруживается слепо заканчивающееся влагалище, отсутствуют шейка матки, матка и ее придатки, подтверждается мужской кариотип – 46 XY. Молекулярно-генетическая диагностика с целью определения мутаций гена андрогенного рецептора при наличии характерной клинической картины подтверждает диагноз синдрома Морриса.

Мутации в AR гене могут приводить к нескольким аномалиям, таким как дефицит/изменение синтеза андрогеновых рецепторов или неспособность связывать специфические лиганды [2]. В настоящее время, согласно базе данных (<http://androgendb.mcgill.ca/>), в гене AR описывается около 900 различных мутаций, связанных с синдромом нечувствительности к андрогенам мутации, которые приводят к стоп-кодонам или аминокислотным заменам, делеции, и вставки, связанные со сдвигом в рамке считывания трансляции, частичные или полные делеции генов, затрагивающие большую часть последовательностей генов и мутации,

которые вовлекают интроны, изменяя сплайсинг РНК [3].

Среди генов, вовлеченных в процесс сперматогенеза и нарушения фертильности, включая синдромальную патологию, особого внимания заслуживают гены, локализованные в локусах AZF (azoospermia factor) длинного плеча Y-хромосомы (Yq) [4]. Микроделеции в локусах AZFa, AZFb и AZFc гена AZF выявляют у 12–15 % мужчин при азооспермии и олигозооспермии [4–6].

Проведены исследования по изучению роли индивидуальной генетической предрасположенности, связанной с риском развития злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Морриса [6, 7]. Согласно современным данным, гонады у больных с СТФ обладают высоким риском малигнизации – гонадобластома или дисгерминома тестикул встречается в 20–50 % случаев наблюдений [2, 5–7].

Наш клинический случай продемонстрировал возможность сочетания синдрома нарушения половой дифференцировки и развития злокачественной экстрагастроинтестинальной стромальной опухоли.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) – злокачественные мезенхимальные опухоли, с локализацией преимущественно в желудочно-кишечном тракте, которые наиболее часто выявляются в желудке – 50–60 %, тонкой кишке – 30–40 %, толстой и прямой кишке – 5–10 %, пищеводе – 5 % [6]. В тех случаях, когда GIST локализуется вне ЖКТ, опухоль называют экстрагастроинтестинальной стромальной опухолью (EGIST). Данный вид опухоли характеризуется разнообразной клинической, морфологической, молекулярно-генетической картиной – наличием веретенообразных и эпителиоидных клеток, напоминающих гладкомышечную опухоль, дифференциальная диагностика которой основывается на иммунофенотипировании, определении экспрессии и мутаций в генах *c-KIT* и *PDGFRA* [6].

Хирургический метод является основным эффективным методом лечения при условии отсутствия признаков диссеминации GIST. При локализованных, верифицированных GIST стандартом хирургического вмешательства является радикальное удаление опухоли единым блоком. Для улучшения результатов хирургического лечения GIST с высоким риском прогрессирования рекомендовано молекулярно-генетическое исследование с целью определения активирующих мутаций в генах *c-KIT* и *PDGFRA* с последующим назначением таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (iTK).

Наш опыт представлен уникальным клиническим случаем успешной диагностики и лечения *c-KIT* ассоциированной экстрагастроинтестинальной опухоли, происходящей из стенки влагалища, в сочетании с синдромом Морриса без признаков рецидива и прогрессирования неопластического процесса на фоне таргетной терапии Иматинибом.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 58 лет, поступила в отделение реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, в декабре 2021 г., с жалобами на наличие плотного опухолевидного образования в области промежности и тянущие боли в этой зоне (рис. 1). Из анамнеза известно,

что у пациентки диагностирован СТФ, установленный в подростковом возрасте, когда при обследовании по поводу отсутствия менархе выявлена аномалия развития внутренних половых органов. В 2017 г. по месту жительства выполнено удаление опухоли верхней трети влагалища (гистологическое заключение: лейомиома). В дальнейшем по месту жительства, трижды, в 2018, 2019, 2020 гг., выполнено удаление опухолей влагалища. Пересмотреть гистологические препараты не представилось возможным. На момент госпитализации выявлено 2 образования, до 5 см, с вовлечением преддверия влагалища, а также опухолевый узел, размерами 3×4 см, в прямокишечно-пузырном углублении.

Объективно: фенотип женский; наружные половые органы сформированы правильно; телосложение нормостеническое. При гинекологическом осмотре: укороченное влагалище, заканчивающееся слепо; матка и придатки не пальпируются.

При УЗИ органов малого таза матка и яичники не определяются. Заключение: агенезия матки с придатками. КТ малого таза: в мезоректальной клетчатке кпереди от прямой кишки и позади мочевого пузыря определяется округлой формы образование, размером 3×5 см, отодвигает заднюю стенку мочевого пузыря кпереди. Параректально по правой боковой стенке аналогичное образо-



Рис. 1. Внешний вид пациентка А. Опухоль в области преддверия влагалища
Fig. 1. Patient A. Tumor in the vestibule



Рис. 2. Компьютерная томография органов малого таза до операции
Fig. 2. Computed tomography of the pelvic organs before surgery

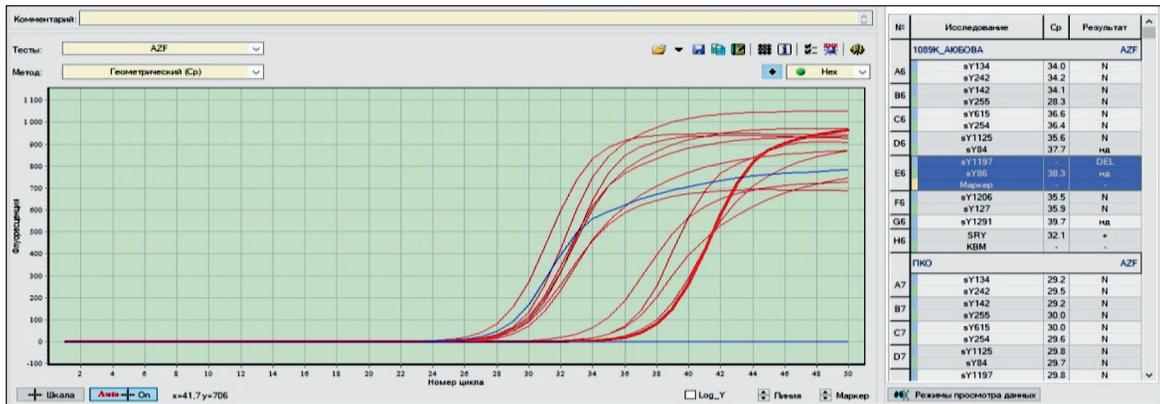


Рис. 3. del Y1197 в гене AZF (ПЦР в реальном времени)
 Fig. 3. del Y1197 in AZF gene (real-time PCR)

вание, размером 4,6×2,4 см. В паховом канале справа и слева два округлых образования, размерами 1,2×1,0 см и 1,2×0,8 см – рудиментарные тестикулы (рис. 2). ЭГДС (15.11.21): поверхностный антрум-гастрит; эзофагит. Колоноскопия (17.11.21): без опухолевой патологии. КТ грудной клетки (13.11.21): без патологических изменений. Осмотр эндокринолога (13.12.21): СТФ. Анализ крови на гормоны: тестостерон – 12,9 нмоль/л (норма – 4,6 нмоль/л), ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон в пределах нормы. Консультация врача-генетика (13.12.21): по данным клинического, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентки диагностировано нарушение половой дифференцировки – синдром Морриса. Семейный анамнез отягощен раком молочной железы, случаев врожденной патологии не отмечено.

Для подтверждения генетического диагноза синдрома тестикулярной феминизации рекомендовано выполнение ДНК-диагностики – определение делеции AZF локуса методом ПЦР в реальном времени, специфичного для маркеров Y-хромосомы (рис. 3). При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, в гене AZF выявлена делеция Y1197. Генетический диагноз: синдром Морриса, ассоциированный с del Y1197 в гене AZF. Риск развития злокачественных новообразований, в том числе гонадобластомы, значительно превышает общепопуляционный.

Проведен онкологический консилиум в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина: с учетом наличия у пациентки подтвержденного генетического диагноза СТФ, неverified злокачественной опухоли рекомендовано хирургическое лечение в объеме: лапаротомии, двустороннего удаления гонад и новообразований прямокишечно-пузырного углубления, параректальной зоны, влагалища. Оперативное вмешательство выполнено в указанном объеме.

Гистологическое заключение: в левом и правом яичниках инволютивно-склеротические изменения. Мезенхимальные веретенчатые опухоли влагалища, параректальной зоны и прямокишечно-пузырного углубления с неопределенным потенциалом злокачественности (рис. 4). С целью уточнения гистогенеза опухолей рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ).

По результатам ИГХ в клетках опухоли определяется экспрессия CD117, CD34 (рис. 5). Индекс пролиферации опухолевых клеток по экспрессии Ki67 составил 12–15 % (рис. 6). Заключение: GIST.

Учитывая ИГХ-заключение, рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования с целью определения соматических мутаций в генах c-KIT, PDGFRA, ассоциированных с патогенезом GIST и чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы (iTK).

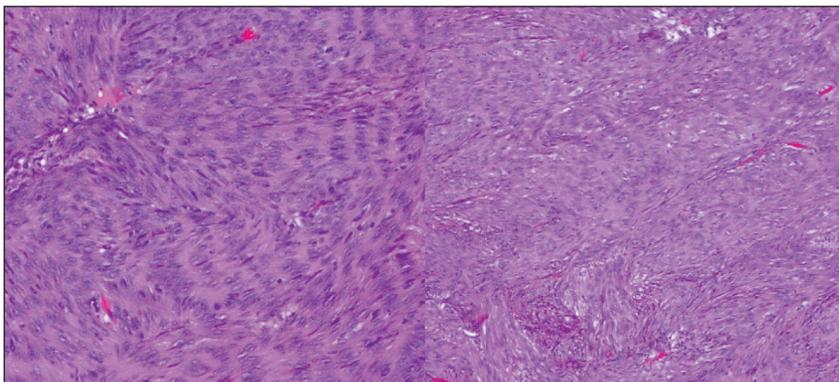


Рис. 4. Микроскопическая картина удаленных опухолей влагалища и параректальной зоны. Окраска гематоксилином и эозином, ×20
 Fig. 4. Microscopic image of the resected tumors of the vagina and pararectal zone. Hematoxylin and eosin staining, ×20

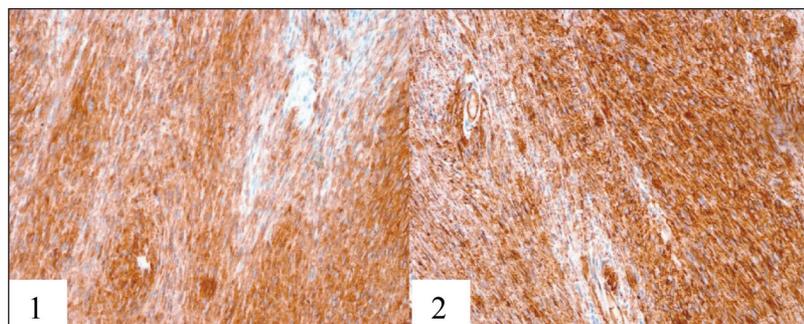


Рис. 5. Микрофото. ИГХ-исследование:
1 – экспрессия CD117, ×20; 2 – экспрессия CD34, ×20
Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemistry:
1 – expression of CD117, ×20; 2 – expression of CD34, ×20

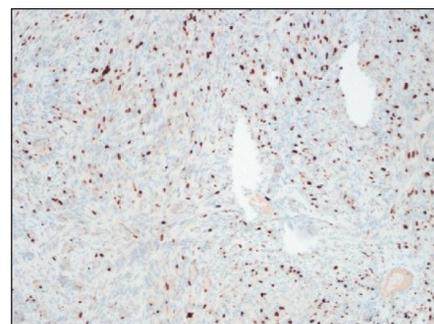


Рис. 6. Микрофото. ИГХ-исследование.
Экспрессия Ki67, ×10
Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemistry.
Ki67 expression, ×10

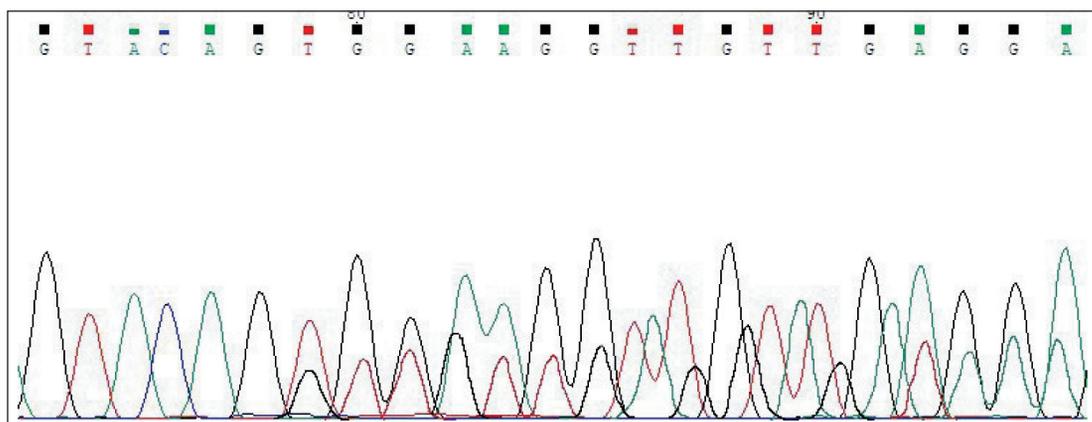


Рис. 7. Мутация с.1669_1674delTGGAAG, COSM1217 (Секвенирование по Сэнгеру)
Fig. 7. с.1669_1674delTGGAAG, COSM1217 mutation (Sanger sequencing)

При исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани, под контролем патоморфолога в 11 экзоне гена *c-KIT* обнаружена активирующая соматическая мутация – делеция 557-558 кодонов, р. W557_K558del (с.1669_1674delTGGAAG, COSM1217) (рис. 7). Мутация с.1669_1674delTGGAAG в гене *c-KIT* зарегистрирована в международной базе данных COSMIC как патогенный клинически значимый вариант, ассоциированный с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы.

На основании иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований опухоль верифицирована как злокачественная, еретенно-клеточная гастроинтестинальная стромальная опухоль, экстра-гастроинтестинальный вариант, ассоциированная с мутацией в гене *c-KIT*. Учитывая размеры опухолей (до 5 см), индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67(12–15%), рецидивирующее течение, большая включена в группу высокого риска прогрессирования.

На основании результатов молекулярно-генетического исследования – наличия активирующей мутации в гене *c-KIT* – назначена терапия Иматинибом в дозе 400 мг в сут в течение 3 лет. По данным контрольного обследования в течение 2 лет признаков рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

В медицинской литературе описаны редкие случаи EGIST мочевого пузыря, предстательной железы, забрюшинного пространства, брыжейки кишки, сальника, заднего средостения. СТФ в сочетании с EGIST является крайне редким клиническим случаем, представляющим особый интерес, а также демонстрирует достаточно нетипичную локализацию GIST с ростом опухолей в преддверии влагалища и в малом тазу, не имеющих связи с ЖКТ. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует сложность в постановке клинического диагноза при выявлении внеорганных опухолей на амбулаторном этапе, несмотря на весь существующий спектр диагностических возможностей. Мультидисциплинарный подход с участием смежных специалистов (врача-генетика, патоморфолога, онкогинеколога, химиотерапевта) позволил уточнить диагноз, а проведение онкологического консилиума обеспечило индивидуальный подход и адекватную тактику лечения с последующим проведением таргетной терапии.

Риск развития злокачественных новообразований различной локализации повышен у пациентов с наследственной синдромальной патологией. Крайне редкая встречаемость в практике экстра-гастроинтестинальной опухоли в сочетании с син-

дромом Морриса создает как интраоперационные тактические трудности в постановке диагноза, так и возможные сложности в разработке рекомендаций по дообследованию на амбулаторном этапе.

СТФ тесно связан с мутацией гена, кодирующего AR, сцепленной с X-хромосомой. Мутация приводит к дефекту функции андрогенового рецептора, что ухудшает или исключает способность органов-мишеней реагировать на андрогены [2]. Под действием антимюллерова гормона, секретируемого семенниками, женские внутренние половые органы, такие как фаллопиевы трубы, матка, шейка матки и проксимальный отдел влагалища, не формируются [8]. Клиническое наблюдение иллюстрирует полную форму синдрома Морриса, связанную с нарушением половой дифференцировки и риском развития злокачественных новообразований. С учетом современных рекомендаций вопрос о гонадэктомии необходимо выносить на обсуждение после полового созревания пациентки.

Хирургическая тактика в отношении тестикул у пациентки была реализована симультанно при

удалении EGIST опухолей малого таза и преддверия влагалища. После удаления опухолей и гонадэктомии, с учетом результатов гистологического и молекулярно-генетического исследований, пациентке назначена таргетная терапия иматинибом с последующим динамическим наблюдением в условиях ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России каждые 6 мес. Признаков прогрессирования заболевания по данным контрольного обследования не отмечено.

Заключение

Изучение редких случаев позволяет в значительной степени расширить кругозор онкологов и хирургов, химиотерапевтов, генетиков, которые оказывают квалифицированную, специализированную онкологическую помощь. Пациенты с редкими видами злокачественных новообразований должны в обязательном порядке проходить обследование и лечение в специализированных онкологических учреждениях с привлечением сертифицированных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Delev P., Pacheva S. Akus. i Ginekol. (Sofia). 1998; 37: 55–7.
2. Oakes M.B., Eyvazzadeh A.D., Quint E., Smith Y.R. Complete androgen insensitivity syndrome—a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008; 21(6): 305–10. doi: 10.1016/j.jpag.2007.09.006.
3. Hughes I.A., Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(4): 577–98. doi: 10.1016/j.beem.2006.11.003.
4. Petroli R.J., Hiort O., Struve D., Gesing J.K., Soardi F.C., Spinola-Castro A.M., Melo K., Prado Arnhold I.J., Maciel-Guerra A.T., Guerra-Junior G., Werner R., de Mello M.P. Functional Impact of Novel Androgen Receptor Mutations on the Clinical Manifestation of Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2017; 11(5–6): 238–47. doi: 10.1159/000484882.
5. Gulia C., Baldassarra S., Zangari A., Briganti V., Gigli S., Gaffi M., Signore F., Vallone C., Nucciotti R., Costantini F.M., Pizzuti A., Bernardo S., Porrello A., Piergentili R. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(12): 3873–87. doi: 10.26355/eurrev_201806_15272.

6. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998; 11(8): 728–34.

7. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z., Hildebrandt M.A., Koster R., Skotheim R.I., Kratz C.P., Turnbull C., Cortessis V.K., Bakken A.C., Bishop D.T., Cook M.B., Erickson R.L., Fosså S.D., Jacobs K.B., Kordé L.A., Kraggerud S.M., Lothe R.A., Loud J.T., Rahman N., Skinner E.C., Thomas D.C., Wu X., Yeager M., Schumacher F.R., Greene M.H., Schwartz S.M., McGlynn K.A., Chanock S.J., Nathanson K.L. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2013; 45(6): 680–5. doi: 10.1038/ng.2634.

8. Brown T.R. Human androgen insensitivity syndrome. *J Androl.* 1995; 16(4): 299–303.

Поступила/Received 24.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 09.08.2023

Принята к публикации/Accepted 14.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидакова Залина Асланбековна, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Баранова Ангелина Александровна, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Грицай Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ефремов Геннадий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6403-1429.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057. ORCID: 0000-0002-9157-3589.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сидакова Залина Асланбековна: сбор и анализ материала, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи.

Баранова Ангелина Александровна: сбор и анализ литературных данных.

Грицай Анатолий Николаевич: выполнение хирургического этапа лечения.

Ефремов Геннадий Дмитриевич: выполнение патоморфологического и иммуногистохимического исследований, анализ полученных данных.

Любченко Людмила Николаевна: разработка концепции научной работы, медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическая диагностика, анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Zalina A. Sidakova, MD, Oncologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Angelina A. Baranova, MD, Oncologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Anatoly N. Gritsai, MD, Professor, Head of the Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Gennady D. Efremov, MD, PhD, Head of Scientific and Laboratory Department, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Lyudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zalina A. Sidakova: data collection, final draft of the manuscript.

Angelina A. Baranova: data collection and analysis.

Anatoly N. Gritsai: surgery performing.

Gennady D. Efremov: pathomorphological and immunohistochemical studies, analysis of the obtained data.

Lyudmila N. Lyubchenko: study conception, medical genetic counseling, molecular genetic diagnostics, analysis of the results obtained, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, editing 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.

Для цитирования: *Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Гарев А.В., Захаров А.С., Соколова М.И., Шеслер И.Г., Аристархова К.С.* Клинический случай метастаза рака носоглотки в щитовидную железу. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 149–153. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-149-153

For citation: *Fatkullin D.M., Guz A.O., Garev A.V., Zakharov A.S., Sokolova M.I., Shesler I.G., Aristarkhova K.S.* Thyroid metastasis from nasopharyngeal cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 149–153. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-149-153

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАЗА РАКА НОСОГЛОТКИ В ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ

**Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь, А.В. Гарев, А.С. Захаров, М.И. Соколова,
И.Г. Шеслер, К.С. Аристархова**

ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия
Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42.
E-mail: dima.fatkullin9@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Рак носоглотки относится к редким заболеваниям в структуре опухолей головы и шеи. Данное новообразование имеет относительно высокий риск метастазов в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы-мишени. Наиболее часто отдаленное метастазирование происходит в кости (70–80 %), печень (30 %), легкие (18 %), а также лимфоузлы (подмышечные, средостения, малого таза, паховые). Метастазы в щитовидную железу являются редким событием и встречаются в 0,5–24 % случаев. В мировой литературе описано 9 случаев метастазов рака носоглотки в щитовидную железу, подобных сообщений в отечественной литературе не найдено. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение 53-летней пациентки, у которой первично выявлен метастаз рака носоглотки в щитовидную железу как случайная находка. **Заключение.** Щитовидная железа редко является органом-мишенью для метастазов, при этом ее метастатическое поражение обычно не сопровождается функциональными нарушениями. По этой причине его диагностика является затруднительной как для клинициста, так и для патолога. Данный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики, а также показывает важность тщательного сбора жалоб, анамнеза, клинического осмотра.

Ключевые слова: рак носоглотки, щитовидная железа, метастаз в щитовидную железу.

THYROID METASTASIS FROM NASOPHARYNGEAL CANCER: A CASE REPORT

**D.M. Fatkullin, A.O. Guz, A.V. Garev, A.S. Zakharov, M.I. Sokolova,
I.G. Shesler, K.S. Aristarkhova**

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
42, Bluchera St., 454087, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: dima.fatkullin9@gmail.com

Abstract

Background. Nasopharyngeal cancer is a rare head and neck cancer with a relatively high risk of loco-regional recurrence and distant metastases. The most common sites of metastases are bones (70–80 %) followed by liver (30 %), lung (18 %), and lymph node (axillary, mediastinal, pelvic, and inguinal). Thyroid gland is an uncommon site of metastasis with an incidence ranging from 0.5% to 24 %. Thyroid metastasis from nasopharyngeal cancer has been reported in only 9 cases in the world literature and no one in Russia. **Case report.** We report a case of thyroid metastasis from nasopharyngeal cancer found incidentally in a 53-year-old female patient. **Conclusion.** Metastases to the thyroid gland are rare, and patients with metastatic thyroid

disease rarely present with organ-specific symptoms, thus raising diagnostic difficulties for both clinicians and the pathologists. This clinical report demonstrates the difficulties of differential diagnosis, as well as the importance of a thorough collection of complaints, anamnesis, and clinical examination.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, thyroid gland, thyroid metastasis.

Введение

Рак носоглотки (РН) является редко встречающейся опухолью в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов головы и шеи во всем мире. В России заболеваемость РН в 2020 г. составила 0,4 случая, смертность – 0,25 случая на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость у мужчин в 3,2 раза выше, чем у женщин [1, 2].

Рак носоглотки является относительно высокочувствительной к лучевой терапии опухолью, но имеет высокий риск возникновения регионарных и отдаленных метастазов [3]. Лучевая терапия и конкурентная химиотерапия являются основными методами лечения распространенного РН. Частота отдаленных метастазов при РН составляет от 4,4 до 6 % [4, 5]. Наиболее частыми локализациями отдаленных метастазов являются кости (70–80 %), печень (30 %), легкие (18 %), а также лимфоузлы (подмышечные, средостения, малого таза, паховые).

Метастазы в щитовидную железу встречаются редко, в 0,5–24 % случаев. По данным литературы, первичный очаг может быть представлен раком почки, легкого, молочной железы, колоректальным раком. Самой частой локализацией первичной опухоли является рак почки [6]. При опухолях органов головы и шеи метастазы в щитовидную железу – это исключительная редкость, встречается в 0,02 % [6, 7]. В мировой литературе нам удалось найти описание лишь 9 случаев метастаза рака носоглотки в щитовидную железу. Метастазы в щитовидной железе редко проявляются какими-либо жалобами и функциональными нарушениями. По этой причине диагностика часто является затруднительной.

Представляем клинический случай, демонстрирующий трудности диагностики метастаза рака носоглотки в щитовидную железу.

Клинический случай

Пациентка Н., 1969 г.р., отметила появление узлового образования в правой подчелюстной области с 2019 г.. По месту жительства были последовательно выполнены тонкоигольная биопсия (ТАБ) и трепан-биопсия этого узлового образования. Цитологическое заключение (№№ 8362–63): элементы лимфоидной ткани. Гистологическое заключение (№№ 80941–80943/19, 21.08.19): реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоузла с синусовым гистиоцитозом. После дообследования рекомендован динамический контроль через 3 мес. В рекомендованные сроки пациентка не явилась. В дальнейшем в левой подчелюстной области появилось идентичное узловое образование.

Пациентка вновь обратилась за медицинской помощью по месту жительства в июле 2021 г. В процессе обследования выявлен узел в левой доле щитовидной железы. Выполнена ТАБ. По данным цитологического исследования – 4 категория по ВЕТНЕСДА. 24.03.22 в условиях областного эндокринологического центра ГKB (Городская клиническая больница) № 1 г. Челябинска выполнена операция в объеме гемитиреоидэктомии с перешейком слева. Гистологическое заключение (№№ 10134–10144/22, 31.03.22): анапластическая (недифференцированная) карцинома левой доли щитовидной железы, размерами 3,0×2,5×2,0 см, плеоморфного строения с фокусами плоскоклеточной и веретенчатой (саркоматоидной) дифференцировки; с массивным замещением ткани доли; с сосудистой и периневральной инвазией. Признаки распада опухолевой ткани. Признаков экстракapsулярного роста опухоли не выявлено.

В апреле 2022 г. направлена в ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ (Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины). При обследовании по данным ПЭТ-КТ (8.04.22): визуализируется метаболически активное образование носоглотки (образование носоглотки 37×34 мм – SUV – 7,5 с распространением на ячейки основной пазухи, решетчатой кости); гиперметаболизм ФДГ подчелюстных слюнных желез со структурными изменениями справа (в проекции подчелюстных слюнных желез справа (SUV 9,8); лимфоузлов шеи с малой активностью, участка гиперфиксации ФДГ в области щитовидной железы справа (рис. 1). BRAF (13.04.22): активирующая мутация гена BRAF не обнаружена. Назоскопия (14.04.22):

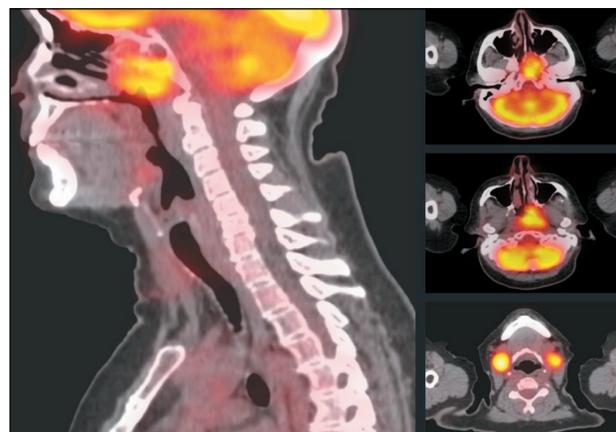


Рис. 1. Компьютерная томография головы и шеи. Визуализируются метаболически активные очаги в носоглотке, лимфоузлах шеи

Fig. 1. CT-scan of head and neck. Metabolically active foci in the nasopharynx, neck lymph nodes are visualized

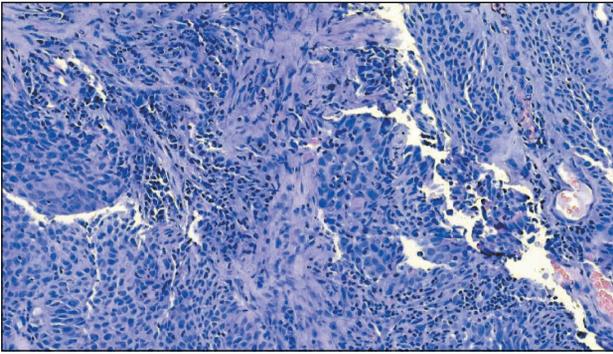


Рис. 2. Микрофото. Плоскоклеточная карцинома носоглотки (биопсия). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 2. Microphoto. Squamous cell carcinoma of the nasopharynx (biopsy). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

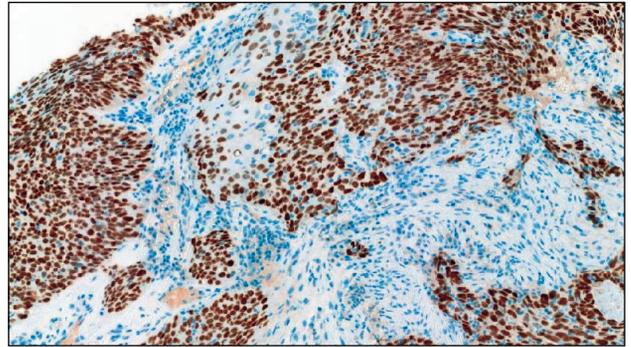


Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Диффузная ядерная экспрессия p63 в опухолевых клетках, $\times 200$
 Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemistry. Diffuse nuclear expression of p63 in the tumor cells, $\times 200$

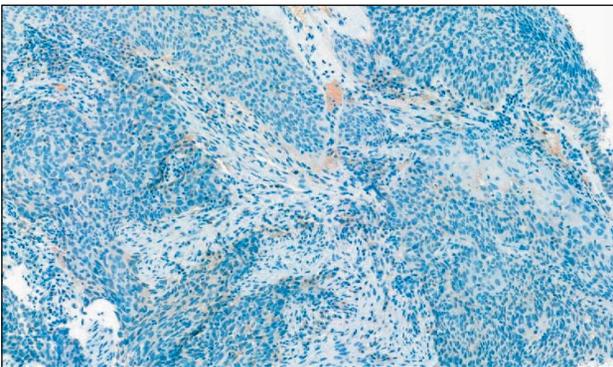


Рис. 4. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Отсутствие экспрессии PAX8 в опухолевых клетках, $\times 200$
 Fig. 4. Microphoto. Immunohistochemistry. Lack of expression of PAX8 in the tumor cells, $\times 200$

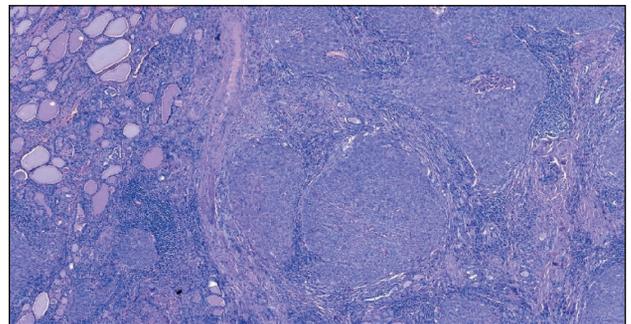


Рис. 5. Микрофото. Метастаз плоскоклеточной карциномы в щитовидную железу. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
 Fig. 5. Microphoto. Metastasis of squamous cell carcinoma to the thyroid gland. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

признаки злокачественного новообразования носоглотки с переходом на левую половину полости носа, выполнена биопсия. Гистологическое заключение (№№ 35038–35038/22): плоскоклеточная неороговевающая карцинома умеренной степени дифференцировки G2 (рис. 2).

По результатам обследования проведен консилиум в составе врача-онколога, химиотерапевта, радиотерапевта (22.04.22): с учетом анамнеза, данных диагностических исследований, гистологического заключения предварительно установлен диагноз – ПМСР (первично-множественный синхронный рак): 1) анапластический рак щитовидной железы pT2N0M0, IVa стадия, гемитиреоидэктомия слева от 24.03.22; 2) рак носоглотки cT2N2M0, III стадия. На момент проведения консилиума гистологические препараты удаленной левой доли щитовидной железы были на пересмотре в ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ. С целью дифференциальной диагностики метастаза рака носоглотки в щитовидную железу и анапластического рака щитовидной железы материал был направлен на иммуногистохимическое исследование. Морфологические методы включали в себя рутинное

патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования по общепринятым методикам. Оценка полученных результатов выполнена на светооптическом уровне. При иммунофенотипировании опухоли наличие цитоплазматической и/или ядерной, и/или мембранной экспрессии (в зависимости от выбранного антитела) принимали за положительную реакцию.

Для уточнения диагноза 25.04.22 под общей анестезией была выполнена операция в объеме эксцизионной биопсии подчелюстных лимфоузлов с двух сторон. Гистологическое заключение (№№ 51541–51547/22): C77.0 icd-o code 8070/6: в 1 лимфатическом узле слева и в 2 исследованных лимфатических узлах справа признаки метастатического поражения плоскоклеточной неороговевающей карциномой с субтотальным замещением ткани лимфоузлов, без экстранодального распространения, размер узлов от 2 до 4,5 см.

Результат пересмотра гистологических препаратов удаленной левой доли щитовидной железы из ГКБ № 1 г. Челябинска и их иммуногистохимического исследования (№№ 45520–45523; 53116/22): при сравнении микропрепаратов № 35038/22

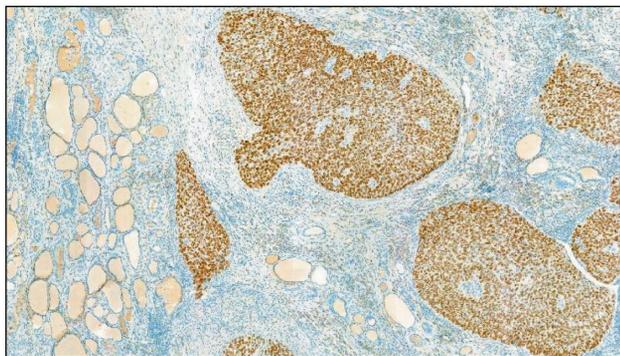


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Диффузная ядерная экспрессия p63 в опухолевых клетках, × 100

Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemistry. Diffuse nuclear expression of p63 in the tumor cells, × 100

(ГАУЗ ЧОКЦО И ЯМ) и № 10134–10144/22 (ГКБ-1) морфологическая картина опухолей из разных локализаций имеет схожее строение. В микропрепаратах № 35038/22 – плоскоклеточная неороговевающая карцинома умеренной степени дифференцировки G2 (рис. 3–4); в микропрепаратах №№ 10134–10144/22 – иммуногистохимическая и морфологическая картина наиболее соответствует метастазу плоскоклеточной карциномы в левую долю щитовидной железы (рис. 5–7).

По результатам морфологического исследования в ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ проведен повторный консилиум (5.05.22). Решением консилиума установлен диагноз: Рак носоглотки cT2N2M1 (thyr), IVB стадия, гемитиреоидэктомия слева от 24.03.22; эксцизионная биопсия подчелюстных лимфоузлов с двух сторон 25.04.22. Согласно клиническому рекомендациям, с учетом отсутствия отдаленных метастазов, по данным ПЭТ-КТ, больной показана химиолучевая терапия в условиях радиотерапевтического отделения ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ.

С 01.06.22 по 17.06.22 проведен неполный курс конформной лучевой терапии на опухоль носоглотки, зону субклинического распространения, увеличенные лимфоузлы, на лимфоузлы II–V уровней с двух сторон (технология VMAT). Лечение было проведено в 2 этапа в связи с токсическими эффектами при СОД 24 Гр, на фоне радиомодификации цисплатином, в виде мукозита II–III ст., тошноты, рвоты. Лечение закончено 5.08.22, доза лучевой терапии на опухоль носоглотки, зону субклинического распространения, увеличенные лимфоузлы составила СОД 60 Гр, на лимфоузлы II–IV уровней с двух сторон – до СОД 50 Гр.

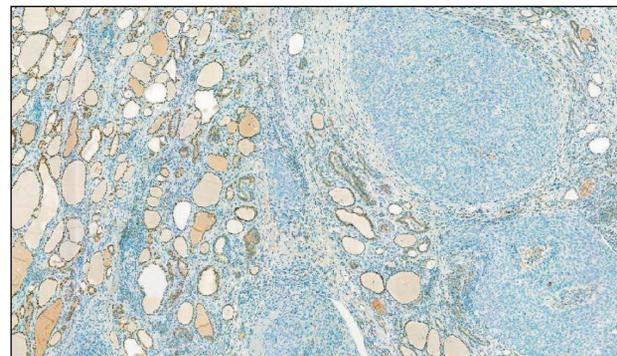


Рис. 7. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Отсутствие экспрессии PAX8 в опухолевых клетках, × 100

Fig. 7. Microphoto. Immunohistochemistry. Lack of expression of PAX8 in the tumor cells, × 100

При контрольном обследовании от 18.05.23 данных за прогрессирование заболевания не получено, сохраняется полный лечебный патоморфоз.

Заключение

Представлен случай метастаза рака носоглотки в щитовидную железу, которая достаточно редко является органом-мишенью для метастазов. Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и дифференциального диагноза, а также важность тщательного сбора жалоб, анамнеза, клинического осмотра.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. Cancer Today. [cited 2023 Jun 1]. URL: <http://gco.iarc.fr>.
2. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. Злокачественные новообразования головы и шеи в России (Обзор статистической информации). Голова и шея. 2015; (4): 41–44. [Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretzova O.P. Head and neck malignancies in Russia (Statistical review). Head and Neck. 2015; (4): 41–44. (in Russian)].
3. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P.G., Fu K.K., Cooper J., Vuong T., Forastiere A.A., Adams G., Sakr W.A., Schuller D.E., Ensley J.F. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998; 16(4): 1310–7. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310.
4. Lee A.W., Poon Y.F., Foo W., Law S.C., Cheung F.K., Chan D.K., Tung S.Y., Thaw M., Ho J.H. Retrospective analysis of 5037 patients with

nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 23(2): 261–70. doi: 10.1016/0360-3016(92)90740-9.

5. Ng W.T., Lee M.C., Hung W.M., Choi C.W., Lee K.C., Chan O.S., Lee A.W. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(2): 420–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.024.

6. Lam K.Y., Lo C.Y. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. Arch Pathol Lab Med. 1998; 122(1): 37–41.

7. Takashima S., Saeki H., Moriwaki S., Yamamoto Y. [An autopsy case of metastatic thyroid tumor]. Gan No Rinsho. 1984; 30(8): 880–4. Japanese.

Поступила/Received 06.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 09.08.2023

Принята к публикации/Accepted 16.08.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фаткуллин Дмитрий Маратович, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). E-mail: GABA-9@yandex.ru. SPIN-код: 1202-4564. ORCID: 0000-0001-9533-4107.

Гузь Александр Олегович, врач-онколог, заведующий отделением опухолей головы и шеи, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 5762-9393. ORCID: 0000-0002-8164-2261.

Гарев Артем Владимирович, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 5125-8699.

Захаров Александр Сергеевич, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, заведующий приемным покоем, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6469-6019.

Соколова Мария Ивановна, врач-онколог отделения головы и шеи, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6763-2109. ORCID: 0000-0002-9026-1153.

Шеслер Ирина Григорьевна, врач-патологоанатом, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0009-0004-5824-1840.

Аристархова Ксения Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующая лабораторно-диагностической службой, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7552-3653.

ВКЛАД АВТОРОВ

Фаткуллин Дмитрий Маратович: анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, оформление, написание текста.

Гузь Александр Олегович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гарев Артем Владимирович: научное редактирование текста.

Захаров Александр Сергеевич: научное редактирование текста.

Соколова Мария Ивановна: научное редактирование текста.

Шеслер Ирина Григорьевна: работа с графическим материалом.

Аристархова Ксения Сергеевна: работа с графическим материалом.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry M. Fatkullin, MD, Oncologist, Head and Neck Tumor Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). E-mail: GABA-9@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9533-4107.

Alexander O. Guz, MD, Oncologist, Head of Head and Neck Tumor Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8164-2261.

Artem V. Garev, MD, Oncologist, Head and Neck Tumor Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia).

Alexander S. Zakharov, MD, Oncologist, head and neck tumor department, Head of the emergency room, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia).

Maria I. Sokolova, MD, Head and Neck Oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9026-1153.

Irina G. Shesler, MD, Pathologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0009-0004-5824-1840.

Ksenia S. Aristarhova, MD, PhD, Pathologist, Head of Diagnostics Laboratory, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7552-3653.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry M. Fatkullin: data analysis and interpretation, study design, writing of the manuscript.

Alexander O. Guz: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Artem V. Garev: editing and formatting of the manuscript.

Alexander S. Zakharov: editing and formatting of the manuscript.

Maria I. Sokolova: editing and formatting of the manuscript.

Irina G. Shesler: histopathological examination, preparation the graphics images.

Ksenia S. Aristarhova: histopathological examination, preparation the graphics images.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Рябченко Е.В.* Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(4): 154–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-154-158
For citation: *Ryabchenko E. V.* Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma combined with autoimmune thyroiditis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(4): 154–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-154-158

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ МУКОЭПИДЕРМОИДНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Е.В. Рябченко

«Межтерриториальный центр эндокринной хирургии», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар, Россия
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан 6/2. E-mail: rev7512@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы (СМКЩЖ) является недавно признанным злокачественным новообразованием щитовидной железы. Впервые о СМКЩЖ сообщили в 1991 г. Этот тип опухоли может развиваться в связи с тиреоидитом Хашимото (ТХ). Существуют два варианта мукоэпидермоидной карциномы щитовидной железы – обычный и склерозирующий. СМКЩЖ недавно была признана ВОЗ отдельным заболеванием. **Цель исследования** – презентация клинического случая: пациентка после оперативного лечения с диагнозом склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. **Описание клинического случая.** Пациентка, 51 года, наблюдалась в течение 2 лет. По результатам лабораторного и инструментального обследования у нее был оставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием. У пациентки не было симптомов компрессии шеи. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составлял 15,8 (диапазон 0,4–4,0), антитела к пероксидазе (АТ-ТПО) – 150 Мг/мл. При скинтиграфии щитовидной железы выявлен доминирующий холодный узел (1,5×2 см) в правой доле. При контрольном ультразвуковом исследовании шеи отмечена отрицательная динамика, при тонкоигольной аспирационной биопсии получена фолликулярная опухоль на фоне ТХ, что послужило поводом к экстрафасциальной тиреоидэктомии. Пациентка находится под динамическим наблюдением в течение 10 мес.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, тонкоигольная аспирационная биопсия, тиреоидэктомия, фолликулярная опухоль.

SCLEROSING MUCOEPIDERMOID THYROID CARCINOMA COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

E.V. Ryabchenko

Center for Endocrine Surgery, Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia
6/2, Redpartizan St., 350012, Krasnodar, Russia. E-mail: rev7512@mail.ru

Abstract

Background. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma (SMTC) is a recently recognized malignant neoplasm of the thyroid. SMTC was first reported in 1991. It arises in a background of Hashimoto thyroiditis (HT). There are two variants of mucoepidermoid carcinoma of thyroid gland: the conventional and sclerosing variants. SMTC has recently been recognized as a separate disease entity by World Health Organization (WHO). **Description of the clinical case.** We present the case of a 51-year-old woman with a 2-year history of autoimmune thyroiditis with a thyroid nodule. The patient had no symptoms or signs of compression. The level of thyroid-stimulating hormone (TSH) was 15.8 (range 0.4-4.0), antibodies to peroxidase: 150 IU/ml. Scintigraphy of the thyroid gland revealed a dominant cold nodule (1.5×2 cm) in the right lobe of the gland. The control ultrasound examination showed negative findings. Fine needle aspiration cytology of the nodule

revealed follicular lesion in a background of TH. Extrafascial thyroidectomy was performed. The patient was followed up for 10 months.

Key words: thyroid gland, autoimmune thyroiditis, fine needle aspiration biopsy, thyroidectomy, follicular tumor.

Введение

В литературе сообщается примерно о 40 случаях склерозирующей мукоэпидермоидной карциномы щитовидной железы (СМКЩЖ), которую следует дифференцировать от обычной мукоэпидермоидной карциномы. Обычная мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы (ЩЖ) впервые описана R.M. Rhatigan et al. в 1977 г. [1]. Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы отличается от обычной мукоэпидермоидной карциномы ЩЖ [2] и впервые была описана J.K. Chan et al. [3] как злокачественное новообразование ЩЖ низкой степени злокачественности на фоне ТХ. Экспрессия рb3 предполагает наличие солидного клеточного гнезда по сравнению с фолликулярным клеточным происхождением [4]. Большинство из описанных в литературе случаев СМКЩЖ были выявлены у больных женского пола [5, 6]. Только в 4 из 40 зарегистрированных наблюдений пациенты с СМКЩЖ были мужского пола.

Цель исследования – демонстрация клинического случая пациентки после оперативного лечения с диагнозом СМКЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Описание клинического случая

51-летняя женщина в течение 2 лет наблюдалась по поводу аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием. На протяжении всего периода наблюдения выполнялось УЗИ шеи и лимфатических узлов. За год до операции по данным УЗИ выявлено, что щитовидная железа не увеличена, ее размеры: перешеек – 3 мм, правая доля – $42 \times 14 \times 13$ мм (объем – $3,8 \text{ см}^3$), левая доля – $42 \times 12 \times 13$ мм (объем – $3,2 \text{ см}^3$). Контуры железы четкие, неровные. Структура железы диффузно неоднородна за счет гиперэхогенных тяжей и множественных гипо- и гиперэхогенных участков различной формы и размеров, без четких контуров и границ, имитирующих множественные гипоэхогенные узлы справа по верхнему краю доли, размерами 9×5 мм. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: диффузные изменения щитовидной железы по типу АИТ, узловатая форма TIRADS-II. Биопсия не выполнялась. При контрольном ультразвуковом исследовании шеи отмечена отрицательная динамика, при тонкоигольной аспирационной биопсии узла ЩЖ – фолликулярная опухоль на фоне ТХ. Выполнена непрямая ларингоскопия для определения подвижности голосовых связок. У пациентки не было признаков компрессии органов шеи. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) –

15,8 (диапазон 0,4–4,0), антитела к пероксидазе (АТ-ТПО) – 150 Ме/мл. При сцинтиграфии ЩЖ в правой доле выявлен доминирующий холодный узел, размерами $1,5 \times 2$ см.

Выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Лимфодиссекция шеи не выполнялась, поскольку не было клинического подтверждения и признаков поражения лимфатических узлов. Все 4 паращитовидные железы идентифицированы и сохранены. На операции определялась экстращитовидная инвазия. Размер узла – $1,2 \times 1,8 \times 1,5$ см.

По данным ИГХ-исследования операционного препарата: РапСк-положительная экспрессия в железистом компоненте. ТТФ-положительная экспрессия в опухолевых клетках. Calcitonin-отрицательная экспрессия, рb3-положительная экспрессия в эпидермальных клетках. Заключение: иммунофенотип интратиреоидного склерозирующего мукоэпидермоидного рака рТ3а, ICD-O Code-8430/3. При гистологическом исследовании выявлено инфильтрирующее новообразование на фоне густо склерозированной стромы и беспорядочно разбросанных гнезд относительно однородных многоугольных клеток с эозинофильной цитоплазмой, проявляющих легкую или умеренную ядерную атипию. Присутствовали очаги плоскоклеточной дифференцировки, а также столбчатые клетки с апикальным муцином. В строме обнаружены многочисленные эозинофилы. Пулы муцина были выделены специальным красителем PAS-Alcian blue. Опухолевые гнезда продемонстрировали положительную реакцию на иммуногистохимические окрашивания СК 5/6 и ТТФ-1. Заключение: низкодифференцированная опухоль без лимфоваскулярной или периневральной инвазии. Стромальный воспалительный инфильтрат содержал эозинофилы, плазматические клетки и лимфоциты. В прилегающей ткани щитовидной железы – хронический воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из эозинофилов наряду с плазматическими клетками и лимфоцитами (рис. 1–3).

При контрольной компьютерной томографии головы, шеи и грудной клетки через 2 мес после операции не выявлено рецидива заболевания в ложе ЩЖ, а также каких-либо изменений в легких и лимфоузлах шеи. При динамическом наблюдении в течение 10 мес после операции не отмечено признаков рецидива заболевания.

Обсуждение

Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома ЩЖ является новообразованием низкой сте-

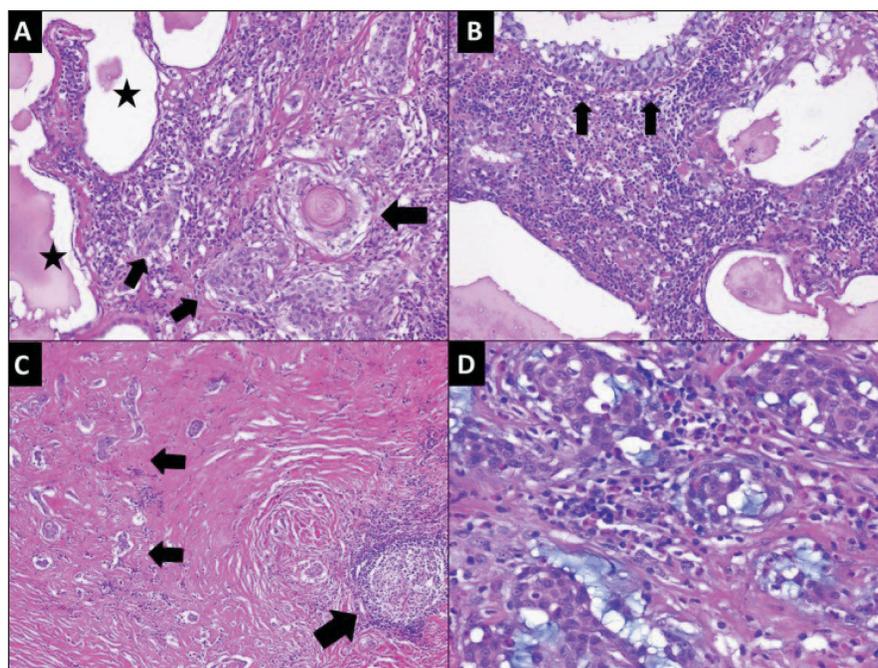


Рис 1. Микрофото. А – опухоль, демонстрирующая комбинацию плоскоклеточных клеток (большая стрелка), промежуточных клеток (маленькие стрелки) и кистозных пространств (звездочки); В – кистозные пространства, выстланные муцинозными клетками (стрелки); С – небольшие гнезда опухолевых клеток (маленькие стрелки) были видны на фоне склеротической стромы. Также был виден лимфоидный фолликул (большая стрелка); D – промежуточная строма между опухолевыми клетками показала богатый эозинофилами воспалительный инфильтрат.

Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 1. Microphoto. A – tumor exhibiting combination of squamoid cells (large arrow), intermediate cells (small arrows) and cystic spaces (stars); B – cystic spaces lined by mucinous cells (arrows); C – small nests of tumor cells (small arrows) were seen against sclerotic background stroma. A lymphoid follicle was also seen (large arrow); D – intervening stroma between tumor cells showed eosinophil rich inflammatory infiltrate. Hematoxylin and eosin staining, ×400

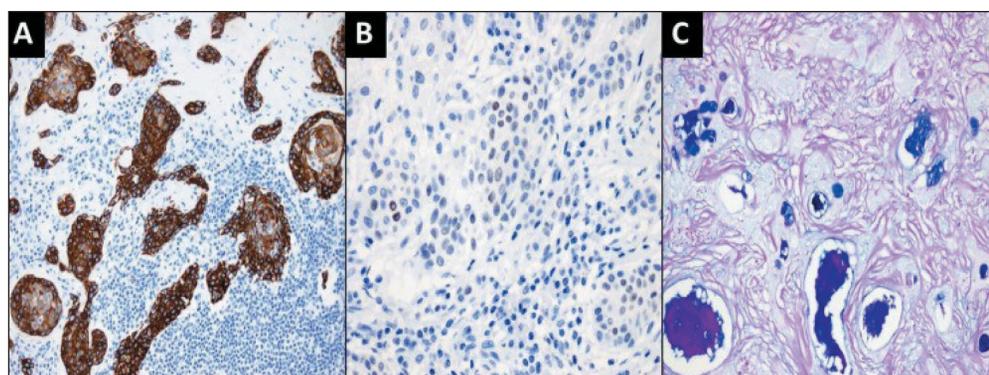


Рис. 2. Микрофото. Опухолевые клетки с цитоплазматическим и мембранозным окрашиванием: А – цитокератин 5/6 и ядерное окрашивание; В – иммуногистохимические окрашивания ТТФ-1; С – периодическое специальное окрашивание кислотно-Шифф-альциановым синим выделяет внутрипросветной и интрацитоплазматический муцин, ×200

Fig. 2. Microphoto. Tumor cells exhibited cytoplasmic and membranous staining for (A) cytokeratin 5/6 and nuclear staining for (B) TTF-1 immunohistochemical stains. (C) Periodic acid-Schiff-alcian Blue special stain highlights intraluminal and intracytoplasmic mucin, ×200

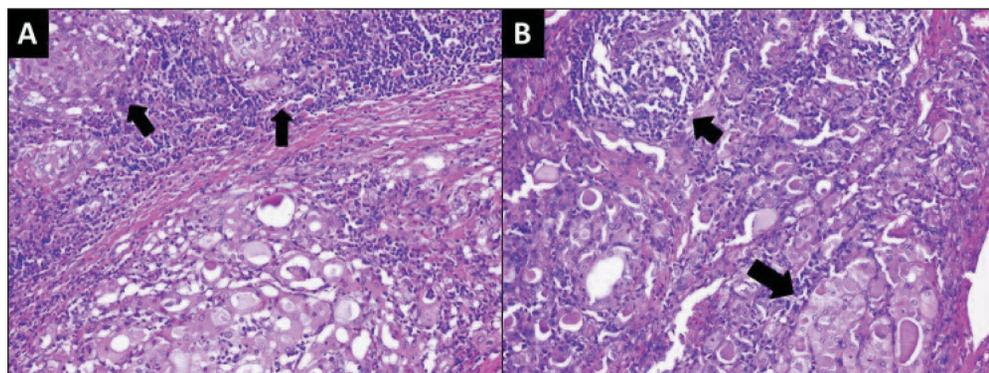


Рис. 3. Микрофото. А – граница раздела опухолевых гнезд (стрелки) с прилегающей тканью щитовидной железы; Б – в прилегающей ткани щитовидной железы наблюдались заметные изменения клеток Гюртле (большая стрелка) и скопления лимфоидных клеток (короткая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 3. Microphoto. A) Interface of tumor nests (arrows) with adjacent thyroid tissue. B) Adjacent thyroid tissue exhibited prominent Hurthle cell change (large arrow) and lymphoid aggregate (short arrow). Hematoxylin and eosin staining, ×200

пени злокачественности. Недавно ВОЗ признала СМКЩЖ отдельным заболеванием щитовидной железы [6, 7]. Большинство зарегистрированных случаев имеет благоприятный прогноз, с длительным сроком выживания (до 12 лет) после операции. Однако зарегистрировано 7 случаев агрессивного течения СМКЩЖ с ранней смертностью. Большинство пациентов жалуются на медленно развивающуюся безболезненную припухлость в передней части шеи. Средний возраст больных составляет 55,2 года [5, 8, 9]. В литературе сообщается о случаях СМКЩЖ с развитием отдаленных метастазов, при этом наиболее часто поражаются легкие, затем кости и печень [5].

Гистологически обычная мукоэпидермоидная карцинома сходна с СМКЩЖ, обе опухоли имеют более крупные слои эпидермоидных клеток, очевидные кистозные пространства и отсутствие сосудистой инвазии [9–13]. Также СМКЩЖ следует дифференцировать от первичной плоскоклеточной карциномы ЩЖ, которая встречается очень редко. Плоскоклеточный рак характеризуется выражен-

ной атипией и частым митозом, а также отсутствием склероза и эозинофилии. СМКЩЖ также может имитировать склерозирующую болезнь Ходжкина, в этом случае дифференцировать от лимфомы позволяют отсутствие клеток Рида–Штернберга и отсутствие положительности CD15, CD30 и CD45 [5, 14, 15].

Из-за небольшого числа зарегистрированных случаев нет единого мнения о лечении СМКЩЖ; однако во всех описанных наблюдениях было проведено хирургическое вмешательство. Данных об адъювантном лечении СМКЩЖ в литературе не представлено.

Заключение

В нашем случае пациентке выполнена тотальная тиреоидэктомия без лимфодиссекции шеи, не проводился курс послеоперационной радиойодтерапии или другого вспомогательного лечения. При контрольном обследовании через 10 мес после лечения признаков рецидива заболевания не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rhatigan R.M., Roque J.L., Bucher R.L. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1977; 39(1): 210–4. doi: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<210::aid-cnrcr2820390133>3.0.co;2-h.
2. Sim S.J., Ro J.Y., Ordonez N.G., Cleary K.R., Ayala A.G. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: report of two patients, one with distant metastasis, and review of the literature. *Hum Pathol*. 1997; 28(9): 1091–6. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90064-2.
3. Chan J.K., Albores-Saavedra J., Battifora H., Carcangiu M.L., Rosai J. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma with eosinophilia. A distinctive low-grade malignancy arising from the metaplastic follicles of Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(5): 438–48.
4. Hunt J.L., Livolsi V.A., Barnes E.L. p63 expression in sclerosing mucoepidermoid carcinomas with eosinophilia arising in the thyroid. *Mod Pathol* 2004; 17: 526–9. doi: 10.1038/modpathol.3800021.
5. Lai C.Y., Chao T.C., Lin J.D., Hsueh C. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of thyroid gland in a male patient: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(5): 5947–51.
6. Requena M., Percovich J.C., Sambo M.E., Andía V.M. Conservative Management of Sclerosing Mucoepidermoid Carcinoma with Eosinophilia of the Thyroid Gland: 12 Years Follow-Up after an Atypical Initial Therapy. *Adv Diabetes Endocrinol* 2017; 2(1): 2.
7. Pantola C., Kala S., Athar M., Thakur S. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: A cytological dilemma. *J Cytol*. 2016; 33(1): 37–9. doi: 10.4103/0970-9371.175511.
8. Ames E., Campbell M.J., Afify A., Krane J.F., Huang E.C. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: Cytologic characterization of a rare distinct entity in the thyroid. *Diagn Cytopathol*. 2018; 46(7): 632–5. doi: 10.1002/dc.23914.
9. Shehadeh N.J., Vernick J., Lonardo F., Madan Sh.K., Jacobs J.R., Yoo G.H., Kim H.E., Ensley J.F. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: a case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2004; 25(1): 48–53. doi: 10.1016/S0196-0709(03)00096-6.
10. Sang-wook Son, Kye-ho Lee, Jai Hyuen Lee, Na-Hye Myong, Dong-soo Yoo. Mucoepidermoid Carcinoma with Distant Metastases to the Kidney, Adrenal Gland, Skull and Gluteus Maximus Muscle: a Case Report. *Investig Magn Reson Imaging*. 2016; 20(1): 66–70. doi: 10.13104/imri.2016.20.1.66.
11. Toper M.H., Sarioglu S. Molecular Pathology of Salivary Gland Neoplasms: Diagnostic, Prognostic, and Predictive Perspective. *Adv Anat Pathol*. 2021; 28(2): 81–93. doi: 10.1097/PAP.0000000000000291.
12. Healey W.V., Perzin K.H., Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment. *Cancer*. 1970; 26(2): 368–88. doi: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<368::aid-cnrcr2820260219>3.0.co;2-k.
13. Shafique K., Zhang P.J., Montone K.T., Song S., Livolsi V.A., Baloch Z. Pathologic grading of mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland and its effect on clinicopathologic follow-up: an institutional experience. *Hum Pathol*. 2020; 98: 89–97. doi: 10.1016/j.humpath.2020.02.001.
14. Hong D.S., Fakhri M.G., Strickler J.H., Desai J., Durm G.A., Shapiro G.I., Falchook G.S., Price T.J., Sacher A., Denlinger C.S., Bang Y.J., Dy G.K., Krauss J.C., Kuboki Y., Kuo J.C., Coveler A.L., Park K., Kim T.W., Barlesi F., Munster P.N., Ramalingam S.S., Burns T.F., Meric-Bernstam F., Henary H., Ngang J., Ngarmchannarith G., Kim J., Houk B.E., Canon J., Lipford J.R., Friberg G., Lito P., Govindan R., Li B.T. KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1207–17. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
15. Loong H.H., Du N., Cheng C., Lin H., Guo J., Lin G., Li M., Jiang T., Shi Z., Cui Y., Jin X., Yao J., Xing Y., Yao M., Wang K., Mok T.S.K., Liu L. KRAS G12C mutations in Asia: a landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(5): 1759–69. doi: 10.21037/tlcr-20-455.

Поступила/Received 07.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 29.05.2023

Принята к публикации/Accepted 19.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рябченко Евгений Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2, «Межтерриториальный центр эндокринной хирургии», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0003-4045-5053.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом «Межтерриториального центра эндокринной хирургии» ГБУЗ «Краевой Клинической больницы №2» г. Краснодара.

ABOUT THE AUTHOR

Evgeny V. Ryabchenko, MD, PhD, Head of Surgery Department, Center for Endocrine Surgery, Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0003-4045-5053.

Funding

This study required no funding.

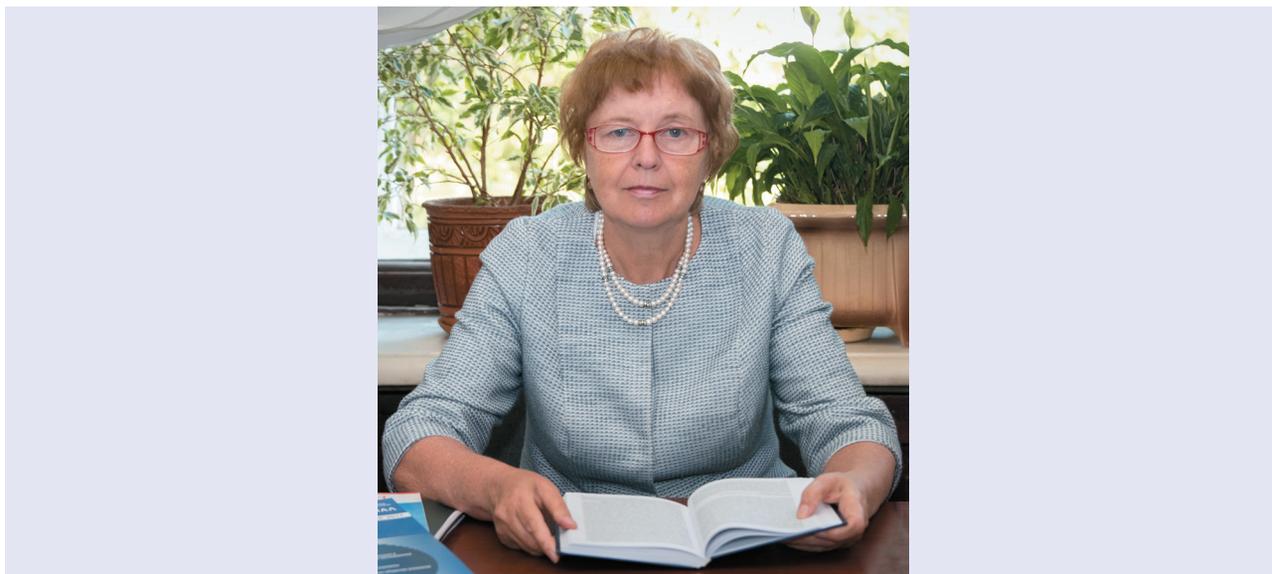
Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.

Ethics committee approval

The study was approved by the ethics committee of the Interterritorial Center for Endocrine Surgery of Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2.

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАН, ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА НАДЕЖДЫ ВИКТОРОВНЫ ЧЕРДЫНЦЕВОЙ



17 июля 2023 г. исполнилось 70 лет Надежде Викторовне Чердынцевой, доктору биологических наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, известному специалисту в области молекулярной онкологии, иммунологии, активному организатору науки и талантливому руководителю.

Надежда Викторовна Чердынцева родилась в г. Новокузнецке Кемеровской области. В 1975 г. окончила биолого-почвенный факультет Томского государственного университета. В 1975–1976 гг. работала старшим лаборантом кафедры физиологии Томского государственного университета. В 1979 г. стала работать в Сибирском филиале Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР (в настоящее время – НИИ онкологии Томского НИМЦ) сначала на должности младшего научного сотрудника, с 1987 г. – старшего научного сотрудника, с 1991 г. – заведующей лабораторией иммунологии (в настоящее время – лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии). С 2003 г. она – заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, с 2011 г., по совместительству, – профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета, с 2014 г. – профессор кафедры Томского государственного университета и ведущий научный сотрудник лаборатории ТГУ.

Область научных интересов Н.В. Чердынцевой – проблема патогенеза злокачественных новообразований. В 1987 г. Н.В. Чердынцева защитила диссертацию «Микробицидные системы нейтрофильных гранулоцитов в условиях эксперимен-

тального злокачественного роста» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а в 1999 г. – диссертацию «Иммунологические механизмы противоопухолевого действия модификаторов биологических реакций различной природы» на соискание ученой степени доктора биологических наук. В 2001 г. Н.В. Чердынцевой присвоено ученое звание профессора. В 2016 г. Надежда Викторовна Чердынцева избрана членом-корреспондентом РАН.

Н.В. Чердынцева внесла существенный вклад в развитие онкоиммунологии и молекулярной онкологии в регионе Сибири и Дальнего Востока. Она консолидировала генетические исследования в онкологии в Сибирском регионе, что позволило установить роль генетической компоненты в предрасположенности к злокачественным новообразованиям и выявить маркеры повышенного риска. Профессор Н.В. Чердынцева осуществляет координацию научных разработок института, объединяя исследователей разного профиля, через образование консорциумов, совместных проектов, временных творческих междисциплинарных коллективов, что способствует повышению эффективности исследований и ускорению их внедрения в практику, а также курирует подготовку междисциплинарных профессиональных кадров различного уровня.

В 2016–20 гг. Н.В. Чердынцева исполняла обязанности заместителя директора по научной работе вновь созданного Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Томский НИМЦ), который является

одним из самых крупных и авторитетных, обладающих клиническим фондом, в России. Будучи одним из кураторов Программы развития центра, способствовала его интеграции в мировое научное пространство, работала с молодыми учеными.

Профессор Н.В. Чердынцева создала научную школу по изучению молекулярных механизмов злокачественного роста и роли иммунной системы в опухолевой прогрессии. На рубеже столетий в НИИ онкологии были проведены крупномасштабные исследования роли иммунной системы в формировании и прогрессировании злокачественных опухолей на экспериментальных моделях и в условиях клиники, результаты которых показали особый проопуховый режим работы иммунной системы. В развитие предложенной оригинальной концепции на новом технологическом уровне Н.В. Чердынцевой с коллегами получены данные о системе иммунитета в условиях опухолевой прогрессии, выявлены маркеры, предсказывающие эффект терапии на опухоль, и показана роль опухолевого микроокружения в клиническом течении заболевания.

В цикле работ по изучению иммунологических механизмов реализации эффективности химиотерапии получены приоритетные данные о вовлечении иммунной системы в терапевтический эффект цитостатиков в условиях воздействия модификаторов биологических реакций, которые можно рассматривать как основу для оптимизации комбинированной терапии. В рамках междисциплинарных творческих коллективов проведены широкомасштабные исследования молекулярных механизмов внутриопуховой гетерогенности и лекарственной устойчивости, роли клональной эволюции опухолей в процессе химиотерапии. Получены приоритетные результаты о свойствах циркулирующих опухолевых клеток, открывающие новые горизонты возможностей элиминировать «клетки-семена» для остановки опухолевой прогрессии. Получены данные о важной модулирующей роли макрофагов в условиях химиотерапии, что влияет на эффективность лечения. На основе полученных фундаментальных данных открываются перспективы разработки инновационных подходов к персонализированной терапии онкологических больных.

В рамках проекта МАГАТЭ (1996–2010) совместно с коллегами из Университета Киото (Япония) Н.В. Чердынцевой обоснованы иммунологические механизмы действия радиосенсибилизаторов из класса нитротриазолов и модифицированных антиоксидантов, внедренных в практику работы зарубежных клиник для повышения эффективности лучевой терапии пациентов. Имеется 2 международных патента.

По инициативе Н.В. Чердынцевой НИИ онкологии выступил лидером по внедрению молекулярно-генетических методов для диагностики и назначения

терапии онкологическим больным. Н.В. Чердынцева активно развивает новое направление в области молекулярной онкологии по изучению наследственных раковых синдромов в разных этнических популяциях. Под ее руководством проведены межцентровые исследования и получены приоритетные данные о генетической компоненте предрасположенности к раку молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока. Подтверждена гипотеза об этнической специфичности мутаций в генах, контролирующих целостность генома, в различных сибирских этнических группах при наследственном раке молочной железы. Это открыло возможности использования медико-генетического консультирования и повышения эффективности ведения больных с мутациями и их родственников в этнических группах.

На протяжении многих лет лаборатория Н.В. Чердынцевой участвует в исследованиях по созданию инновационных подходов для реабилитации онкологических больных после лечения, с использованием имплантатов с биосовместимыми характеристиками, осуществляется тесная координация с коллективами ТПУ и ТГУ для получения медицинских продуктов и изделий, в которых есть высокая потребность в онкологии и травматологии.

Возглавляемый Н.В. Чердынцевой отдел экспериментальной онкологии стал плацдармом междисциплинарных фундаментальных молекулярно-генетических исследований с объединением компетенций академических и образовательных учреждений Министерства науки и высшего образования в интересах пациентов для получения новых фундаментальных знаний, их трансляции в практику и повышения эффективности борьбы со злокачественными новообразованиями

Приоритетность исследований, проводимых Н.В. Чердынцевой, подтверждается 50 патентами и авторскими свидетельствами о государственной регистрации баз данных, публикациями в высокорейтинговых журналах, грантовой поддержкой. Н.В. Чердынцева является руководителем большого числа научных проектов, реализованных в рамках госзадания или поддержанных грантами российских и зарубежных фондов, ответственным исполнителем и участником крупных проектов Министерства науки и высшего образования РФ, мегагрантов в рамках Постановления Правительства РФ № 220.

Профессором Н.В. Чердынцевой подготовлено 6 докторов и 20 кандидатов наук. За весь период профессиональной деятельности в качестве руководителя лаборатории и будучи заместителем директора по научной работе института более 20 лет, Н.В. Чердынцева сформировала творческий коллектив, эффективно работающий на передовых позициях мировой науки. Под ее руководством готовили курсовые, дипломные работы, магистерские

и кандидатские диссертации студенты ТГУ, ТПУ, СибГМУ и других вузов России. В рамках конкурса Министерства науки и высшего образования Н.В. Чердынцева способствовала созданию ряда новых молодежных лабораторий в Томском НИМЦ.

Во исполнение задач федеральных и национальных программ научно-технологического развития РФ Н.В. Чердынцева совместно со специалистами ТГУ организовала платформу для повышения эффективности подготовки кадров с междисциплинарными компетенциями, необходимыми для развития биомедицины, претворяя в жизнь задачу интеграции академической и вузовской науки. По ее инициативе в Томском государственном университете успешно реализуется совместная с Томским НИМЦ программа междисциплинарной подготовки магистров по специальности «Трансляционные химические и биомедицинские технологии». Н.В. Чердынцева курирует совместную с ТГУ программу аспирантской школы. Н.В. Чердынцева – организатор совместной с ТГУ лаборатории трансляционной биомедицины. Практически все исследования поддержаны грантами российских и зарубежных фондов.

Н.В. Чердынцева входит в состав трех диссертационных советов при Томском НИМЦ по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология; 1.5.7. Генетика; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Она является членом редколлегии журналов «Experimental oncology», «Успехи молекулярной онкологии», «Онкогинекология», заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала», приглашенным редактором журнала «International J Molecular Research» с импакт-фактором более 6.

Н.В. Чердынцева авторитетно представляет отечественную науку на основных российских и зарубежных форумах, является организатором крупных международных и российских конференций.

Н.В. Чердынцева – автор более 800 научных публикаций, в том числе 23 монографий и 272 статей. Она вносит заметный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществляя актуальную молекулярно-генетическую диагностику для назначения лекарственного лечения онкологическим пациентам. Сотрудники лаборатории, руководимой профессором Н.В. Чердынцевой, плодотворно работают в направлении трансляции в практику молекулярно-генетических исследований для назначения таргетной терапии в рамках сотрудничества с Российским обществом клинической

онкологии. На базе лаборатории действует референсный центр Министерства здравоохранения, проводящий молекулярно-генетические исследования у онкологических больных для назначения персонализированного лечения.

Профессор Н.В. Чердынцева – федеральный эксперт ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ МОН РФ, эксперт РНФ и РАН, член Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), Европейского респираторного общества (ERS), Европейской ассоциации по изучению рака (EACR).

За высокие достижения в научно-организационной и образовательной деятельности Н.В. Чердынцева награждена почетными грамотами РАМН (2006) и Сибирского отделения РАМН (2000, 2008), почетной грамотой Администрации Томской области (2008), отмечена благодарственным письмом Государственной думы Томской области (2004) и почетной грамотой Государственной думы Томской области (2009), является победителем конкурса на назначение стипендии губернатора Томской области (2009), награждена медалью «За достижения» (2014), памятным знаком Ассоциации онкологов стран СНГ и Евразии «АДИОР 20 лет» за вклад в развитие профессиональных связей между онкологами стран СНГ и Евразии (2016), имеет почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), благодарность Комитета по охране здоровья Государственной думы за большой вклад в развитие медицинской науки и многолетнюю плодотворную деятельность (2018), награждена почетной грамотой СО РАН (2018), медалью «За отличие» Администрации г. Томска (2018), благодарственным письмом Администрации Томской области (2018), Лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации Премии научным и научно-педагогическим коллективам (2018), награждена серебряным памятным знаком «Герб Томской области» за высокий профессионализм, значительный личный вклад в развитие медицинской науки и практического здравоохранения (2019), медалью «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технического развития» (Минобрнауки РФ, 2021), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Саха, Якутия (2023), благодарственным письмом Законодательной думы Томской области (2023). Н.В. Чердынцева – лауреат конкурса Томского профессорского собрания «Профессор года» (2022).

*Сотрудники Научно-исследовательского института онкологии
и Сибирского государственного медицинского университета,
редколлегия «Сибирского онкологического журнала»
сердечно поздравляют Надежду Викторовну Чердынцеву с юбилеем
и желают ей сохранить на долгие годы крепкое здоровье, бодрость духа
и увлеченность научными задачами.*



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