

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 22, № 5' 2023

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 15.11.2023 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 26,0; усл. печ. л. 24,2; уч.-изд. л. 25,8.

Тираж 1000 экз. Заказ 148. Свободная цена.

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

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 22, № 5 2023

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

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

Отв. секретари:

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л.М. Берштейн, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

Е.В. Денисов, д.б.н. (г. Томск, Россия)

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Е.А. 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: 15.11.2023
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, № 5 2023

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
V.I. Chernov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

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

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В.</i> Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году	5
<i>Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В., Пустовалов Д.Н., Агафонова Ю.А., Кусакина В.О., Иванов С.А., Шегай П.В.</i> Анализ потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации	14
<i>Богданов Д.В., Березин А.В., Потехина Е.Ф., Мордовский Э.А., Вальков М.Ю.</i> Выживаемость больных раком ободочной кишки после радикальных операций, выполненных в медицинских организациях Архангельской области: популяционный анализ по данным регистра рака	28

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тараскина И.О., Черемисина О.В., Панкова О.В., Мухамедов М.Р., Ананина О.А.</i> Возможности аутофлуоресцентной эндоскопии в первичной диагностике предраковых изменений, рака гортани и гортаноглотки	38
<i>Добнер С.Ю., Федосенко С.В., Добродеев А.Ю., Яровой Н.Д., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Старовойтова Е.А., Денисова О.А., Кириллова Н.А.</i> Влияние бронхолитической терапии на функцию внешнего дыхания и состояние легочной паренхимы при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких	49

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Северская Н.В., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В., Белякова А.С., Исеев П.А., Польшин В.В., Ильин А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Определение кальцитонина и РЭА в пунктате узла щитовидной железы для диагностики медуллярного рака щитовидной железы	60
<i>Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А., Кармакова Т.А., Зайцев Н.В.</i> Особенности экспрессии PD-L1 в клетках стромы опухоли, перитуморальных микрососудах и изолированных кластерах опухолевых клеток в ткани рака молочной железы и их корреляции с клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы	71

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., Рябов А.Б., Мартынов А.А., Гальчин А.В., Исеев Д.Н., Фирстов А.А., Прохоров Д.Д.</i> Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра	84
---	----

ОБЗОРЫ

<i>Москвичева Л.И.</i> Возможности мини- и неинвазивных методов термической деструкции в лечении больных агрессивным фиброматозом	96
<i>Замай Т.Н., Дымова М.А., Народов А.А., Кошманова А.А., Грек Д.С., Воронковский И.И., Горбушин А.К., Кичкайло А.С., Кулигина Е.В., Рихтер В.А., Зуков Р.А.</i> Аптамеры для диагностики и лечения глиальных опухолей человека	105
<i>Кагирова Э.М., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р.</i> Диагностика и лечение рака яичников в свете современных молекулярно-генетических достижений	118
<i>Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran.</i> Исследование новых биомаркеров, связанных с множественной миеломой (на англ.)	134
<i>Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Жидкова Е.М., Хитрово И.А., Якубовская М.Г.</i> Эндокринные дисрапорты в канцерогенном фоне биосферы	145

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Алексеев И.Э., Лысоволенко Н.Л., Гаврилюк Е.В., Хвостовой В.В., Лазарева Н.В., Быканова А.М., Гребенкин Е.Н., Станоевич И.В.</i> Кардиомиопатия такоцубо при местнораспространенном раке ректосигмоидного соединения: междисциплинарное преодоление осложнений	161
<i>Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit.</i> Случай раннего выявления метастазов в бедренной кости у больного раком полового члена (на англ.)	173
<i>Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М.</i> Системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного очага, имитирующий поражение легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (случай из практики)	180
<i>Саприна О.А., Кропотов М.А., Занозина Е.А.</i> Место роботической хирургии в лечении рака ротоглотки. Клиническое наблюдение	190
<i>Патышева М.Р., Фролова А.А., Брагина О.Д., Федоров А.А., Вострикова М.С., Гарбуков Е.Ю., Ямщиков П.С., Вашитш М., Чердынцева Н.В., Геращенко Т.С.</i> Молекулярный фенотип клеток крови, ассоциированный с прогрессированием трижды негативного рака молочной железы (на англ.)	197

ЮБИЛЕИ

К 75-летию со дня рождения академика РАН С.К. Тернового	205
---	-----

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора В.Е. Войцкого	207
---------------------------------	-----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V.** Cancer care to the population of Russia in 2022 5
- Khailova Zh.V., Kaprin A.D., Omelyanovsky V.V., Pustovalov D.N., Agafonova Yu.A., Kusakina V.O., Ivanov S.A., Shegai P.V.** Analysis of years of life lost due to premature cancer mortality in the Russian Federation 14
- Bogdanov D.V., Berezin A.V., Potekhina E.F., Mordovsky E.A., Valkov M.Yu.** Colon cancer survival after radical surgery performed in hospitals of the Arkhangelsk region: a population-based analysis 28

CLINICAL STUDIES

- Taraskina I.O., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Mukhamedov M.R., Ananina O.A.** Endoscopic autofluorescence imaging in the diagnosis of premalignant lesions and laryngeal/hypopharyngeal cancer 38
- Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Dobrodeev A.Yu., Yarovoy N.D., Samtsov E.N., Dubakov A.V., Starovoitova E.A., Denisova O.A., Kirillova N.A.** Effect of bronchodilator therapy on the function of external respiration and lung parenchyma in surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer combined with chronic obstructive pulmonary disease 49

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V., Belyakova A.S., Isaev P.A., Polkin V.V., Ilyin A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Measurement of calcitonin and cea in the needle washout fluid from thyroid nodule for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma 60
- Zubareva E.Yu., Senchukova M.A., Karmakova T.A., Zaitsev N.V.** The features of PD-L1 expression in tumor stromal cells, peritumoral microvessels and isolated clusters of tumor cells in breast cancer tissue and their correlation with clinical and morphological characteristics of breast cancer 71

ONCOLOGY PRACTICE

- Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., Ryabov A.B., Martynov A.A., Galchin A.V., Isaev D.N., Firstov A.A., Prohorov D.D.** Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center 84

REVIEWS

- Moskvicheva L.I.** Minimally-invasive and non-invasive methods of thermal destruction in the treatment of patients with aggressive fibromatosis 96
- Zamay T.N., Dymova M.A., Narodov A.A., Koshmanova A.A., Grek D.S., Voronkovskii I.I., Gorbushin A.K., Kichkailo A.S., Kuligina E.V., Richter V.A., Zukov R.A.** Aptamers for the diagnosis and treatment of human glial tumors 105
- Kagirova E.M., Khusainova R.I., Minniakhmetov I.R.** Diagnosis and treatment of ovarian cancer in the light of modern molecular genetic achievements 118
- Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran.** A study to identify novel biomarkers associated with multiple myeloma 134
- Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Zhidkova E.M., Khitrovo I.A., Yakubovskaya M.G.** Endocrine disruptors as promoters of biosphere carcinogenic background 145

CASE REPORTS

- Alekseev I.E., Lysovolenko N.L., Gavriluk E.V., Khvostovoi V.V., Lazareva N.V., Bykanova A.M., Grebenkin E.N., Stanoevich I.V.** Takotsubo cardiomyopathy in locally advanced rectosigmoid junction cancer: a case report 161
- Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit.** A case report of early detection of rare femoral shaft bone metastasis in a penis cancer patient 173
- Andryukhova E.S., Krakhmal N.V., Tashireva L.A., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M.** Systemic lymphangitic carcinomatosis from unknown primary cancer mimicking lung disease in a new coronavirus infection (COVID-19): a case report 180
- Saprina O.A., Kropotov M.A., Zanozina E.A.** Robotic surgery in the treatment of oropharyngeal cancer: a case report 190
- Patysheva M.R., Frolova A.A., Bragina O.D., Fedorov A.A., Vostrikova M.A., Garbukov E.Yu., Iamshchikov P.S., Vashisth M., Cherdyntseva N.V., Gerashchenko T.S.** Blood mononuclear cell molecular landscape associated with tumor progression in triple-negative breast cancer 197

ANNIVERSARIES

- Prof. S.K. Ternov, Member of the Russian Academy of Sciences: On the occasion of the 75th anniversary of his birth 205

OBITUARY

- In memory of Prof. V.E. Voitsitsky 207

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
УДК: 616-006-082(470)

Для цитирования: *Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
For citation: *Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V.* Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИИ В 2022 ГОДУ

А.О. Шахзадова, В.В. Старинский, И.В. Лисичникова

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

Аннотация

Цель исследования – анализ основных медико-статистических показателей в онкологии в Российской Федерации в целом и в разрезе отдельных территорий. **Материал и методы.** На основе данных государственной медицинской статистики по форме № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях за 2022 г.» произведен расчет показателей заболеваемости, «грубых» и стандартизованных, стандартной ошибки «грубого» и стандартизованного показателей, доверительных интервалов (ДИ) за 2022 г., качественных показателей состояния онкологической помощи. **Результаты.** В 2022 г. в Российской Федерации было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) (из них 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин), что на 7,6 % выше, чем в 2021 г. (2021 г. – 580 415), однако на 2,4 % ниже, чем в 2019 г. (2019 г. – 640 391). «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2022 г. в России составил $425,89 \pm 0,54$ на 100 тыс. населения (ДИ: 424,83–426,95 на 100 тыс. населения), что на 7,0 % выше уровня 2021 г. (2021 г. – $397,91 \pm 0,54$ на 100 тыс. населения), но на 2,4 % ниже уровня 2019 г. (2019 г. – $436,34 \pm 0,52$ на 100 тыс. населения). Стандартизованный показатель заболеваемости составил $236,47 \pm 0,32$ на 100 тыс. населения (ДИ: 235,84–237,10 на 100 тыс. населения), что на 5,2 % выше уровня 2021 г. (2021 г. – $224,87 \pm 0,32$ на 100 тыс. населения), но на 5,2 % ниже уровня 2019 г. (2019 г. – $249,54 \pm 0,33$ на 100 тыс. населения). Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2022 г. составил 2 742,4 на 100 тыс. населения, прирост показателя за 10 лет составил 33,9 %. **Заключение.** Помощь пациентам со злокачественными новообразованиями в 2022 г. в России оказывалась на должном уровне. Рост распространенности ЗНО, показателя ранней диагностики, снижение одногодичной летальности свидетельствуют о достигнутых в последнее десятилетие успехах в диагностике и лечении злокачественных опухолей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, распространенность, онкологическая помощь, эпидемиология, медицинская статистика.

CANCER CARE TO THE POPULATION OF RUSSIA IN 2022

A.O. Shakhzadova, V.V. Starinsky, I.V. Lisichnikova

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Objective: To analyze cancer statistics in Russia as a whole, as well as in individual regions of the Russian Federation. **Material and Methods.** Based on data from the state medical statistics according to the form No. 7 “Information on malignant neoplasms for 2022” the crude and standardized rates, standard error of crude and

standardized rates, confidence intervals (CI) for 2022, and the qualitative parameters of cancer care were calculated. **Results.** In 2022, 624,835 new cancer cases were detected in the Russian Federation (283,179 in men and 341,656 in women), an increase of 7.6 % compared to 2021 (in 2021: 580,415), and decrease of 2.4 % compared to 2019 (in 2019: 640,391). In 2022, the crude incidence rate was 425.89 ± 0.54 per 100,000 population of Russia (CI: 424.83–426.95 per 100,000 population), which was 7.0 % higher than that in 2021 (in 2021 – 397.91 ± 0.54 per 100,000 population) but 2.4 % lower than in 2019 (in 2019 – 436.34 ± 0.52 per 100,000 population). The standardized incidence rate was 236.47 ± 0.32 per 100,000 population (CI: 235.84–237.10 per 100,000 population), which was 5.2 % higher compared to that observed in 2021 (in 2021 – 224.87 ± 0.32 per 100,000 population) but 5.2 % lower than in 2019 (in 2019 – 249.54 ± 0.33 per 100,000 population). The prevalence rate of cancer in 2022 was 2,742.4 per 100,000 population of Russia, an increase in the prevalence rate over 10 years was 33.9 %. **Conclusion.** Cancer care in the Russian Federation in 2022 was provided at the proper level. There is a positive trend in the early detection of cancer, which partly influences the reduction in the one-year mortality rate.

Key words: malignant neoplasms, morbidity, prevalence, oncological care, epidemiology, medical statistics.

Введение

С 2019 г. на территории Российской Федерации реализуется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», входящий в состав Национального проекта «Здравоохранение». Для достижения общественно значимых результатов проекта в 85 субъектах РФ разработаны и реализуются мероприятия, направленные на совершенствование профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, внедрение современных методов диагностики и лечения, в том числе высокотехнологичных, с использованием телемедицинских консультаций, развитие программ реабилитации онкологических пациентов, повышения квалификации медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь.

Материал и методы

Представлен анализ данных государственной медицинской статистики по форме № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях за 2022 г.». Предварительный расчет «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости, стандартной ошибки «грубого» и стандартизованного показателей, доверительных интервалов (ДИ) за 2022 г. проведен с использованием программы Excel в соответствии с методическими рекомендациями по расчету статистических показателей в онкологии [1]. Расчет и оценка качественных показателей состояния онкологической помощи осуществлялись с использованием ИАС базы данных федеральной статистической отчетности по онкологии (регистрационное свидетельство № 2011617155 от 14.09.11, правообладатель ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения РФ). Для оценки достоверности динамики показателей заболеваемости, качественных показателей состояния онкологической помощи за 10-летний период использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) (из них 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин), что на 7,6 % выше, чем в 2021 г. (2021 г. – 580 415), однако на 2,4 % ниже, чем в 2019 г. (2019 г. – 640 391)). До 2019 г. число впервые выявленных ЗНО неуклонно росло, в период с 2009 по 2019 г. прирост составил 29,7 % [2–5]. В 2020–21 гг. показатели заболеваемости несколько снизились в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, приведшей к приостановке профилактических мероприятий, снижению числа обращений граждан в медицинские организации по поводу хронических заболеваний. Число впервые выявленных ЗНО без выявленных посмертно в 2022 г. составило 584 061.

«Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2022 г. в России составил $425,89 \pm 0,54$ на 100 тыс. населения (ДИ: 424,83–426,95 на 100 тыс. населения), что на 7,0 % выше уровня 2021 г. ($397,91 \pm 0,54$ на 100 тыс. населения), но на 2,4 % ниже уровня 2019 г. ($436,34 \pm 0,52$ на 100 тыс. населения). Стандартизованный показатель заболеваемости составил $236,47 \pm 0,32$ на 100 тыс. населения (ДИ: 235,84–237,10 на 100 тыс. населения), что на 5,2 % выше уровня 2021 г. ($224,87 \pm 0,32$ на 100 тыс. населения), но на 5,2 % ниже уровня 2019 г. ($249,54 \pm 0,33$ на 100 тыс. населения).

«Грубый» и стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО мужского населения России в 2022 г. составили $415,00 \pm 0,78$ на 100 тыс. населения (ДИ: 413,47–416,53 на 100 тыс. населения) и $264,24 \pm 0,51$ на 100 тыс. населения (ДИ: 263,24–265,24) соответственно. По сравнению с 2021 г. прирост составил 6,1 и 3,4 % по «грубому» и стандартизованному показателям соответственно (2021 г. – $391,20 \pm 0,76$ и $255,54 \pm 0,51$ на 100 тыс. населения). Однако уровень 2019 г. не достигнут ($427,98 \pm 0,79$ и $286,79 \pm 0,54$ на 100 тыс. населения соответственно).

Таблица 1/Table 1

Повозрастные показатели заболеваемости ЗНО в 2022 г. в России
Age-specific cancer incidence rates in 2022 in Russia

Возрастные группы/ Age groups	Абс. число ЗНО/ Abs. number of cancer cases			Заболеваемость «грубый» показатель/ Crude cancer rate		
	Оба пола/ Both sexes	Мужчины/ Men	Женщины/ Women	Оба пола/ Both sexes	Мужчины/ Men	Женщины/ Women
0–4	1271	695	576	17,22	18,29	16,08
5–9	876	506	370	9,23	10,37	8,03
10–14	858	448	410	9,74	9,89	9,57
15–19	1298	670	628	17,05	17,09	17,01
20–24	1599	736	863	22,16	19,74	24,74
25–29	3001	1102	1899	38,66	28,12	49,40
30–34	7608	2253	5355	66,33	39,57	92,71
35–39	14570	4175	10395	114,25	66,57	160,40
40–44	21392	6448	14944	188,64	117,45	255,46
45–49	30765	10670	20095	299,89	218,61	373,65
50–54	39555	16211	23344	429,62	374,01	479,10
55–59	60269	28437	31832	654,52	686,50	628,37
60–64	99272	50776	48496	952,30	1143,70	810,32
65–69	113190	58510	54680	1273,02	1665,13	1016,81
70–74	105953	52447	53506	1570,82	2155,66	1240,84
75–79	49407	22572	26835	1673,60	2337,85	1350,78
80–84	48380	18424	29956	1522,93	2214,71	1277,51
85+	25571	8099	17472	1269,26	1758,35	1124,30
Всего	624835	283179	341656	425,9	415,0	435,4

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

У женщин показатели заболеваемости в 2022 г. также выросли по сравнению с 2021 г. и составили $435,35 \pm 0,74$ («грубый») (ДИ: 433,90–436,80 на 100 тыс. населения) и $226,33 \pm 0,43$ (стандартизованный) (ДИ: 225,49–227,17 на 100 тыс. населения) на 100 тыс. населения (2021 г. – $403,74 \pm 0,72$ и $213,58 \pm 0,42$ на 100 тыс. населения). Уровень 2019 г. не достигнут – $443,58 \pm 0,75$ и $234,51 \pm 0,44$ на 100 тыс. населения соответственно.

Максимальные показатели заболеваемости ЗНО в 2022 г. в России наблюдались в старших возрастных группах: от 65 до 85 лет и старше у женщин и от 60 до 85 лет и старше у мужчин, средний возраст заболевших составил 64,7 года (табл. 1).

В структуре онкологической заболеваемости в России в 2022 г. лидировали опухоли кожи (исключая меланому) (12,7 % от числа новых случаев рака), молочной железы (12,3 %), трахеи, бронхов, легкого (9,2 %), ободочной кишки (7,1 %), желудка (5,3 %), прямой кишки (5,0 %).

В структуре заболеваемости ЗНО у мужчин в 2022 г. впервые за последние 10 лет на 1-е место вышли опухоли предстательной железы (17,0 %), далее следуют ЗНО трахеи, бронхов, легкого (15,5 %), кожи (10,5 %), ободочной кишки (7,0 %), желудка (6,8 %), прямой кишки (5,8 %), кроветворной и лимфатической ткани (4,8 %).

В женской популяции в 2022 г. по-прежнему ведущими локализациями являлись: молочная

железа (22,4 %), кожа (14,6 %), тело матки (8,2 %), ободочная кишка (7,2 %), шейка матки (4,7 %), прямая кишка (4,4 %), лимфатическая и кроветворная ткань (4,2 %).

Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2022 г. составил 2 742,4 на 100 тыс. населения, прирост показателя за 10 лет составил 33,9 % (табл. 2) [6]. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Индекс накопления контингента больных со злокачественными новообразованиями вырос с 6,2 в 2012 г. до 7,7 в 2022 г., прирост составил 32,4 %.

В 2022 г. доля злокачественных новообразований, подтвержденных морфологически, составила 95,8 % (2021 г. – 95,2 %). Прирост показателя за последние 10 лет составил 10,6 %, и этому способствовало совершенствование методов инструментальной диагностики, в первую очередь эндоскопических.

В 2022 г. под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях страны состояло 4 023 446 больных, что на 2,1 % больше, чем в 2021 г. (2021 г. – 3 940 529). Удельный вес больных, состоящих под диспансерным наблюдением 5 лет и более, в 2022 г. составил 58,2 % (2 341 440 человек), что

Таблица 2/Table 2

Распространенность ЗНО в России в 2012–22 гг.
Prevalence of malignant neoplasms in Russia in 2012–22

Годы/Years	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Злокачественные новообразования, всего/ Malignant neoplasms, total	2091,85	2159,38	2252,37	2325,2	2399,08	2472,42	2562,29	2676,62	2712,89	2701,5	2742,38
Губа/Lips	40,19	37,72	36,76	34,87	32,92	30,52	29,06	27,54	26,08	22,56	20,69
Полость рта/Oral cavity	23,33	24,37	25,23	25,93	26,64	27,19	28,46	29,67	30,77	30,96	31,55
Глотка/Pharynx	10,17	10,67	11,21	11,51	11,72	11,94	12,34	12,66	13,15	12,86	13,11
Пищевод/Esophagus	8,2	8,42	8,65	8,68	9,16	9,24	9,41	9,8	10,22	9,51	9,46
Желудок/Stomach	94,05	94,08	95,03	94,82	95,31	95,27	95,07	95,98	94,94	91,56	89,98
Ободочная кишка/Colon	116,74	121,42	127,49	132,9	138,07	142,78	149,63	157,76	161,63	161,64	164,39
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус/ Rectum, rectosigmoid compound, anus	90,36	93,39	98,03	101,63	105,36	108,34	111,6	118,09	120,95	121,61	123,92
Печень и внутрипеченочные желчные протоки/ Liver and intrahepatic bile ducts	4,64	4,68	4,89	5,03	5,34	5,61	5,85	6,17	6,74	6,15	6,35
Поджелудочная железа/ Pancreas	10,46	10,8	11,5	11,79	12,62	13,09	13,51	14,44	15,2	14,14	14,03
Гортань/Larynx	28,98	29,43	30,02	30,12	30,26	30,41	30,78	31,1	30,85	29,26	28,50
Трахея, бронхи, легкие/ Trachea, bronchi, lungs	86,57	88,47	90,44	91,43	93,66	96,06	98,08	100,52	98,96	95,19	95,77
Кости и суставные хрящи/ Bones and articular cartilage	11,45	11,11	11,32	11,3	10,94	10,9	10,84	10,68	11,06	10,48	10,47
Меланома кожи/ Melanoma of the skin	50,05	51,75	54,71	56,92	59,23	61,17	64,12	66,91	69,19	70,7	72,29
Кожа (кроме меланомы)/ Skin (except melanoma)	252,28	258,27	269,33	275,79	279,81	289,04	298,19	310,5	305,8	303,45	297,14
Соединительная и другие мягкие ткани/ Connective and other soft tissues	19,43	19,62	20,39	20,75	21,3	21,5	22,25	22,36	23,08	22,49	21,99
Молочная железа/Breast	380,51	391,66	410,25	425,51	438,19	456,02	471,49	489,77	501,56	511,24	523,39
Шейка матки/Cervix uteri	114,99	115,9	118,37	119,41	121,27	122,2	123,73	126,87	128,41	127,18	126,87
Тело матки/Corpus uteri	148,39	153,62	160,32	166	170,8	175,31	180,48	187,36	191,22	192,38	194,47
Яичник/Ovary	65,85	67,96	70,37	71,92	73,76	74,48	76,22	78,74	80,53	80,86	81,43
Предстательная железа/ Prostate	93,58	103,82	116,14	128,1	138,13	150	162,24	176,33	183,77	188,09	197,78
Почка/Kidney	84,56	90,74	96,69	102,47	108,69	114,53	121,06	128,28	131,49	133,32	135,55
Мочевой пузырь/Bladder	60,81	63,06	65,52	68,19	71,18	73,99	77,08	79,94	80,99	80,34	79,88
Щитовидная железа/ Thyroid gland	89,22	92,95	96,93	101,23	105,56	108,87	114,13	120,53	125,29	126,53	131,84
Злокачественные лимфомы/ Malignant lymphomas	69,59	71,52	74,29	77,42	80,64	83,5	87,36	90,81	92,83	94,12	95,16
Лейкемии/Leukemia	48,12	49,66	51,75	53,05	54,96	55,88	58,66	60,93	60,96	59,8	60,27

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

на 1,4 % выше уровня 2021 г. (2021 г. – 2 262 078). В целом, за последние 10 лет прирост по данному показателю составил 13,9 %.

В субъектах РФ данный показатель варьировал от 49,6 % в Республике Алтай, 51,3 % в Ямало-

Ненецком автономном округе, 52,2 % в Республике Саха до 63,6 % в Республике Коми, 62,5 % в Калужской области, 62,4 % в Свердловской области, 62,4 % в Республике Адыгея, 61,9 % в Ростовской области, 61,8 % в Забайкальском крае.

Основной объем контингента больных составляют пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,1 %), кожи (кроме меланомы) (10,8 %), предстательной железы (7,2 %), тела матки (7,1 %), ободочной кишки (6,0 %), лимфатической и кроветворной ткани (5,7 %), почки (4,9 %), щитовидной железы (4,8 %), шейки матки (4,6 %), прямой кишки (4,5 %), трахеи, бронхов, легкого (3,5 %) и желудка (3,3 %) (суммарно 81,5 %).

Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, преобладают пациенты с опухолями молочной железы (21,0 %), тела матки (8,0 %), кожи (кроме меланомы) (6,8 %), лимфатической и кроветворной ткани (6,1 %), предстательной железы (6,0 %), щитовидной железы (5,9 %), ободочной кишки (5,7 %), шейки матки (5,5 %), почки (5,3 %), прямой кишки (4,3 %), яичника (3,3 %), желудка (3,3 %), мочевого пузыря (2,9 %).

Об эффективности проводимых профилактических мероприятий свидетельствуют такие индикаторные показатели, как доля ЗНО, выявленных на I–II стадиях, и доля ЗНО, выявленных активно. Показатель активного выявления злокачественных новообразований составил 24,5 % (в 2021 г. – 24,1 %). В 2022 г. были внесены изменения в форму № 7 федерального статистического наблюдения «Сведения о злокачественных новообразованиях», касающиеся учета ЗНО, выявленных активно. Ранее учитывались пациенты ЗНО, выявленные активно, с 2022 г. – случаи ЗНО.

Из числа пациентов со злокачественными новообразованиями, активно выявленных, 75,4 % (107 626) имели I–II стадию (2021 г. – 77,8 %). Пациенты с опухолями визуальных локализаций составили 46,2 % (2021 г. – 48,8 %) от пациентов с опухолевым процессом I–II стадии, выявленных активно. Максимальные показатели активного выявления отмечены при раке молочной железы (38,9 %), немеланомном раке кожи (36,6 %), раке губы (36,1 %), раке шейки матки (34,9 %), раке щитовидной железы (33,5 %), раке предстательной железы (31,3 %). Минимальные показатели активного выявления злокачественных новообразований наблюдались при раке поджелудочной железы (6,8 %), печени и внутривенных желчных про-

токов (7,8 %), злокачественных лимфомах (9,2 %), лейкозах (9,1 %).

Максимальные показатели активного выявления отмечены в Чукотском а.о. (57,7 %), Тамбовской области (50,3 %), Республике Коми (38 %), Московской области (37,9 %), Кемеровской области (37,8 %), Ямало-Ненецком а.о. (37,4 %), Оренбургской области (35,5 %), Республике Карелия (35,4 %), Мурманской области (34,6 %). Самый низкий удельный вес злокачественных новообразований, выявленных активно, зафиксирован в республиках Хакасия (3,8 %), Адыгея (5,7 %), Костромской (7,4 %), Владимирской (9 %) областях, г. Севастополе (9,5 %), Республике Калмыкия (12,8 %).

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент выявления. В 2022 г. 34,4 % злокачественных новообразований диагностированы в I стадии заболевания (2021 г. – 32,4 %), 24,9 % – во II стадии (2021 г. – 25,5 %), 16,8 % – в III стадии (2021 г. – 17,2 %), 19,8 % – в IV стадии (2021 г. – 20,5 %). За последние 10 лет доля ЗНО, выявленных в I–II стадиях, выросла на 17 %, (2012 – 50,5 %). Прирост показателя произошел за счет увеличения числа ЗНО, выявленных в I стадии. Так, в 2012 г. число ЗНО I стадии составило 127 417 (25,1 %), а в 2022 г. – 200 850 (34,4 %). Значимого изменения числа ЗНО II стадии не наблюдалось в период с 2012 по 2022 г. (табл. 3).

Максимальные значения показателя ранней диагностики в 2022 г. зафиксированы в г. Москве (65,0 %), Воронежской области (64,6 %), г. Севастополе (64,0 %), Республике Адыгея (63,0 %), Белгородской области (62,8 %), Республике Татарстан (62,5 %), Забайкальском крае (62,1 %). Минимальные показатели наблюдались в Ненецком а.о. (46,0 %), Республике Саха (Якутия) (49,2 %), Магаданской области (50,1 %), Республике Коми (50,6 %), Республике Тыва (52,0 %), Республике Хакасия (52,1 %), Астраханской области (52,2 %).

Самые высокие показатели раннего выявления наблюдались при опухолях кожи (кроме меланомы) – 96,8 %, щитовидной железы – 90,4 %, тела матки – 84,7 %, губы – 83,9 %, меланоме кожи – 79,6 %, мо-

Таблица 3/Table 3

Распределение впервые выявленных ЗНО по стадиям в 2012–22 гг. в России (%)

Distribution of new cancer cases by stage in 2012–22 in Russia (%)

Стадии. Все ЗНО/ Stages. All malignancies	Годы/Years										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
I	25,1	25,6	26,7	27,5	28,6	29,8	30,6	32,3	30,7	32,4	34,4
II	23,4	25,2	25,3	26,2	26,1	25,8	25,8	25,2	25,6	25,5	24,9
III	21,5	21,2	21,6	20,1	19,1	18,8	18,2	17,6	17,8	17,2	16,8
IV	21,2	21,1	21,7	20,4	20,5	20,2	20,3	19,8	21,2	20,5	19,8

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

чевого пузыря – 78,3 %, молочной железы – 73,7 %, что обусловлено широким распространением дерматоскопии, цифровой маммографии, пункционной биопсии щитовидной железы. Минимальные показатели отмечены при раке трахеи, бронхов и легких – 29,2 %, поджелудочной железы – 24,5 %, печени и внутрипеченочных желчных протоков – 18,6 %, глотки – 17,0 %.

В 2022 г. было выявлено 13 343 случая карцином *in situ*, что соответствует 2,1 (2021 г. – 1,8) случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований. Ежегодно число случаев рака *in situ* увеличивается и не только при визуальных локализациях, что связано с совершенствованием методов визуализации. В 2022 г. чаще всего выявлялись: рак *in situ* шейки матки, который диагностирован в 5 869 случаях (37,6 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки); молочной железы – 2 205 и 2,9; кожи, исключая меланому, – 1 204 и 1,5; ободочной кишки 925 и 2,3; прямой кишки – 827 и 2,8; мочевого пузыря – 599 и 3,8; тела матки – 488 и 1,8 соответственно. За последние 10 лет отмечается рост общего числа случаев рака *in situ* на 110,1 % (2012 – 5397, 2022 – 13343), рака *in situ* молочной железы – на 147,6 % (2012 – 446, 2022 – 2205), шейки матки – на 40,9 % (2012 – 3585, 2022 – 5869). В 2022 г. 37,6 % новообразований *in situ* выявлены активно, максимальные показатели активного выявления отмечены при раке *in situ* молочной железы (46,8 %), шейки матки (45,6 %), желудка (33,5 %), кожи, исключая меланому (29,5 %), ободочной кишки (29,2 %).

Несмотря на проводимые профилактические мероприятия (обязательные скрининги в рамках диспансеризации взрослого населения, профилактические медицинские осмотры), за 10 лет не произошло значимого снижения доли ЗНО, выявленных в IV ст., в 2022 г. этот показатель составил 19,8 %, что на 3,5 % ниже уровня 2021 г. (2021 г. – 20,5 %). Среди субъектов РФ в 27 регионах отмечается рост показателя, в 11 регионах показатель практически не изменился. Наибольший рост выявлен в Камчатском крае (с 18,2 % до 20,6 %), Калужской области (с 20,8 % до 23,1 %), Чеченской Республике (с 14,0 % до 16,3 %), Кемеровской области (с 19,0 % до 21,1 %). Максимальные показатели запущенности отмечаются при раке висцеральных локализаций: поджелудочной железы (58,1 %), печени (55,8 %), глотки (52,4 %), трахеи, бронхов и легкого (42,2 %), желудка (37,9 %), пищевода (32,2 %).

Высокие показатели запущенности отмечены и при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III–IV) были выявлены 66,0 % опухолей полости рта (2021 г. – 64,6 %); 51,6 % – прямой кишки (2021 г. – 49,6 %); 34,2 % – шейки матки (2021 г. – 34,2 %); 25,9 % – молочной железы (2021 г. – 27,1 %); 19,2 % – меланомы кожи

(2021 г. – 19,5 %), 15,8 % – опухолей губы (2021 г. – 16,0 %).

Удельный вес опухолей, стадия которых не установлена (вместе с нестатифируемыми), в 2022 г. составил 4,1 % (2021 г. – 4,4 %). Высокие показатели отмечены в Ленинградской (10,7 %), Амурской (6,9 %), Омской (6,9 %), Ярославской (6,9 %) и Московской (6,5 %) областях, Республике Адыгея (6,3 %).

В 2022 г. среди умерших от злокачественных новообразований 34 072 человека не состояли на учете в онкологических учреждениях России (2021 г. – 33 820), т. е. на каждые 100 умерших от злокачественных новообразований больных 14,0 не состояли на учете (показатель варьирует по субъектам РФ от 0 в Чеченской Республике и Республике Адыгея до 33,3 в Республике Калмыкия). Из них диагноз установлен посмертно в 33 558 случаях, что составляет 6,4 больных на 100 больных с впервые в жизни установленным диагнозом (варьирует по регионам от 0 до 19,0).

В 2022 г. в России 409 умершим от злокачественных новообразований диагноз был установлен посмертно без вскрытия, что составляет 1,22 % всех умерших от злокачественных новообразований с посмертно установленным диагнозом (2021 г. – 1,55 %; 2020 г. – 0,74 %; 2019 г. – 0,73 %).

От неонкологических заболеваний в 2022 г. умерли 106 123 больных ЗНО, что соответствует 30,4 на 100 умерших больных со злокачественными новообразованиями (в 2021 г. – 34,8; 2020 г. – 27,5; в 2019 г. – 21,8; в 2018 г. – 21,7; в 2017 г. – 21,4).

В 2022 г. впервые выявлено 68 165 первично-множественных опухолей, что составляет 10,9 % (2021 г. – 10,0 %) от всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Из числа первично-множественных опухолей 26,5 % (18 034 случая) выявлены у больных, впервые взятых на учет в отчетном году (2021 г. – 26,1 %). Контингент больных с первично-множественными опухолями на конец 2022 г. составил 258 349, что соответствует 6,4 % (2021 г. – 6,0) от общего числа больных, состоящих под диспансерным наблюдением.

Доля больных, умерших от ЗНО в течение первого года после установления диагноза, из взятых на учет в предыдущем году составила 19,1 % (2021 г. – 20,3 %, в 2012 г. – 26,1 %). В течение последних 10 лет наблюдается снижение данного показателя, убыль составила 25,1 % (рис. 1). Показатель одногодичной летальности варьировал в регионах от 10,5 % в Ленинградской области, 12,3 % в Республике Алтай, 12,8 % в Московской области, 13,1 % в Чеченской Республике, 13,1 % в г. Москве до 29,9 % в Республике Коми, 28,4 % в Амурской области, 27,1 % в Чукотском автономном округе, 25,9 % в Кировской области, 25,7 % в Еврейской автономной области.

При снижении среднероссийского показателя одногодичной летальности в 17 регионах России показатель 2022 г. превышает показатель 2021 г., в

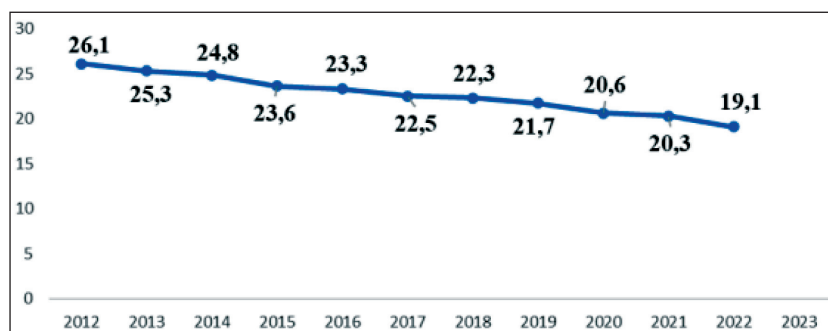


Рис. 1. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году в России в 2012–22 гг., %. Примечание: рисунок выполнен авторами)
Fig. 1. The 1-year mortality of cancer patients after diagnosis (from the number of patients first registered in the previous year in Russia in 2012–22, %. Note: created by the authors

52 регионах уровень показателя одногодичной летальности превышает среднероссийский, в 9 субъектах Российской Федерации уровень показателя одногодичной летальности отмечен выше 25 %.

Отношение показателей одногодичной летальности в 2022 г. и запущенности (доля ЗНО, выявленных в IV стадии) в 2022 г. в целом по России составило 0,9. В 23 регионах был зафиксирован показатель выше единицы, что свидетельствует о неправильной оценке распространенности опухолевого процесса. Максимальные значения отношения одногодичной летальности и запущенности наблюдались в Ленинградской области – 1,21; Вологодской области – 1,20; Республике Бурятия – 1,20; Тамбовской области – 1,17; Алтайском крае – 1,14; Кемеровской области – 1,12; Пермском крае – 1,12; Самарской области – 1,09; Красноярском крае – 1,08; Приморском крае – 1,07; Камчатском крае – 1,06.

В 2022 г. из числа больных с впервые в жизни выявленным ЗНО специальное лечение по поводу 295 352 ЗНО было закончено в отчетном году, что составило 50,6 %, лечение 104 351 (17,9 %) ЗНО будет продолжено. Из числа ЗНО, лечение которых закончено в 2022 г., только хирургическое лечение было получено в 175 624 (59,5 %) случаях. Наиболее высокие показатели использования хирургического метода лечения наблюдались при опухолях почки (94,4 %), меланоме (88,5 %), опухолях щитовидной железы (85,4 %), кожи (кроме меланомы) (75,1 %), соединительной и других мягких тканей (68,1 %), мочевого пузыря (67,5 %), костей и суставных хрящей (65,6 %), ободочной кишки (63,1 %), тела матки (62,3 %), губы (61,6 %).

Лучевая терапия как самостоятельный метод специального лечения была использована в 20 605 случаях (7,0 %), чаще всего данный метод применялся при немеланомном раке кожи (21,3 %), раке глотки (18,1 %), гортани (14,9 %), шейки матки (13,7 %).

Комбинированное лечение чаще всего назначалось при опухолях молочной железы (62,7 %), яичника (51,3 %), поджелудочной железы (49,2 %), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и

ануса (45,7 %), пищевода (45 %), печени и внутрипеченочных желчных протоков (42,3 %). Все случаи комбинированного лечения составили 28,6 %.

Методы только лекарственного и химиолучевого лечения использовались значительно реже и составили 2,9 и 2,0 % соответственно. Лекарственная противоопухолевая терапия применялась, главным образом, для лечения злокачественных лимфом (80,8 %) и лейкозов (97,5 %).

В 2022 г. было зафиксировано 6 783 (1,2 %) отказа от лечения (в 2021 г. – 7 299 (1,4 %)), из них 3 542 (52,2 %) в случае ЗНО I–II стадий (в 2021 г. – 3 741 (51,3 %)). В 30 386 (5,2 %) случаях имелись противопоказания к радикальному лечению (в 2021 г. – 32 672 (6 %)), в том числе 12 955 (42,6 %) – в I–II стадиях (в 2021 г. – 14 527 (44,5 %)).

Заключение

Анализ статистических показателей, характеризующих состояние онкологической помощи в Российской Федерации в 2022 г., свидетельствует о том, что, несмотря на существующие проблемы в отдельных регионах, первичная медико-санитарная помощь и специализированная медицинская помощь пациентам со злокачественными новообразованиями в 2022 г. оказывались на должном уровне. Отмечается положительная динамика по раннему выявлению злокачественных опухолей, что отчасти влияет на снижение показателя одногодичной летальности. Рост распространенности ЗНО и индекса накопления контингента онкологических больных свидетельствует о достигнутых в последнее время успехах в лечении злокачественных опухолей, в том числе и при запущенных стадиях. Сохраняющиеся проблемы, касающиеся своевременной диагностики опухолей визуальных локализаций, отражающиеся в том числе на стагнации показателей запущенности, требуют разработки мероприятий по улучшению качества проводимых профилактических мероприятий, повышению онкологической настороженности медицинских работников первичного звена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В., Мерабишвили В.М. Характеристика и методы расчёта статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2005. 39 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Starinsky V.V., Kharchenko N.V., Merabishvili V.M. Characteristics and methods for calculating statistical parameters used in oncology. Moscow, 2005. 39 p. (in Russian)].
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. 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. Shahzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
4. Жуйкова Л.Д., Чойнзенов Е.Л., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Распространённость онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. Здоровоохранение

Российской Федерации. 2023; 67(1): 64–71. [Zhuikova L.D., Choyznov E.L., Ananina O.A., Pikalova L.V., Kononova G.A. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia region and the Far East. Health care of the Russian Federation. 2023; 67(1): 64–71. (in Russian)]. doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71.

5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Санкт-Петербург, 2023. 296 с. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Northwestern Federal District of Russia (incidence, mortality, survival). St. Petersburg, 2023. 296 p. (in Russian)].

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с. [Cancer care for the population of Russia in 2021. Ed. by Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].

Поступила/Received 25.08.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 16.10.2023

Принята к публикации/Accepted 23.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шахзадова Анна Олеговна, старший научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0517-3790.

Старинский Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0268-8307.

Лисичникова Ирина Викторовна, научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irliss@mail.ru. SPIN-код: 1274-6068. ORCID: 0000-0002-5510-9922.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шахзадова Анна Олеговна: проверка и анализ данных государственной статистики.

Старинский Валерий Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лисичникова Ирина Викторовна: написание черновика статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук, профессор Старинский В.В., является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Anna O. Shakhzadova, Senior Researcher of the Russian Centre for Information Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0517-3790.

Valery V. Starinsky, MD, DSc, Professor, Head of the Russian Centre for Information Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0268-8307.

Irina V. Lisichnikova, Researcher of the Russian Centre for Information Technologies and Epidemiological Research in Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: irliss@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5510-9922.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anna O. Shakhzadova: checking and analysis of state statistics data.

Valery V. Starinsky: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina V. Lisichnikova: drafting a manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. V.V. Starinsky is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В., Пустовалов Д.Н., Агафонова Ю.А., Кусакина В.О., Иванов С.А., Шегай П.В. Анализ потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 14–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-14-27

For citation: Khailova Zh.V., Kaprin A.D., Omelyanovsky V.V., Pustovalov D.N., Agafonova Yu.A., Kusakina V.O., Ivanov S.A., Shegai P.V. Analysis of years of life lost due to premature cancer mortality in the Russian Federation. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 14–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-14-27

АНАЛИЗ ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ж.В. Хайлова^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}, В.В. Омеляновский^{5,6,7,8}, Д.Н. Пустовалов^{5,9}, Ю.А. Агафонова^{5,10}, В.О. Кусакина⁵, С.А. Иванов^{1,4}, П.В. Шегай²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10¹
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3²
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6⁴
ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Россия, 109028, г. Москва, Хохловский пер., 10/5⁵
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1⁶
ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, Россия, 127006, г. Москва, Настасьинский пер., 3/2⁷
ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1⁸
ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Россия, 119571, г. Москва, пр. Вернадского, 82–84, корп. 9⁹
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1¹⁰

Аннотация

Актуальность. Оценка бремени болезни позволяет проводить анализ интегрально, включая оценку причин и последствий. Показатель потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности является частью анализа бремени болезни. Учитывая, что бремя злокачественных новообразований (ЗНО) неуклонно растет, анализ числа потерянных лет позволяет определить новые стратегические направления, а также скорректировать уже принятые решения в области здравоохранения онкологических пациентов. **Цель исследования** – оценить потери продолжительности жизни в результате преждевременной смертности от ЗНО населения Российской Федерации (РФ). **Материал и методы.** Анализ проведен с использованием международных статистических баз данных для оценки бремени заболеваний, баз данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Для определения целевых групп приоритетного снижения смертности от новообразований в РФ проведена оценка потерянных лет продолжительности жизни в результате преждевременной смертности в виде показателя e† (e-dagger). Анализируемый период исследования – 2010–2019 гг. **Результаты.** Для Российской Федерации характерна наименьшая доля потерь от ЗНО в структуре потерь от всех причин смерти по сравнению с анализируемыми странами (Япония, Франция, Германия, Латвия, Литва, Эстония). Однако доля потерь интенсивно растет на протяжении 10 лет (в 2010 г. – 14,79 %, в 2019 г. – 17,54 %). В сравнении с анализируемыми странами для России в большей степени характерны потери от ЗНО

в более молодом возрасте с наибольшим значением потерянных лет жизни в возрастной группе 60–64 года. Стандартизованное по возрасту число потерянных лет у мужчин в РФ на 67,1 % выше, чем у женщин. В возрастной группе от 25 до 49 лет потери ожидаемой продолжительности жизни от ЗНО у женщин выше и составляют 0,4 года (или 19 %) от всех потерь, что не характерно для других возрастных групп, в которых у мужчин потери преобладают. Выявлена значительная региональная дифференциация смертности в субъектах РФ, что также отражается в количестве потерянных лет. **Заключение.** Потенциал профилактических стратегий в РФ не реализован в полной мере – потери лет жизни в молодом и среднем возрасте требуют коррекции мероприятий по улучшению профилактической службы и онкологической помощи. Выявленная региональная дифференциация позволяет определить регионы с высокими потерями для первоочередных решений.

Ключевые слова: бремя онкологических заболеваний, потерянные годы жизни, ПГЖ, число потерянных лет жизни, злокачественные новообразования.

ANALYSIS OF YEARS OF LIFE LOST DUE TO PREMATURE CANCER MORTALITY IN THE RUSSIAN FEDERATION

Zh.V. Khailova^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}, V.V. Omelyanovsky^{5,6,7,8}, D.N. Pustovalov^{5,9}, Yu.A. Agafonova^{5,10}, V.O. Kusakina⁵, S.A. Ivanov^{1,4}, P.V. Shegai²

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia¹
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia³

RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia⁴

Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russia, 10/5 Khokhlovsky per., Moscow, 109028, Russia⁵

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, 2/1, Barrikadnaya St., build. 1, Moscow, 125993, Russia⁶

Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russia, 3/2, Nastasyinsky per., Moscow, 127006, Russia⁷

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12, Vorontsovo Pole St., build. 1, Moscow, 105064, Russia⁸

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 82–84, Vernadskogo Ave., bldg. 9, Moscow, 119571, Russia⁹

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, 20, Delegatskaya St., build. 1, Moscow, 127473, Russia¹⁰

Abstract

Background. Burden of disease estimation allows analyses to be carried out integrally, including cause and effect assessment. The rate of life years lost due to premature mortality is part of the burden of disease analysis. Given that the burden of cancer is steadily increasing, analysis of the number of years lost makes it possible to identify new strategic directions, as well as to adjust decisions already made, in the health care of cancer patients. **Purpose:** to estimate the loss of life expectancy as a result of premature mortality from cancer in the population of the Russian Federation. **Material and Methods.** The analysis was carried out using international statistical databases for disease burden estimation, databases of the Federal State Statistics Service (Rosstat). To determine the target groups of priority reduction of mortality from neoplasms in the Russian Federation, an estimation of the lost years of life expectancy as a result of premature mortality in the form of the e† (e-dagger) indicator was carried out. The analyzed period of the study was 2010–2019. **Results.** The Russian Federation is characterized by the smallest share of losses from cancer in the structure of losses from all causes of death compared to the analyzed countries (Japan, France, Germany, Latvia, Lithuania, Estonia). However, the share of losses has been intensively increasing for 10 years (in 2010 – 14.79 %, in 2019 – 17.54 %). In comparison with the analyzed countries, Russia is more characterised by losses from cancer at a younger age, with the highest value of life years lost in the age group 60–64 years. The age-standardized number of years lost in men in Russia is 67.1 % higher than in women. In the age group from 25 to 49 years of age, the loss of life expectancy due to cancer in women is higher and accounts for 0.4 years (or 19 %) of all losses, which is not typical of other age groups in which losses in men prevail.

A significant regional differentiation of mortality in the constituent entities of the Russian Federation has been revealed, which is also reflected in the number of years lost. **Conclusion.** The potential of preventive strategies in the Russian Federation has not been fully realized – the loss of life years in young and middle age requires the correction of measures to improve preventive services and oncological care. The revealed regional differentiation allows us to identify regions with high losses for priority solutions.

Key words: burden of oncological diseases, years of life lost, PGY, number of years of life lost, malignant neoplasms.

Введение

Ключевые показатели эффективности онкологических служб отражают результаты проведения противораковых мероприятий и представляют интерес как для пациентов и врачей, так и для исследователей и организаторов здравоохранения [1, 2]. Так, показатели заболеваемости, смертности, распространенности и выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗНО) первостепенны для оценки эффективности работы системы здравоохранения [3]. Однако комплексная интерпретация данных показателей затруднительна [4–6]. Одним из важных ограничений подходов, связанных с оценкой стандартных показателей, является отсутствие информации о том, сколько лет жизни было потеряно в связи с заболеванием.

Оценка глобального бремени болезней (англ. Global Burden of Disease) позволяет проводить анализ заболевания интегрально. Термин «бремя болезней» объединяет последствия конкретного заболевания и/или ряда заболеваний. Такие последствия включают анализ влияния на здоровье, социальные аспекты и затраты в связи с заболеванием для общества. Задачей исследования глобального бремени болезней является количественная оценка сравнительной величины потери здоровья, вызываемой заболеваниями, травмами и факторами риска, связанными с возрастом, полом и географическим положением для определенных моментов времени [7].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве с Гарвардским университетом и Всемирным банком разработаны концепция исследования и методика для оценки глобального бремени болезней [7, 8]. Сбор и систематизация данных ведутся с 1990 г., что позволяет проводить всестороннюю и сопоставимую оценку бремени различных болезней [9], онкологических заболеваний в том числе [10, 11]. В настоящее время Институтом показателей и оценки здоровья (англ. The Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) в качестве координационного центра проводятся наиболее основательные исследования глобального бремени болезней по разным направлениям благодаря формированию международного консорциума «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (англ. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD). Публикация глобальных данных в области изучения бремени болезней осуществляется на специализированном

ресурсе The Lancet Global Burden of Disease (GBD) Resource Centre.

Бремя болезни выражается в количестве потерянных лет жизни, в том числе с поправкой на их качество (англ. quality-adjusted life years, QALY), с учетом ухудшения состояния здоровья, инвалидности или преждевременной смерти (англ. disability-adjusted life years, DALY). Если показатель QALY преимущественно используется при анализе «затраты–полезность» (англ. cost – utility analysis, CUA) [12], связанном с медицинскими вмешательствами, оценкой медицинских технологий в фармакоэкономических исследованиях, то показатель DALY ориентирован на сравнение разных групп населения и их состояния здоровья во времени. Годы жизни с поправкой на инвалидность позволяют количественно оценить потерянные годы жизни в результате преждевременного наступления смерти с учетом инвалидности – один год DALY равен одному потерянному году здоровой жизни. При этом для расчета глобального бремени заболеваний в анализ, помимо DALY, включаются следующие показатели: заболеваемость, распространенность, смертность, потерянные годы жизни (ПГЖ) (англ. years of life lost from mortality, YLL) и годы жизни с инвалидностью (англ. years of healthy life lost due to disability, YLD). Вместе с тем, показатель DALY является суммой показателей YLL и YLD.

Таким образом, глобальное бремя болезни отражает суммарные последствия определенной болезни и/или факторов риска. Годы жизни с поправкой на инвалидность связывают стандартные статистические данные о заболеваемости с последствиями для здоровья и являются платформой для разработки последующих стратегических решений. Для организаторов здравоохранения подход оценки глобального бремени болезней дает возможность сравнить прогресс в области здравоохранения как по конкретному заболеванию, так и в общем, в сравниваемых странах и регионах, и понять основные причины заболеваний и потери лет жизни, которых можно было бы избежать.

Цель исследования – оценить потери продолжительности жизни в результате преждевременной смертности от ЗНО населения Российской Федерации.

Материал и методы

Исследование соответствует положениям Guidelines for Accurate and Transparent Health Esti-

mates Reporting: the GATHER statement [13]. Исследование включало последовательное выполнение следующих этапов:

1. Анализ бремени онкологических заболеваний, в том числе обзор тенденций показателя ПГЖ на глобальном уровне, включая данные Российской Федерации в структуре выборки ряда референтных для России стран на основе международных баз данных.

2. Анализ показателя ПГЖ населения с ЗНО в Российской Федерации в разбивке по полу и возрасту по окончательным данным о естественном движении населения Федеральной службы государственной статистики (Росстат).

Обработка и анализ данных на каждом из этапов осуществлялись с помощью программы Excel (Microsoft, США).

На первом этапе проведены обзор и анализ актуальных исследований в области изучения бремени онкологических заболеваний на глобальном международном уровне. Целевой ретроспективный поиск по базам данных PubMed, Embase и Scopus, специализированным ресурсам и консорциумам по оценке бремени заболеваний произведен по ключевым словам: global burden of disease, years of life lost, disability-adjusted life years, years of healthy life lost due to disability, DALY, YLL, YLD, the global cancer burden, cancer burden, cancer incidence, cancer mortality, cancer survival.

Далее проводился обзор показателя потерянных лет жизни в Российской Федерации и ряде стран. В соответствии с Руководством GATHER, источники входных данных, использованные в данном исследовании, открыты и доступны на сайте Института показателей и оценки здоровья [14]. Первостепенное значение также имели публикации представленных на сайте данных в Базе глобального бремени заболеваний журнала «The Lancet» (англ. The Lancet Global Burden of Disease (GBD) Resource Centre). В рамках данного этапа исследования также рассмотрены обзоры, аналитические доклады и отчеты базы данных ВОЗ «Глобальная обсерватория здравоохранения» (англ. The global health observatory, GHO).

В качестве релевантных для исследования стран помимо Российской Федерации в анализ были включены (продолжительность жизни оценивалась согласно данным Всемирного банка на период 2020 г.):

– Япония – страна с наибольшей продолжительностью жизни и высоким вкладом ЗНО в структуру причин смертности [15];

– страны Западной Европы (Франция и Германия), для которых также характерна высокая продолжительность жизни, доля ЗНО в структуре причин смертности значительна, и по количеству ЗНО они занимают лидирующие места [16, 17] (1990-2018);

– страны Восточной Европы (Латвия, Литва и Эстония), имеющие промежуточные характе-

ристики исследуемых статистических данных между РФ и странами Западной Европы, при этом обладают аналогичной с Россией половозрастной структурой населения, наиболее близки по уровню смертности и также отличаются высоким влиянием ЗНО на структуру смертности, что позволяет проводить сопоставимое сравнение [18].

На основе представленной Институтom показателей и оценки здоровья информации были проанализированы:

Тенденция изменения показателя ПГЖ по причине злокачественных новообразований во времени с 2010 по 2019 г. для анализируемых стран

Диапазон времени исследования с 2010 по 2019 г. обусловлен представленными данными Института показателей и оценки здоровья, ограниченными до 2019 г. включительно. Для анализа показателя использовалось значение числа потерянных лет жизни, в том числе стандартизованное по возрасту, на 100 тыс. населения. Расчеты Института произведены с учетом ожидаемой продолжительности жизни населения для расчетов стандартизованных показателей YLL с 2010 г., равной 86,0 годам, согласно методике ВОЗ [19]. Отдельно изучались данные, представленные в виде доли ПГЖ в связи с преждевременной смертностью от ЗНО, выраженной в процентах. В расчет были включены все возрастные группы населения без разделения по полу. В перечень причин были включены все солидные ЗНО, включая немеланомные опухоли кожи, а также ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.

Тенденция изменения показателя ПГЖ по причине злокачественных новообразований в зависимости от возраста среди анализируемых вышеперечисленных референтных стран и Российской Федерации

Данные взяты за 2019 г. и анализировались в формате оценки количества (единиц) потерянных лет жизни и структуры по возрастным группам в процентах. Возрастные интервалы анализировались с шагом в 5 лет без разделения по полу. В перечень причин были также включены все солидные ЗНО, в том числе немеланомные опухоли кожи, а также ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.

На втором этапе исследования проводилась оценка показателя ПГЖ населения с ЗНО в России. При изучении показателя нами принималось во внимание, что число потерянных лет жизни зависит от возрастных характеристик смертности, принятых в качестве стандарта, в результате чего не в полной мере учитываются возрастные особенности смертности, сформированные в конкретном населении. Поэтому для определения целевых групп приоритетного снижения смертности от новообразований в исследовании дается оценка потерянных лет продолжительности жизни в результате преждевременной смертности в виде показателя e† (e-dagger),

который демонстрирует межиндивидуальное неравенство в смертности и не требует использования какой-либо стандартизации [20].

Анализ потерянных лет продолжительности жизни в результате преждевременной смертности е† позволяет выявить половозрастные группы, в которых требуется применение мер, направленных на снижение смертности, что позволяет проводить эффективные и целенаправленные мероприятия в разных областях здравоохранения. Более подробная информация о методике расчета потерь с использованием е† при оценке бремени различных заболеваний, в том числе и ЗНО, представлена в статье В.О. Кусякиной и соавт. [21].

Анализ числа потерянных лет жизни от ЗНО проводился на 100 тыс. населения в разрезе половозрастной структуры за 2019 г. и причин смерти с 2010 по 2019 г. В качестве причин смерти были включены все солидные ЗНО, включая немеланомные опухоли кожи, а также ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. Источником для анализа послужили статистические данные о численности и половозрастной структуре, а также смертности Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [22], в том числе базы данных с показателями смертности, рассчитанными на основе данных Росстата [23].

Результаты

Анализ бремени онкологических заболеваний и оценка потерянных лет жизни в Российской Федерации и ряде референтных стран: данные международных баз данных Глобальное бремя злокачественных новообразований

Согласно оценкам Глобальной онкологической обсерватории (англ. GCO, Global Cancer Observatory), в 2020 г. во всем мире были зарегистрировано 19,3 млн новых случаев и почти 10,0 млн смертей от онкологических заболеваний [24]. Очевидно, что ЗНО вносят существенный вклад в бремя болезней во всем мире [25], и, по прогнозам, глобальное бремя ЗНО продолжит расти, по крайней мере, в течение следующих десятилетий [24, 26]. Учитывая тенденцию к росту населения, а также его старению и увеличению продолжительности жизни в целом во всем мире, по данным GCO, ожидается, что глобальное бремя ЗНО в количестве новых случаев заболеваний (авторы не включали в расчет базальноклеточный рак кожи) составит 28,4 млн случаев в 2040 г., что на 47 % больше, чем в 2020 г. [24].

По данным Института показателей и оценки здоровья, за период с 1990 по 2019 г. ЗНО в рейтинге ведущих причин увеличения DALY (на 100 000 тыс. населения) среди населения всего мира повысили свое значение с 6-го места (3079,06 DALYs на 100 000) до 2-го (3249 DALYs на 100 000), уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям (рис. 1).

Вместе с тем, отмечается тенденция к медленному, но постоянному росту бремени ЗНО, тогда как бремя других заболеваний, в частности занимавших три лидирующие позиции с 1990 г. (в том числе бремя сердечно-сосудистых заболеваний), неуклонно снижается. В связи с увеличением продолжительности жизни и сокращением смертности от ЗНО увеличение DALY обусловлено снижением числа потерянных лет жизни в результате наступления преждевременной смерти и одновременным увеличением числа лет жизни, прожитых в состоянии инвалидности в связи с ЗНО.

Динамика потерянных лет по причине злокачественных новообразований во времени с 2010 по 2019 г.

При изучении числа потерянных лет жизни от ЗНО среди анализируемых стран (Российская Федерация, Эстония, Япония, Латвия, Франция, Германия, Литва) на 100 тыс. населения нами в первую очередь учитывался показатель, стандартизованный по возрасту. Так, по данным Института показателей и оценки здоровья, для Российской Федерации характерно постепенное снижение числа потерянных лет жизни от ЗНО: за период с 2010 по 2019 г. показатель снизился на 7 % (рис. 2). Однако если анализировать стандартизованные по возрасту значения, снижение составит 14,3 %. При этом тенденция уменьшения числа потерянных лет характерна для всех анализируемых стран. Самый низкий стандартизованный по возрасту показатель снижения потерь за указанный период был выявлен в Эстонии (8,6 %) и Германии (8,7 %), а наибольшее снижение потерянных лет за десятилетний период наблюдалось в Литве (14,8 %) (рис. 3).

При анализе структуры потерянных лет жизни от ЗНО в странах, включенных в исследование, выявлено, что в России на ЗНО приходится наименьшая доля потерь, однако с тенденцией к постепенному росту. Так, в 2010 г. на ЗНО приходилось 14,79 % потерянных лет, в 2019 г. данный показатель достиг уровня 17,54 % (рис. 4). В то же время для других анализируемых стран доля потерь от ЗНО за десятилетний период либо снизилась (Япония, Германия), либо увеличилась, однако в меньшей степени (Франция, Эстония, Литва, Латвия).

Динамика изменения потерянных лет по причине злокачественных новообразований в зависимости от возраста

Анализируя абсолютное число потерянных лет за 2019 г. в странах, включенных в исследование, можно отметить условное разделение на страны с «высоким» и «низким» уровнем потерянных лет. Безусловно, абсолютные потери отражают в первую очередь фактор численности населения страны, так, среди анализируемых стран в РФ численность населения наибольшая. Однако при

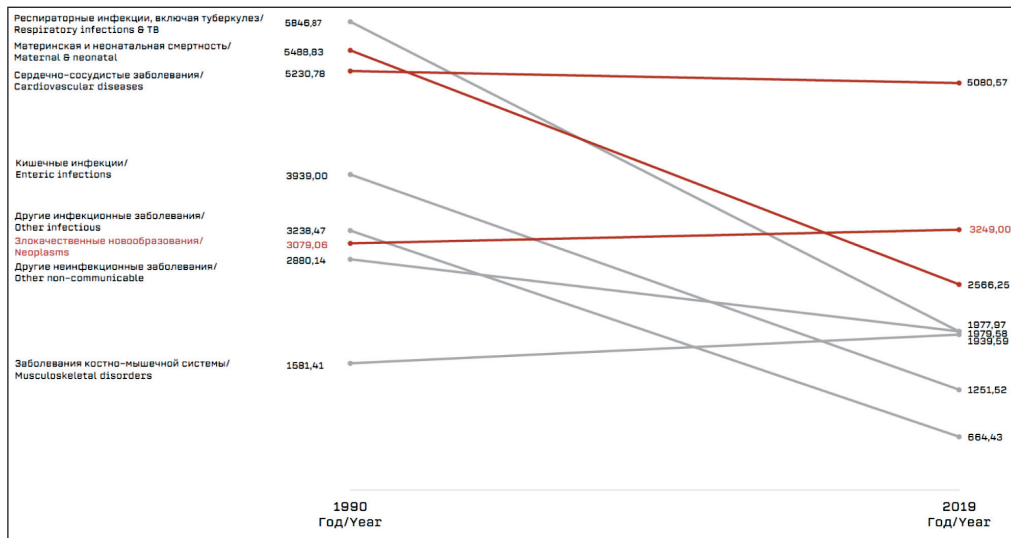


Рис. 1. Мировой рейтинг бремени заболеваний, выраженный в числе лет с поправкой на инвалидность (DALY), среди населения обоих полов всех возрастов за период 1990–2019 гг. на 100 000 человек. Адаптировано по данным Института показателей и оценки здоровья [14]. Примечание: рисунок выполнен авторами

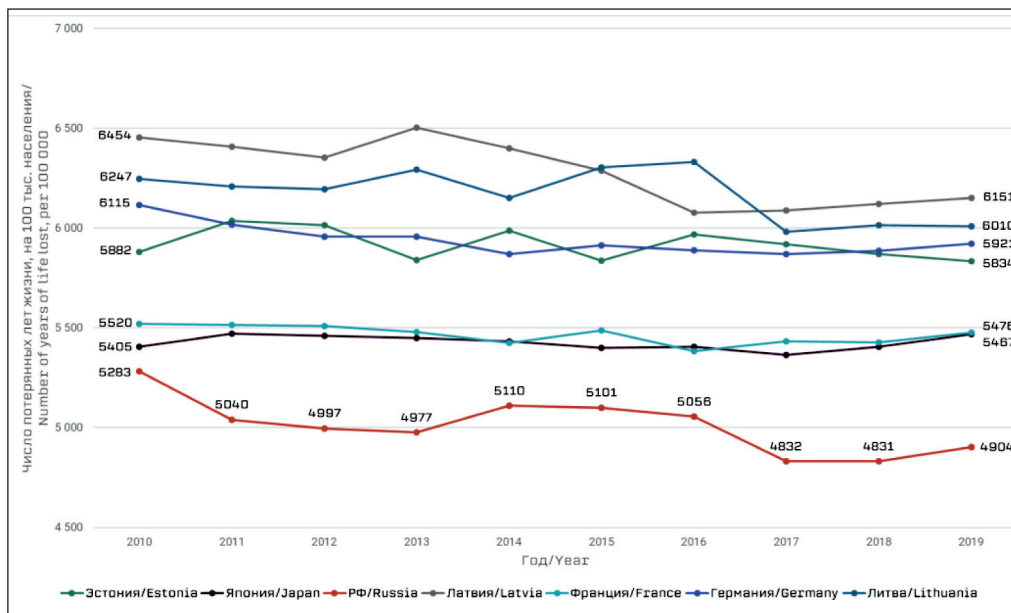


Рис. 2. Число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований на 100 тыс. населения за период 2010–2019 гг., оба пола всех возрастов. Примечание: рисунок выполнен авторами

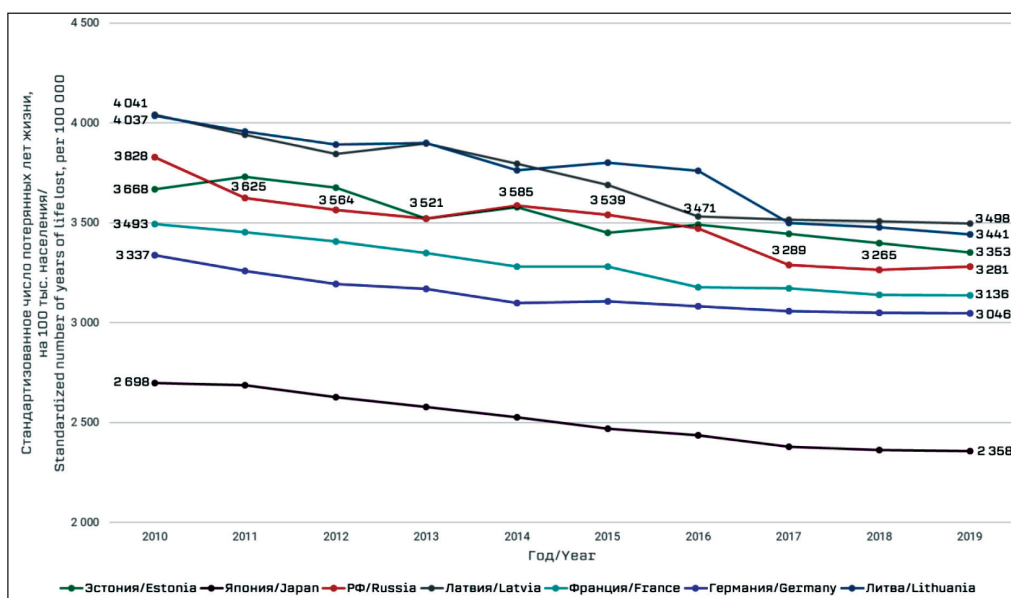


Рис. 3. Стандартизованное по возрасту число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований на 100 тыс. населения за период 2010–2019 гг., оба пола всех возрастов. Примечание: рисунок выполнен авторами

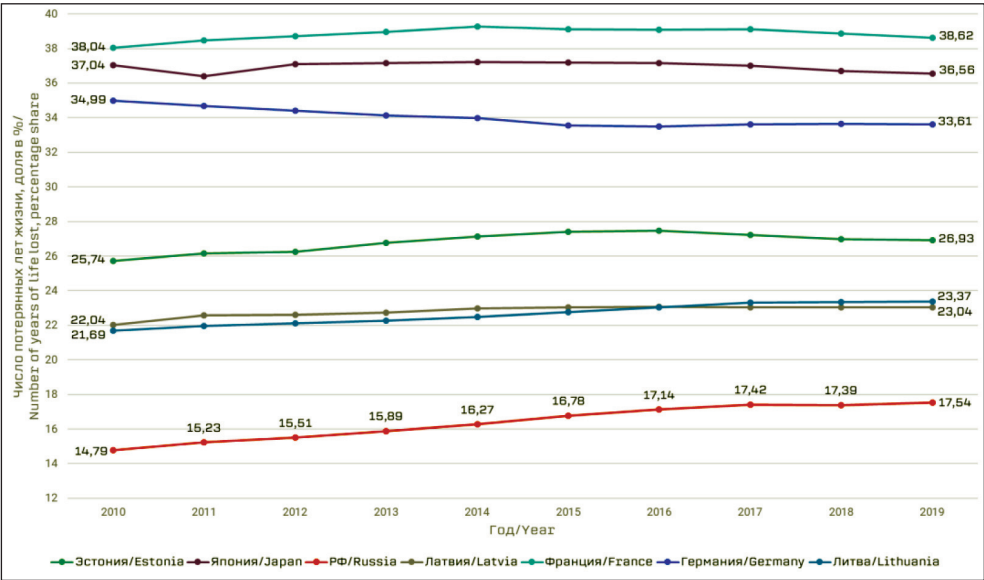


Рис. 4. Потерянные годы жизни от злокачественных новообразований за период 2010–2019 гг., доля, выраженная в процентах. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Number of years of life lost due to cancer, percentage share, per 100,000, both sexes, all ages, 2010 to 2019. Note: created by the authors

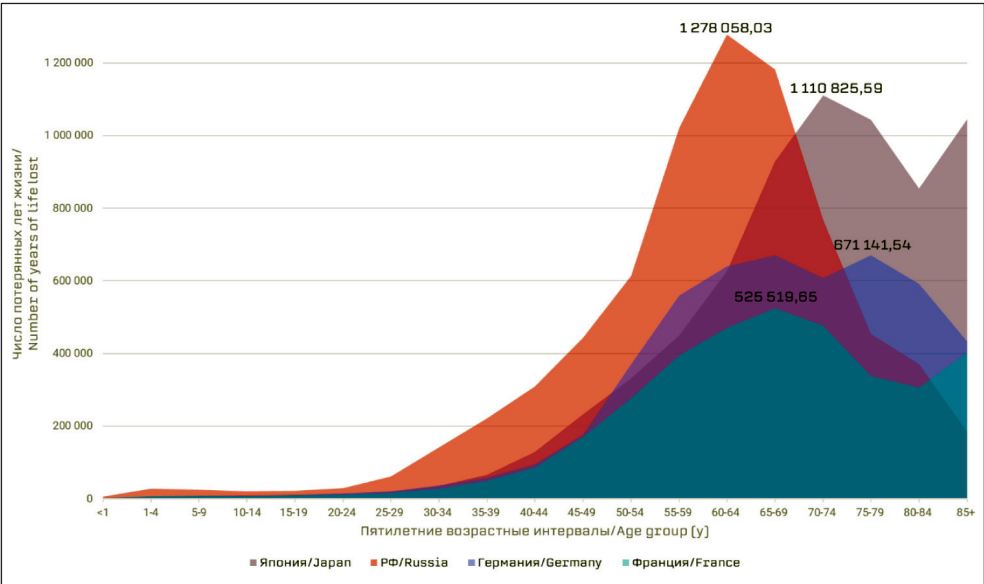


Рис. 5. Число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований по возрастам (страны с «высоким» в абсолютных значениях уровнем потерь). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Number of years of life lost due to cancer (countries with «high» loss rates). Note: created by the authors

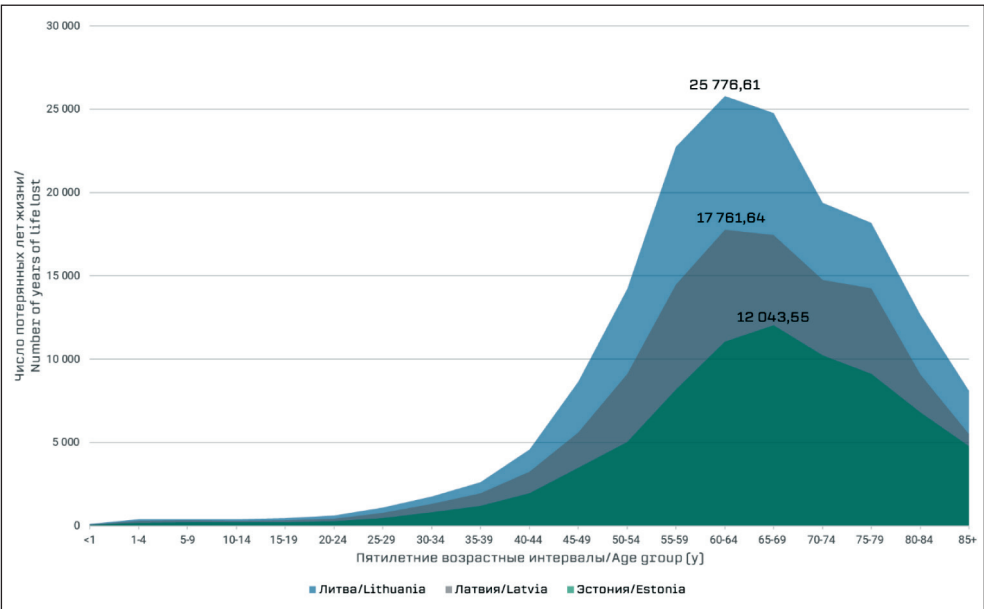


Рис. 6. Число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований по возрастам (страны с «низким» в абсолютных значениях уровнем потерь). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Number of years of life lost due to cancer (countries with «low» loss rates). Note: created by the authors

сравнении абсолютных величин на графике (рис. 5) можно отметить, что, прежде всего, именно для РФ характерны потери от ЗНО в наиболее молодом возрасте – пик потерянных лет приходится на возрастной интервал 60–64 года. Среди стран с условно «низким» уровнем потерь подобная тенденция с пиковым значением потерь в возрасте 60–64 года характерна также для Латвии и Литвы (рис. 6). В то же время для Японии, Франции и Германии столь выраженный пик потерянных лет не характерен для определенного возрастного интервала, следовательно, показатели смертности от ЗНО распределены на более старшие возрастные группы.

В структуре потерянных лет жизни от ЗНО по возрастным группам в общей совокупности для всех анализируемых стран наибольшие потери наблюдаются в возрастном интервале 65–69 лет. Для РФ наибольшие потери характерны в возрастном интервале 60–64 года (17,8 %), тогда как для других стран (за исключением Латвии и Литвы)

характерно смещение потерь от ЗНО в интервалы старшего возраста. При этом от других стран значительно отличается Япония, в которой преждевременная смертность от ЗНО не характерна для определенного возрастного интервала, а за счет высокой продолжительности жизни, снижения и профилактики преждевременной смертности постепенно распространяется на интервалы старших возрастных групп, где потери являются примерно сопоставимыми (от 13,4 % в интервале 65–69 лет до 15,1 % в интервале 85 и более лет) (рис. 7).

Оценка потерянных лет жизни в Российской Федерации: данные Росстата. Анализ числа потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации

Наибольшее число потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от ЗНО

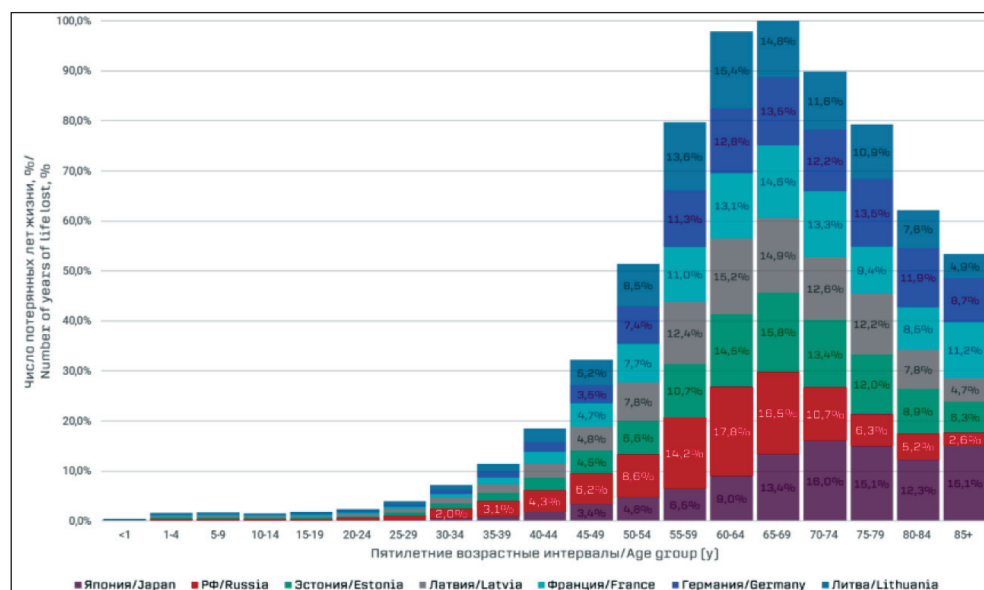


Рис. 7. Структура потерянных лет жизни от злокачественных новообразований по возрастным группам в процентах. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Structure of years of life lost due to cancer by age groups in percent. Note: created by the authors

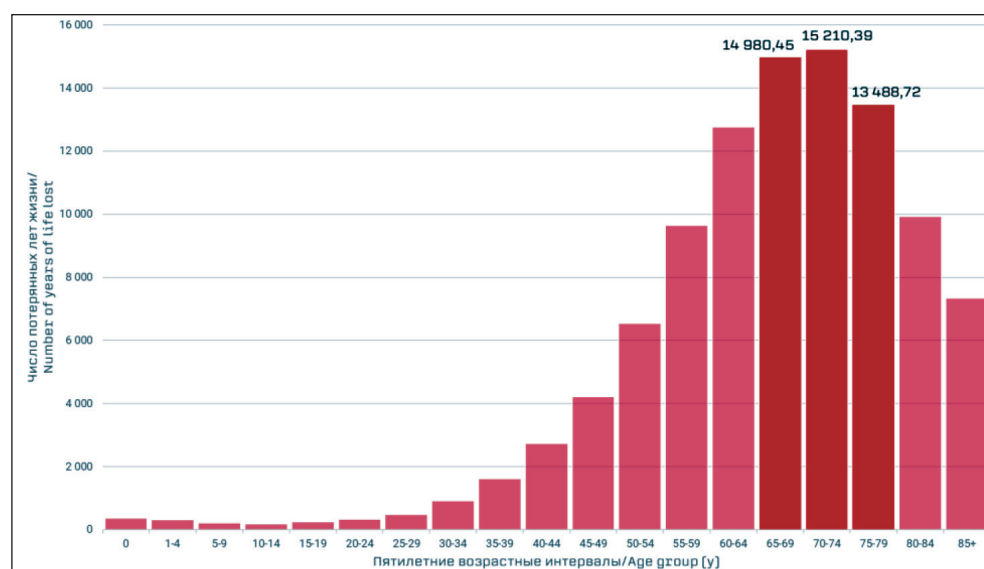


Рис. 8. Число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований населения соответствующего возраста в РФ за 2019 г., оба пола, на 100 тыс. населения. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Number of years of life lost due to cancer, Russian Federation, both sexes, all ages, 2019, per 100,000. Note: created by the authors

в Российской Федерации приходится на возрастную группу 70–74 года и составляет 15 210 лет на 100 тыс. населения соответствующего возраста. В более старшем возрасте число потерянных лет снижается по причине преждевременной смертности от новообразований в более раннем возрасте (рис. 8).

В Российской Федерации существует значительная разница в смертности между мужчинами и женщинами за счет более высокой преждевременной смертности мужчин, в том числе от ЗНО. Стандартизованное по возрасту число потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от ЗНО среди мужчин на 67,1 % выше, чем у женщин, и составляет 4 347 года, тогда как у женщин оно составляет 2 602 года. Столь высокая разница в потерянных годах сформирована различиями потерь по возрастным группам. Практически во всех возрастных интервалах число потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от ЗНО у мужчин выше, чем у женщин (кроме

возрастного диапазона от 25 до 44 лет). При этом число потерянных лет у мужчин в максимальном значении превышает потери лет женщин более чем в 2 раза. Снижение потерь у мужчин с 70 до 85 лет составило 57,4 %, тогда как у женщин снижение составило 38 % (рис. 9).

По результатам проведенного анализа показателя e-dagger число потерянных лет продолжительности жизни от ЗНО в России, вызванное различием смертности между возрастами, у мужчин в 2019 г. составило 2,3 года, тогда как у женщин этот показатель составил 2,1 года. Несмотря на то, что разница всего 0,2 года, основные различия определяются возрастными особенностями. Превышение потерь ожидаемой продолжительности жизни от преждевременной смертности от ЗНО у женщин по сравнению с мужчинами наблюдается в возрастных группах от 25 до 49 лет, а также в возрастах старше 80 лет. Сформированные потери продолжительности жизни у женщин в возрастной группе от 25 до 49 лет составляют 19 % (или 0,4 года)

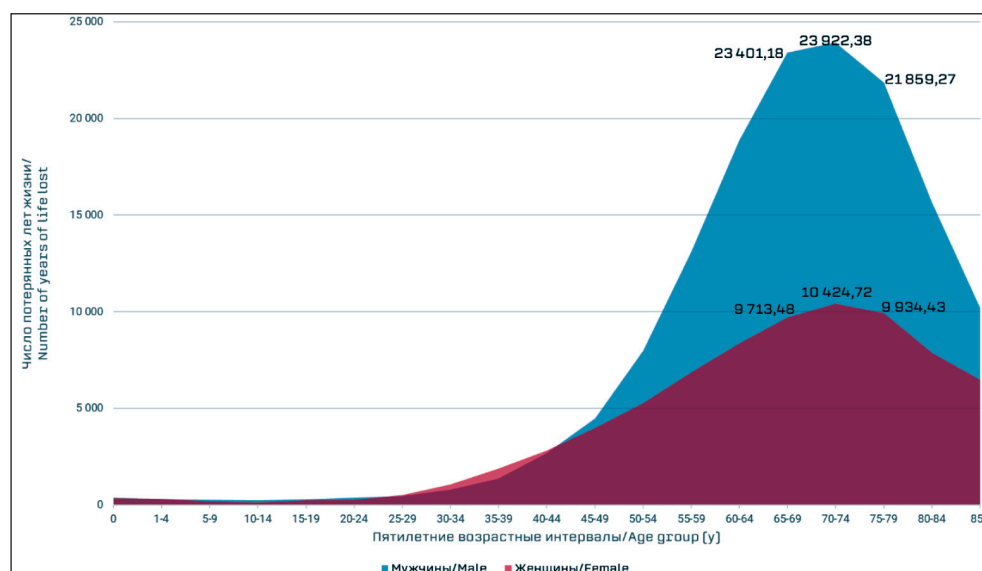


Рис. 9. Число потерянных лет жизни от злокачественных новообразований населения соответствующего возраста в РФ в разрезе половозрастной структуры за 2019 г. на 100 тыс. населения. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 9. Number of years of life lost rates by sex and age group due to cancer, Russian Federation, 2019, per 100,000. Note: created by the authors

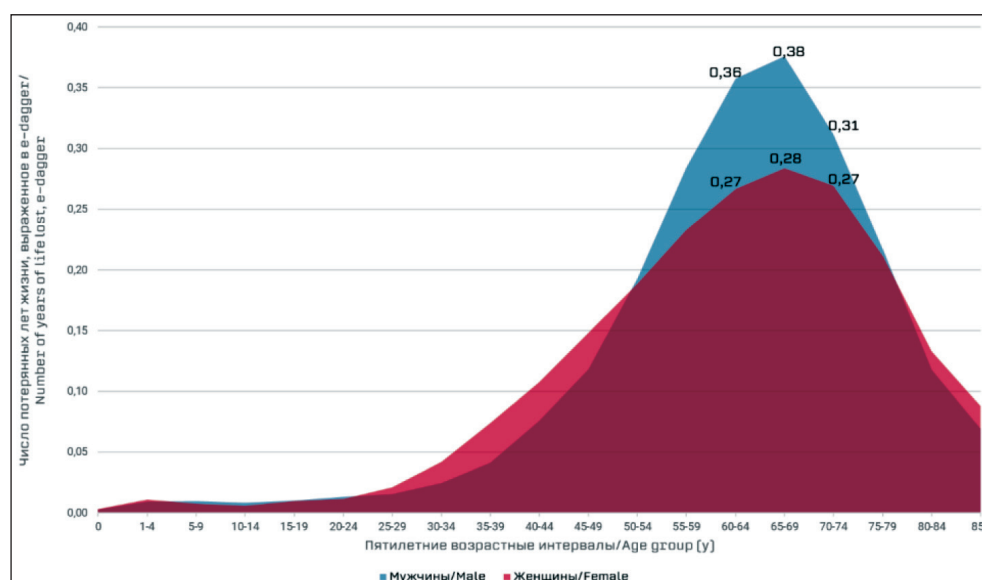


Рис. 10. Число потерянных лет ожидаемой продолжительности жизни (e-dagger) от злокачественных новообразований населения соответствующего возраста в РФ в разрезе половозрастной структуры за 2019 г., число лет в ожидаемой продолжительности жизни. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 10. Number of years of life lost (e-dagger) rates by sex and age group due to cancer, Russian Federation, 2019, number of years in life expectancy. Note: created by the authors

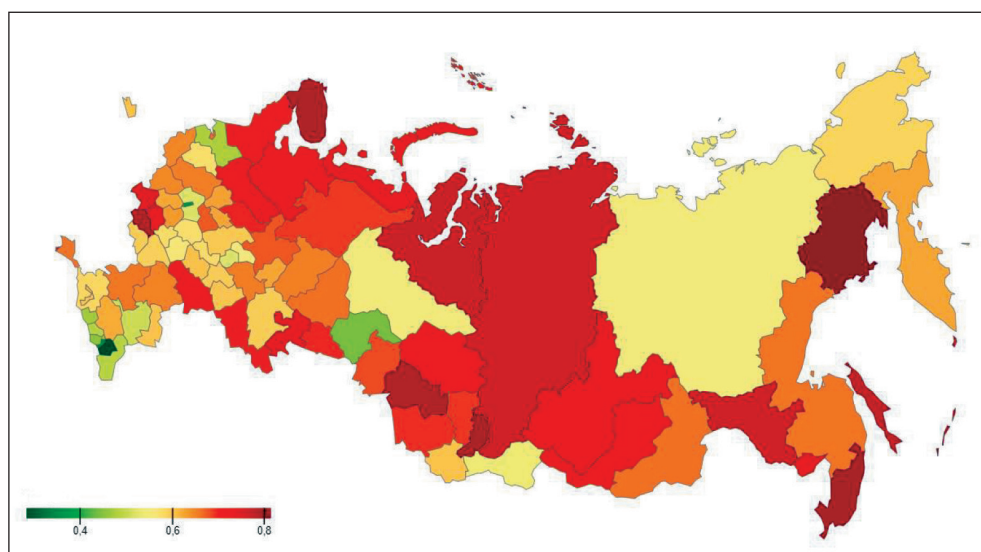


Рис. 11. Распределение потерянных лет продолжительности жизни от преждевременной смертности по причине злокачественных новообразований в 2019 г. для всего населения всех возрастных групп в Российской Федерации по субъектам [33]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 11. Distribution of years of life lost due to cancer, Russian Federation, both sexes, all ages, 2019 [33]. Note: created by the authors

от всех потерь и 10,5 % (или 0,2 года) в возрастах старше 80 лет. Именно превышение потерь от ЗНО у женщин по сравнению с мужчинами в возрастах от 25 до 49 лет в большей степени нивелировало суммарную разницу потерь между мужчинами и женщинами, несмотря на то, что потери от преждевременной смертности от новообразований у мужчин значительно выше, чем у женщин в возрастах от 55 до 74 лет (рис. 10).

При анализе распределения потерянных лет от ЗНО по субъектам РФ предсказуемо определяются различия в масштабах потерь от преждевременной смертности от новообразований, а также состав возрастных групп, для которых требуется разработка мер, направленных на эффективное снижение смертности и увеличение продолжительности жизни в целом в связи с наличием значительной региональной дифференциации смертности (рис. 11). Так, наибольшие потери были выявлены в Магаданской области (0,816), Приморском крае (0,798) и Республике Хакасия (0,796). Наименьшее количество потерянных лет в связи с преждевременной смертностью от ЗНО выявлено в Чеченской Республике (0,284), Ингушетии (0,369) и Москве (0,381).

Обсуждение

В настоящее время ЗНО входят в 10 наиболее важных факторов увеличения глобального бремени заболеваний, т. е. являются причиной наибольшего увеличения числа потерянных лет жизни, в том числе с поправкой на инвалидность, в период с 1990 по 2019 г. [9]. При этом известно, что до половины всех случаев онкологических заболеваний предотвратимы [27, 28]. Колоссальная «финансовая токсичность» лечения онкологических заболеваний также несет бремя на системы здравоохранения во всем мире [29–31]. Потерянные годы являются индикатором результатов проведения противораковых мероприятий, поэтому анализ данного показателя позволяет определить направ-

ления, требующие принятия соответствующих превентивных мер и, при необходимости, коррекции решений, принятых в области здравоохранения пациентов с ЗНО. Для оценки роли бремени заболеваний и показателя ПГЖ, в том числе ЗНО, ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России разработана система мониторинга и анализа показателя «Потерянные годы жизни». Ресурс позволяет в интерактивном режиме проводить анализ и сравнение потерянных лет в разрезе страны и субъектов, половозрастных групп и нозологий [33].

В структуре смертности населения России ЗНО на протяжении длительного времени занимают 3-е место (в 2021 г. – 11,4 %) [32]. При этом в структуре бремени заболеваний и потерянных лет жизни ЗНО в Российской Федерации в 2020–2021 гг. выходят на 2-е место [33]. Анализируя данные о числе потерянных лет жизни, можно заключить, что пик потерь приходится на возрастные интервалы с 65 до 79 лет. При этом важно исследование показателя у мужчин и женщин отдельно, так как имеются значительные различия в распределении числа потерянных лет.

Важно отметить, что превышение потерь от новообразований у женщин над потерями мужчин в России приходится на активный репродуктивный возраст от 25 до 44 лет. Одним из направлений профилактики преждевременной смертности в данном возрасте является профилактика развития рака шейки матки, а именно распространенности инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ). Учитывая, что рак шейки матки у женщин в России занимает лидирующие позиции, крайне важна и активно лоббируется специалистами необходимость регулярного скрининга для выявления инфицированности ВПЧ, внедрения программы вакцинации против ВПЧ, что значительно влияет на снижение смертности от рака шейки матки [3].

Потери мужчин от преждевременной смертности с возрастом увеличиваются более интенсивно,

чем у женщин, и достигают максимальных значений в группе 70–74 года. Более высокая смертность мужчин в целом по сравнению с женщинами обусловлена аналогичными факторами: низкой приверженностью лечению и диагностическим мероприятиям, профилактическим осмотрам и диспансеризации. Для выявления новообразований на более ранних стадиях это наиболее важно по причине частого отсутствия симптомов заболевания. В старших возрастных группах разница потерь между мужчинами и женщинами стремительно сокращается с увеличением возраста, что обусловлено отрицательной селекцией, вызванной относительно молодым возрастом преждевременной смерти от новообразований. Поэтому после пика наибольших потерь последующее снижение показателя у мужчин происходит большими темпами по сравнению с женщинами.

Следует отметить, что количество лет жизни, потерянных вследствие ЗНО в Российской Федерации, начиная с 2015 по 2022 г. имело тенденцию к снижению вплоть до 2019 г., достигнув отметки в 0,658 года. Однако начиная с 2020 г. отмечается увеличение потерянных лет от ЗНО в России до 0,918 года [33]. Увеличение потерянных лет в этот период может отражать влияние различных факторов, наибольшее из которых, вероятно, связано с последствиями пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) и трудностями реализации противоопухолевых программ.

Увеличение бремени ЗНО из-за демографических и эпидемиологических изменений имеет важные последствия для политики в области здравоохранения. Впоследствии бремя выражается в таких характеристиках, как трудность в обеспечении доступа к медицинской помощи, увеличение расходов на здравоохранение как в текущее время, так и в долгосрочной перспективе. Однако мировая практика показывает, что и без влияния чрезвычайных ситуаций потенциал профилактических мероприятий для предотвращения ЗНО, включая вакцинацию и программы по прекращению курения, не реализован в достаточной степени [10, 34]. Для Российской Федерации вопрос реализации потенциала в полной мере столь же актуален и наиболее отражен в вопросах обсуждения профилактики рака шейки матки и рака легких [3].

Ограничения

В заключение следует отметить, что исследование имеет определенные ограничения. Одной из сложных задач в области изучения бремени заболеваний являются точность представленных данных о причинах смерти и возможность наличия систематических ошибок в базах данных, в том числе канцер-регистрах. Авторы исследований Института показателей и оценки здоровья также

обращают внимание на то, что при интерпретации представленных данных необходимо учитывать неоднородность сбора и методологии анализа данных по разным странам [10, 11]. Также необходимо обратить внимание на то, что нет достаточного количества исследований по теме влияния бремени онкологических заболеваний и показателя ПГЖ в России [35]. Несомненно, требуются дополнительные исследования для более полного понимания ключевых принципов динамики бремени ЗНО в России в русскоязычном сегменте научных исследований.

В данном исследовании также не проводилась оценка показателя YLD. Показатель YLL рассчитывается на основании фактических данных о смертности, что позволяет объективно оценивать число потерянных лет в результате наступления преждевременной смерти. В свою очередь, показатель YLD оценивается по данным об инвалидности, на что влияют различные критерии и методики оценки в зависимости от страны, а также на основе субъективных данных о самоопределении уровня своего здоровья респондентами в ходе опросов [36]. Эти ограничения затрудняют объективное сравнение показателя DALY в разных странах.

Заключение

Исследование бремени ЗНО и потерянных лет жизни является полезным инструментом для понимания дальнейших стратегий в реализации программ борьбы с онкологическими заболеваниями, позволяя определять целевые группы для конкретных действий путем введения наилучших практик в профилактике и лечении пациентов с ЗНО. Полученные данные подчеркивают необходимость введения профилактических стратегий для снижения потерянных лет в более молодом возрасте, особенно у женщин, а также для предотвращения факторов риска заболеваний в пожилом возрасте. Несомненно, существует неоднородность в воздействии факторов риска, экономических условий, образа жизни и доступа к скринингу и профилактике ЗНО по всему миру. Однако также необходимо ориентироваться на результаты и достижения в уменьшении потерянных лет, в том числе в молодом возрасте, в различных странах, учитывая международный опыт в охране здоровья онкологических пациентов. Решающее значение в странах с низкими потерями лет в молодых возрастных группах, очевидно, имеют внедрение доступных и экономически эффективных принципов профилактики, направленных на снижение воздействия основных причин и факторов риска ЗНО, а также расширение доступа для населения к обучению способам профилактики, программам скрининга и основным медицинским услугам.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.* Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
3. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(5): 78–91. [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. *Problems in Oncology.* 2018; 64(5): 78–91. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-5-78-91.
4. Eloranta S., Smedby K.E., Dickman P.W., Andersson T.M. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals – a tutorial of real-world data analysis. *J Intern Med* 2021; 289(1): 12–28. doi: 10.1111/joim.13139.
5. Shulman L.N., Palis B.E., McCabe R., Mallin K., Loomis A., Winchester D., McKellar D. Survival As a Quality Metric of Cancer Care: Use of the National Cancer Data Base to Assess Hospital Performance. *J Oncol Pract* 2018; 14: 59–72. doi: 10.1200/JOP.2016.020446.
6. Mariotto A.B., Noone A.M., Howlander N., Cho H., Keel G.E., Garshell J., Woloshin S., Schwartz L.M. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; (49): 145–86. doi: 10.1093/jncimonographs/igu024.
7. Hessel F. Burden of Disease Burden of disease(s). In: Kirch W, editor. *Encycl. Public Heal.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2008, p. 94–6. doi: 10.1007/978-1-4020-5614-7_297.
8. *Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy.* Seattle, WA: IHME, 2013.
9. Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396:1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
10. *Global Burden of Disease Cancer Collaboration.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(12): 1749–68. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
11. *Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration.* Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022; 8(3): 420–44. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.
12. Rai M., Goyal R. Chapter 33 – Pharmacoeconomics in Healthcare. *Pharm. Med. Transl. Clin. Res.*, Boston: Academic Press. 2018; p. 465–72. doi: 10.1016/B978-0-12-802103-3.00034-1.
13. Stevens G.A., Alkema L., Black R.E., Boerma J.T., Collins G.S., Ezzi M., Grove J.T., Hogan D.R., Hogan M.C., Horton R., Lawn J.E., Marušić Ana, Mathers C.D., Murray C.J.L., Rudan I., Salomon J.A., Simpson P.J., Vos T., Welch V. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 19–23. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30388-9.
14. *The institute for health metrics and evaluation* [Internet]. [cited 2023 Mar 3]. URL: <https://www.healthdata.org/>.
15. Tai S.Y., Cheon S., Yamaoka Y., Chien Y.W., Lu T.H. Changes in the rankings of leading causes of death in Japan, Korea, and Taiwan from 1998 to 2018: a comparison of three ranking lists. *BMC Public Health* 2022; 22: 926. doi: 10.1186/s12889-022-13278-7.
16. Defossez G., Uhry Z., Delafosse P., Dantony E., d'Almeida T., Plouvier S., Bossard N., Bouvier A.M., Molinié F., Woronoff A.S., Colonna M., Grosclaude P., Remontet L., Monnereau A., the French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer* 2021; 21: 726. doi: 10.1186/s12885-021-08261-1.
17. Quante A.S., Ming C., Rottmann M., Engel J., Boeck S., Heine-mann V., Westphalen C.B., Strauch K. Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2649–56. doi: 10.1002/cam4.767.
18. Sadovnikova N., Lebedinskaya O., Bezrukov A., Davletshina L. Cross-country comparisons and differentiation of countries by key indicators of the socio-demographic situation. *Academy of Strategic Management Journal.* 2021; 20(6): 1–11.
19. *WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019* [Internet]. Department of Data and Analytics Division of Data, Analytics and Delivery for Impact WHO, Geneva, 2020 [cited 2023 Mar 3]. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gh2019_daly-methods.pdf.
20. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Zhang Z., Oeppen J., Vaupel J.W. Losses of expected lifetime in the United States and other developed countries: methods and empirical analyses. *Demography* 2011; 48: 211–39. doi: 10.1007/s13524-011-0015-6.
21. Кусакина В.О., Омельяновский В.В., Пустовалов Д.Н. Подход к оценке потерянных лет ожидаемой продолжительности жизни для реализации программ развития здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2021; (4): 28–35. [Kusakina V.O., Omelyanovskiy V.V., Pustovalov D.N. Assessing the years of life lost for implementation of health development programs. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2021; (4): 28–35. (in Russian)]. doi: 10.17116/medtech20214304128.
22. *Федеральная служба государственной статистики (Росстат)* [Internet]. [cited 2023 Mar 3]. [Federal State Statistics Service (Rosstat). (in Russian)]. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/43219>.
23. *Российская база данных по рождаемости и смертности* [Internet]. Центр демографических исследований Российской экономической школы. [cited 2023 Mar 3]. [Russian database on fertility and mortality. Center demographic research of the Russian economic school. (in Russian)]. URL: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data.
24. 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.
25. Mattiuzzi C., Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 2019; 9(4): 217–22. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
26. Bray F., Jemal A., Grey N., Ferlay J., Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13(8): 790–801. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70211-5.
27. Vineis P., Wild C.P. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet (London, England)* 2014; 383: 549–57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2.
28. *World Health Organization* [Internet]. Global Action Plan: For the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. (2013–2020). [cited 2023 Mar 3]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf.
29. Abrams H.R., Durbin S., Huang C.X., Johnson S.F., Nayak R.K., Zahner G.J., Peppercorn J. Financial toxicity in cancer care: origins, impact, and solutions. *Transl Behav Med* 2021; 11(11): 2043–54. doi: 10.1093/tbm/ibab091.
30. Hofmarcher T., Lindgren P., Wilking N., Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer* 2020; 129: 41–9. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.011.
31. *American Cancer Society Cancer Action Network* [Internet]. The Costs of Cancer. 2020 [cited 2023 Mar 3]. URL: [https://www.fightcancer.org/sites/default/files/National %20Documents/Costs-of-Cancer-2020-10222020.pdf](https://www.fightcancer.org/sites/default/files/National%20Documents/Costs-of-Cancer-2020-10222020.pdf).
32. *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)].
33. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России [Internet]. [cited 2023 Mar 3]. [Centre for Expertise and Quality Control of Medical Care]. URL: <http://ly.corp.rosmedex.ru/>.
34. Nagai H., Kim Y.H. Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. *J Thorac Dis* 2017; 9(3): 448–51. doi: 10.21037/jtd.2017.02.75.
35. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Сиротина А.С., Пикалова Л.В., Фокин В.А., Кононова Г.А. Оценка потерянных лет жизни (DALY) и экономический ущерб от преждевременной смерти по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников населения Томской области. *Современная онкология.* 2022; 24(4): 494–8. [Zhuikova L.D., Ananina O.A., Sirotnina A.S., Pikalova L.V., Fokin V.A., Kononova G.A. Disability-Adjusted Life Year (DALY) assessment and economic damage from premature death of cervical uterine and ovarian cancers in the Tomsk Region. *Modern Oncology.* 2022; 24(4): 494–8. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.4.201709.
36. Gourbin C., Wunsch G. Health, Illness, and Death. *Demography: Analysis and Synthesis.* Burlington: Academic Press. 2006; 2: 5–12.

Поступила/Received 25.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.10.2023

Принята к публикации/Accepted 20.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хайлова Жанна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); руководитель Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3258-0954.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, 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.

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; руководитель Центра финансов здравоохранения, ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; главный научный сотрудник отдела экономических исследований в здравоохранении, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1581-0703.

Пустовалов Денис Николаевич, главный специалист, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2198-3029.

Агафонова Юлия Андреевна, главный специалист, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; аспирант, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9465-0017.

Кусакина Вера Олеговна, главный специалист, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5882-1667.

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.

Шегай Петр Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-9755-1164.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хайлова Жанна Владимировна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Омельяновский Виталий Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пустовалов Денис Николаевич: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, аналитика, написание статьи.

Агафонова Юлия Андреевна: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, аналитика, написание статьи.

Кусакина Вера Олеговна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, рецензирование.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, рецензирование.

Шегай Петр Викторович: анализ научной работы, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО Каприн А.Д., является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna V. Khailova, MD, PhD, Deputy Director for organizational and methodological work, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Head of the Center for Coordinating the Activities of Regional Institutions in the Field of Oncology and Radiology, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3258-0954.

Andrej D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, 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.

Vitaliy V. Omelyanovskiy, MD, DSc, Professor, Director General, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russia; Chief of Chair of Healthcare Organization and Public Health with a Course in Health Technology Assessment, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; Head of Center for Healthcare Finance, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russia; Chief Researcher of the Department of Economic Research in Healthcare, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1581-0703.

Denis N. Pustovalov, Chief Expert, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russia; Researcher, The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2198-3029.

Yuliya A. Agafonova, MD, Chief Expert, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russia; Postgraduate student, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9465-0017.

Vera O. Kusakina, Chief Expert, Centre for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5882-1667.

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.

Petr V. Shegai, MD, PhD, Deputy General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9755-1164.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna V. Khailova: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Andrej D. Kaprin: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vitaliy V. Omelyanovskiy: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Denis N. Pustovalov: data collection, statistical data analysis, writing of the manuscript.

Yuliya A. Agafonova: data collection, statistical data analysis, writing of the manuscript.

Vera O. Kusakina: analysis of scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content, scientific management.

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

Petr V. Shegai: analysis of scientific work, scientific management.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

One of the authors is Prof. A.D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Education is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: Богданов Д.В., Березин А.В., Потехина Е.Ф., Мордовский Э.А., Вальков М.Ю. Выживаемость больных раком ободочной кишки после радикальных операций, выполненных в медицинских организациях Архангельской области: популяционный анализ по данным регистра рака. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 28–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37

For citation: Bogdanov D.V., Berezin A.V., Potekhina E.F., Mordovsky E.A., Valkov M.Yu. Colon cancer survival after radical surgery performed in hospitals of the Arkhangelsk region: a population-based analysis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 28–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ, ВЫПОЛНЕННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РАКА

Д.В. Богданов^{1,2}, А.В. Березин^{1,2}, Е.Ф. Потехина¹, Э.А. Мордовский², М.Ю. Вальков^{1,2}

ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Россия, 163045,

г. Архангельск, пр. Обводный, 145, корп. 1¹

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,

Россия, 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51²

Аннотация

Актуальность. Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных раком ободочной кишки (РОК). Выполнение радикальных хирургических операций в неспециализированных государственных медицинских организациях (ГМО) может оказывать неблагоприятное влияние на исход. **Цель исследования** – по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) оценить выживаемость больных РОК после радикального хирургического лечения в ГМО Архангельской области в 2010–21 гг. **Материал и методы.** Из базы данных АОКР извлечены записи о 2142 случаях радикального хирургического лечения РОК. Одно- и пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) пациентов оценена по таблицам дожития; кумулятивная функция выживаемости (КФВ) рассчитана методом Каплана–Мейера. В серии процедур одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса рассчитаны значения коэффициента относительного риска (ОР) смерти пациентов от РОК, оперированных в ГМО региона, в зависимости от величин факторов прогноза (пол, возраст на момент постановки диагноза, топография, морфология, стадия). **Результаты.** Менее половины (42,8 %) пациентов получили хирургическое лечение РОК в Архангельском клиническом онкологическом диспансере (АКОД) – профильной медицинской организации. Одно- и 5-летняя ОСВ всех пациентов составила 86,5 % (95 % ДИ: 84,9–87,9 %) и 65,1 % (95 % ДИ: 62,7–67,4 %) соответственно. Уровень пятилетней ОСВ пациентов, оперированных в АКОД, составил 76,0 % (95 % ДИ: 72,5–79,0 %), а оперированных в иных медицинских организациях варьировал в диапазоне 49,3–73,8 % и был значительно ниже, чем в АКОД ($p < 0,0001$). В многофакторной модели риск смерти зависел от ГМО, где было выполнено хирургическое вмешательство, и стадии заболевания; не зависело от пола больных, морфологии и топографии новообразования. **Заключение.** Результаты исследования определяют необходимость поиска специфических причин относительно низкой ОСВ пациентов после хирургического лечения РОК, выполненного в непрофильных ГМО.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, колоректальная хирургия, анализ выживаемости, кумулятивная выживаемость, медицинские организации, таблицы дожития, анализ Каплана–Мейера, модель пропорциональных рисков Кокса.

COLON CANCER SURVIVAL AFTER RADICAL SURGERY PERFORMED IN HOSPITALS OF THE ARKHANGELSK REGION: A POPULATION-BASED ANALYSIS

D.V. Bogdanov^{1,2}, A.V. Berezin^{1,2}, E.F. Potekhina¹, E.A. Mordovsky²,
M.Yu. Valkov^{1,2}

Arkhangelsk Clinical Cancer Center, 145/1, Obvodniy Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia¹
Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
51, Troizky Ave., Arkhangelsk, 163061, Russia²

Abstract

Background. Surgery is the main method of treatment of colon cancer (CC). Radical surgery performed in non-specialized hospitals can lead to the adverse outcomes. The aim of this study was to assess CC survival after radical surgery performed in state hospitals of the Arkhangelsk region (North-West Russia) in 2010–21. **Material and Methods.** Data on all the 2142 cases of radical surgery of CC were obtained from the Arkhangelsk regional cancer registry (ARCR). One- and five-year cancer-specific survival rates were estimated by the survival tables; cumulative survival function was calculated by the Kaplan–Meier method. Univariate and multiple Cox regression analysis was carried out to identify independent predictors associated with CC death risk after radical surgery in state hospitals (incl. sex, age at the time of diagnosis, topography, morphology and stage of CC). **Results.** Less than half (42.8 %) of patients underwent surgery at the Arkhangelsk Clinical Cancer Center (ACCC), a single specialized hospital. One- and five-year survival rates of all patients were 86.5 % (95 % CI: 84.9–87.9 %) and 65.1 % (95 % CI: 62.7–67.4 %), respectively. The 5-year survival rate of patients who underwent surgery in the ACCC was significantly higher than that in patients who underwent surgery in other state non-specialized hospitals (76.0 % (95 % CI: 72.5–79.0 % versus 49.3–73.8 %, $p < 0.0001$). The relative risk of death of CC patients depended on the state hospital where radical surgery was performed and the stage of CC; it did not depend on patients' sex, morphology and topography of CC. **Conclusion.** Our results demonstrate the need to search for specific reasons for the relatively low survival in patients after radical surgery performed in non-specialized hospitals.

Key words: colon cancer, colorectal surgery, survival analysis, cumulative survival rate, hospitals, life tables, kaplan-meier analysis, cox proportional hazards model.

Введение

По данным Международного агентства по исследованию рака, ежегодно в мире регистрируется 1,2 млн новых случаев и около 600 тыс. смертей от рака ободочной кишки (РОК) (5-е место в общей структуре) [1]. В России РОК занимает 4-е место в нозологической структуре причин онкологической заболеваемости (7,1 %) и 3-е место – в онкологической смертности населения (8,3 %) [2]. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России хирургическое вмешательство рассматривается как основной метод радикального лечения пациентов с РОК и ректосигмоидного отдела толстой кишки [3]. При III стадии РОК и при наличии неблагоприятных морфологических признаков дополнительно рекомендуется адъювантная химиотерапия; химиотерапия является ведущим методом лечения РОК IV стадии [3, 4].

Тактику лечения РОК, согласно Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению (Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н) [5], определяет консилиум врачей медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарствен-

ной терапии, радиотерапии, включающий врачей-онкологов, врача-радиотерапевта. Соответственно, оказание самой медицинской помощи предпочтительно в такой медицинской организации, которая в условиях субъекта Федерации представлена онкологическим диспансером (приложение № 8 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях) или специализированной онкологической больницей.

При резектабельном локализованном и местнораспространенном РОК I–III стадий (T1sm2–T4N0–2M0) рекомендуется, при отсутствии абсолютных противопоказаний, на I-м этапе проводить хирургическое лечение; объем операции определяется локализацией и местным распространением опухоли. При невозможности проведения хирургического лечения в объеме R0–1 операции возможны только при высоком риске развития кишечной непроходимости и ограничиваются формированием обходных анастомозов/колостомы/илеостомы [3]. Практика показывает, что хирурги неспециализированных клиник могут проводить хирургическое лечение РОК по экстренным показаниям. При этом, согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР) [6], объем экстренного оперативного

вмешательства при колоректальном раке (КРР) не должен отличаться от планового.

В то же время проведение радикальных хирургических операций в неспециализированных клиниках может быть сопряжено с рядом факторов, способных оказать неблагоприятное влияние на исход. Основным из них является недостаточный опыт для проведения подобных операций, что приводит к неполному удалению лимфоколлектора, резекциям R+, интра- и послеоперационным осложнениям [7]. В ряде исследований показано, что уровень медицинской организации – (I–II–III в трехуровневой системе)/количество проведенных операций в год – может существенно влиять на прогноз [8, 9]. Другими возможными факторами, потенциально связанными с неблагоприятным исходом, могут быть сложности со своевременным назначением адъювантной химиотерапии, реабилитации [4].

Популяционный регистр рака – система электронных записей обо всех случаях злокачественных новообразований (ЗНО) на определенной территории, прослеживающая их от момента установления до смерти [10]. Анализ выживаемости на основе данных популяционного регистра рака позволяет оценить качество организации медицинской помощи онкологическим больным на уровне всей популяции. Выживаемость больных РОК в России на популяционном уровне ранее была изучена недостаточно.

Цель исследования – по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) оценить выживаемость больных РОК после радикального хирургического лечения, выполненного в медицинских организациях Архангельской области.

Материал и методы

Выполнено сплошное ретроспективное аналитическое регистровое исследование. Из базы данных АОКР извлечены деперсонифицированные записи обо всех случаях радикального хирургического лечения РОК, выполненных в Архангельской области в 2010–21 гг. (в том числе в объеме гемиколэктомии, резекции ободочной кишки открытым либо лапароскопическим доступом). Случаи, для которых в АОКР не был указан код хирургического вмешательства либо кодированные как паллиативные хирургические вмешательства (в том числе «другая операция на толстом кишечнике»), были исключены из анализа. Итоговая база данных включала количественные (в том числе (а) количество лет, прошедших с даты выполнения хирургической операции до даты смерти или последнего контакта с пациентом), порядковые (в том числе (а) возрастная группа, к которой принадлежал пациент на момент выполнения хирургической операции, (б) стадия новообразования) и категориальные переменные (в том числе (а) пол пациента, (б) топография новообразования, (в) морфологический тип

новообразования, (г) тип хирургической операции, (д) медицинская организация, где была выполнена хирургическая операция).

Статистическая обработка первичных данных выполнена в два этапа. На первом этапе дана характеристика групп пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу РОК в медицинских организациях Архангельской области. Для анализа использовались категориальные и количественные переменные. Категориальные переменные были представлены в виде процентных долей. Для определения наличия взаимосвязи между ними использовался тест χ^2 (критерий согласия) Пирсона (с поправкой Йейтса). Количественные переменные были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me (Q1; Q3)).

На втором этапе с помощью таблиц дожития дана оценка одно- и пятилетней опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) пациентов, промежутка времени между датой хирургической операции и смертью от РОК либо от осложнений, связанных с его лечением. Живых пациентов цензурировали по дате последней проверки, бывших из-под наблюдения – по дате последнего посещения медицинской организации. Методом Каплана–Мейера рассчитана кумулятивная функция выживаемости (КФВ) пациентов с РОК за весь период наблюдения, построены ее графики. В серии процедур одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса рассчитаны значения коэффициента относительного риска (ОР) смерти пациентов от РОК, оперированных в различных клиниках, в зависимости от величин некоторых факторов прогноза, доступных в базе данных АОКР. Введение в многофакторную модель переменных осуществляли методом обратного устранения. Достоверными считались различия при вероятности ошибки 1 типа менее 5 % ($p < 0,05$). Обработка статистических данных произведена с помощью пакетов прикладных программ STATA ver. 12.

Результаты

Всего из базы данных АОКР отобрано 2142 записи о пациентах, которые получили радикальное хирургическое лечение РОК в 2010–21 гг. В Архангельской области его оказывают преимущественно в Архангельском клиническом онкологическом диспансере (АКОД), а также в трех крупных государственных многопрофильных медицинских организациях 3-го уровня, которые расположены в областном центре г. Архангельске (табл. 1).

В 2016–21 гг. общее количество случаев хирургического лечения РОК в регионе выросло на 39,4 %. Вместе с тем, удельный вес пациентов, которые получили лечение в профильной медицинской организации (АКОД), практически не изменился и не превышал 43 %. Каждый четвертый-пятый пациент с РОК получил лечение в хирургических

Таблица 1/Table 1

Динамика количества хирургических операций пациентам по поводу РОК в медицинских организациях Архангельской области в 2010–21 гг.

Variations of the number of Colon Cancer surgeries performed in hospitals of the Arkhangelsk region in 2010–21

Медицинская организация/ Medical institution	2010–15 гг.	2016–21 гг.	Темп прироста (убыли)/ Change rate
АКОД/АССС	361 (40,4 %)	534 (42,8 %)	47,9 %
ГМО 1 (г. Архангельск)/ Hospital 1 (Arkhangelsk)	200 (22,4 %)	181 (14,5 %)	- 9,5 %
ГМО 2 (г. Архангельск)/ Hospital 2 (Arkhangelsk)	37 (4,1 %)	95 (7,6 %)	156,8 %
ГМО 3 (г. Архангельск)/ Hospital 3 (Arkhangelsk)	54 (6,0 %)	154 (12,3 %)	185,2 %
ГМО АО/ Hospitals of Arkhangelsk region	242 (27,5 %)	284 (22,8 %)	17,4 %
Всего/Total	894 (100,0 %)	1248 (100,0 %)	39,4 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Характеристика групп пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу РОК в медицинских организациях Архангельской области в 2010–21 гг.

Characteristics of groups of patients who underwent colon cancer surgery in hospitals of the Arkhangelsk region in 2010–21

Фактор/Factor	АКОД/АССС	ГМО 1/Hospital 1	ГМО 2/Hospital 2	ГМО 3/Hospital 3	ГМО АО/Hospitals AR
Пол/Sex					
Муж/Males	330 (36,9 % %)	160 (42,0 % %)	62 (47,0 % %)	90 (43,3 % %)	221 (40,1 %)
Жен/Females	565 (63,1 % %)	221 (58,0 %)	70 (53,0 %)	118 (56,7 %)	315 (59,9 %)
p (критерий согласия Пирсона)=0,097/Pearson p=0,097					
Возраст на момент постановки диагноза РОК/Age at diagnosis					
Me (Q1; Q3)	66,9 (60,0; 73,4)	69,8 (61,3; 77,9)	66,0 (57,5; 73,0)	68,8 (60,7; 75,9)	68,3 (58,6; 76,6)
До 39 лет/ Under 39 years	17 (1,9 %)	11 (2,9 %)	6 (4,5 %)	4 (1,9 %)	16 (3,0 %)
40–59 лет/years	206 (23,0 %)	70 (18,4 %)	34 (25,8 %)	43 (20,7 %)	137 (26,0 %)
60–79 лет/years	622 (69,5 %)	233 (61,1 %)	86 (65,2 %)	137 (65,9 %)	295 (56,2 %)
80 лет +/years	50 (5,6 %)	67 (17,6 %)	6 (4,5 %)	24 (11,5 %)	78 (14,8 %)
p (критерий согласия Пирсона)<0,001/Pearson p<0,001					
Место проживания/Place of residence					
Городские поселения/Urban	683 (76,3 %)	371 (97,4 %)	40 (30,3 %)	193 (92,8 %)	365 (69,4 %)
Сельские поселения/Rural	212 (23,7 %)	10 (2,6 %)	92 (69,7 %)	15 (7,2 %)	161 (30,6 %)
p (критерий согласия Пирсона)<0,001/Pearson p<0,001					
Стадия/Stage					
I	156 (17,4 %)	43 (11,3 %)	13 (9,8 %)	41 (19,7 %)	45 (8,6 %)
II	416 (46,6 %)	185 (48,6 %)	76 (57,6 %)	85 (40,9 %)	278 (52,9 %)
III	241 (26,9 %)	80 (21,0 %)	28 (21,2 %)	60 (28,8 %)	128 (24,3 %)
IV	78 (8,7 %)	70 (18,4 %)	14 (10,6 %)	22 (10,6 %)	66 (12,5 %)
Нет данных/ No data	4 (0,4 %)	3 (0,7 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	9 (1,7 %)
p (критерий согласия Пирсона)<0,001/Pearson p<0,001					

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

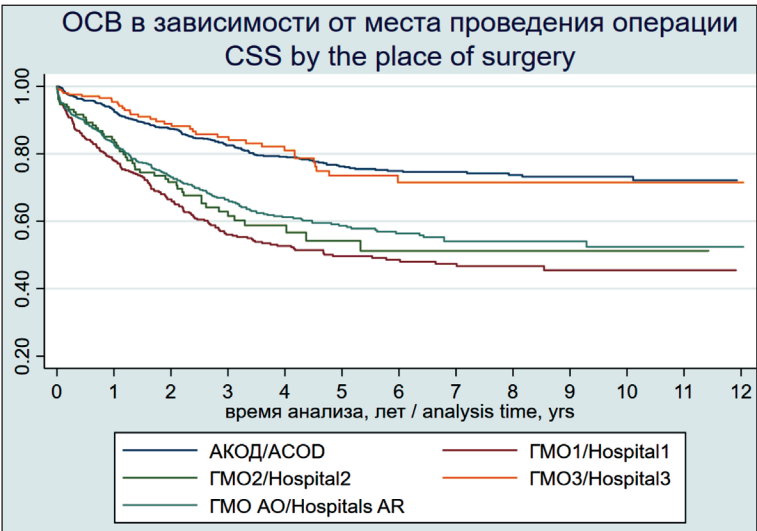


Рис. 1. Кривые кумулятивной функции опухоле-специфической выживаемости пациентов с РОК после радикального хирургического лечения, выполненного в медицинских организациях Архангельской области в 2010–21 гг. (ОСВ – опухолеспецифическая выживаемость; АКОД – Архангельский клинический онкологический диспансер; ГМО 1, ГМО 2, ГМО 3 – государственные медицинские организации г. Архангельска; ГМО АО – прочие государственные медицинские организации Архангельской области). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Cumulative function curves of cancer-specific survival rate for groups of patients with colon cancer after radical surgery performed in state hospitals of the Arkhangelsk region in 2010–2021 (CSS – cancer-specific survival; АССС – Arkhangelsk Clinical Cancer Center; Hospital 1, Hospital 2, Hospital 3 – state hospitals of Arkhangelsk city; Hospital AR – other state hospitals of the Arkhangelsk region). Note: created by the authors

отделениях иных ГМО области (ГМО АО), в том числе 2-го уровня. Характеристика групп пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу РОК в медицинских организациях Архангельской области в 2010–21 гг., представлена в табл. 2. Из представленных результатов следует, что имеющиеся значимые отличия в распределении групп пациентов, получавших хирургическое лечение в медицинских организациях региона, в зависимости от возраста (на момент постановки диагноза), места проживания и стадии заболевания. Указанные факторы могут обуславливать отличия в уровне выживаемости пациентов.

К моменту проведения исследования (01.07.23) в группе пациентов зарегистрировано 890 случаев смерти, в том числе 629 случаев – от РОК и осложнений, связанных с лечением. Одно- и пятилетняя ОСВ во всей группе составила 86,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 84,9–87,9 %) и 65,1 % (95 % ДИ: 62,7–67,4 %) соответственно. На рис. 1 представлены кривые функции выживаемости в зависимости от места проведения радикального хирургического лечения (без учета влияния факторов).

Показатели 5-летней ОСВ в АКОД и ГМО 3 составили 76,0 % (95 % ДИ: 72,5–79,0 %) и 73,8 % (95 % ДИ: 64,5–81,0 %) соответственно. После радикальных хирургических операций в ГМО 1, ГМО 2 и ГМО АО 5-летняя выживаемость составила 49,3 % (95 % ДИ: 43,6–54,7 %), 52,9 % (95 % ДИ: 41,2–63,3 %) и 58,6 % (95 % ДИ: 53,6–63,2 %) соответственно, что значимо ниже, чем в АКОД и ГМО3, на уровне $p < 0,0001$.

Результаты серии процедур однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса позволили рассчитать значения коэффициента относительного риска смерти пациентов от РОК после хирургического вмешательства с поправкой на значения ряда переменных (табл. 3). Из полученных результатов следует, что ОСВ пациентов определена преимущественно медицинской организацией, где была выполнена радикальная хирургическая операция по поводу РОК, а также стадией заболевания. Пол, место проживания пациентов, морфология и топография не определяют ОСВ в выбранной когорте.

Таблица 3/Table 3

Результаты однофакторного и многофакторного анализа ОСВ с последовательным вводом переменных в группе пациентов с РОК после радикального хирургического лечения в ГМО Архангельской области в 2010–21 гг.

Results of univariate and multivariate Cox regression analysis of cancer-specific survival among colon cancer patients after radical surgery in hospitals of the Arkhangelsk region in 2010–221

Переменная/ Variable	Категории/ Categories	Однофакторный анализ/ Univariate analysis*			Многофакторный анализ/ Multivariate analysis**		
		ОР	95 % ДИ ОР	p	ОР	95 % ДИ ОР	p
Медицинская организация (vs АКОД)/ Hospitals (vs АССС)	ГМО 1/Hospital 1	2,693	2,185–3,319	<0,001	2,208	1,771–2,754	<0,001
	ГМО 2/Hospital 2	2,261	1,638–3,121	<0,001	2,225	1,575–3,145	<0,001
	ГМО 3/Hospital 3	0,953	0,663–1,370	0,768	0,919	0,636–1,382	0,654
	ГМО АО/ Hospitals of Arkhangelsk region	2,061	1,680–2,530	<0,001	1,767	1,431–2,183	<0,001

Окончание таблицы 3/End of Table 3

Пол (vs женщины)/ Gender (vs females)	Мужчины/Males	1,081	0,921–1,268	0,339	1,042	0,885–1,226	0,622
Возраст на момент постановки диагноза (vs 18–39 лет)/ Age at diagnosis (vs 18–39 years)	40–59	1,551	0,816–2,950	0,181	1,328	0,695–2,537	0,390
	60–79	1,837	0,981–3,442	0,058	1,793	0,953–3,374	0,070
	80 +	3,617	1,885–6,944	<0,001	3,115	1,616–6,004	0,001
Место проживания (vs городские поселения)/ Place of residence (vs urban)	Сельские поселения/ Rural	0,984	0,815–1,189	0,872	1,005	0,810–1,247	0,963
	C18.1 аппендикс/ C18.1 appendix	1,196	0,604–2,366	0,607	1,714	0,831–3,534	0,145
	C18.2 восходящий отдел/ C18.2 ascending colon	0,979	0,741–1,142	0,878	0,947	0,716–1,253	0,702
	C18.3 печеночный изгиб/ C18.3 hepatic flexure	0,755	0,499–1,142	0,183	0,853	0,563–1,294	0,455
	C18.4 поперечный отдел/ C18.4 transverse colon	1,057	0,776–1,442	0,724	1,194	0,873–1,633	0,266
	C18.5 селезеночный изгиб/ C18.5 splenic flexure	1,052	0,721–1,535	0,792	1,100	0,750–1,612	0,626
	C18.6 нисходящий отдел/ C18.6 descending colon	1,026	0,720–1,464	0,885	0,929	0,649–1,331	0,689
	C18.7 сигмовидный отдел/ C18.7 sigmoid colon	0,921	0,727–1,167	0,497	0,972	0,766–1,233	0,815
	C18.8 2 и более отделов/ C18.8 overlapping lesion	0,694	0,283–1,705	0,426	0,760	0,308–1,872	0,550
Топография (vs C18.0 ЗНО слепой кишки)/ Topography (vs C18.0 saecum neoplasms)	C18.9 нет данных о топографии/ C18.9 colon, unspecified	2,355	1,094–5,068	0,029	2,528	1,132–5,644	0,024
	Низкодифференцированная аденокарцинома/ Poorly differentiated neoplasms***	1,173	0,868–1,585	0,298	0,880	0,642–1,206	0,426
	Прочие ЗНО/ Other neoplasms****	1,006	0,629–1,609	0,978	0,645	0,392–1,060	0,084
	Не определена/ Not specified	0,917	0,380–2,211	0,846	0,839	0,334–2,111	0,710
Морфология (vs высоко- и умеренно дифференцирован- ная аденокарцинома)/ Morphology (vs adenocarci- noma G1–2)	II	2,340	1,609–3,403	<0,001	2,035	1,397–2,963	<0,001
	III	3,853	2,630–5,646	<0,001	3,497	2,384–5,129	<0,001
	IV	12,928	8,812–18,97	<0,001	11,170	7,596–16,427	<0,001
	Нет данных/No data	3,092	1,290–7,410	0,011	2,458	1,020–5,921	0,045
Временной период (vs 2010–15)/ Time period (vs 2010–15)	2016–21	0,847	0,721–0,996	0,045	0,825	0,603–1,130	0,231

Примечания: * – в серию процедур однофакторного анализа переменные включались последовательно; ** – в серию процедур многофакторного анализа помимо основной включены переменные «Возраст» и «Стадия заболевания» методом backward: LR (представлены результаты последнего шага моделирования); *** – муцинозная карцинома, перстневидно-клеточный рак; **** – плоскоклеточный рак, карциноидная опухоль, злокачественное новообразование без дополнительных характеристик; таблица составлена авторами.

Notes: * – in a series of univariate analysis procedures, the variables were included sequentially; ** – the series of multivariate analysis procedures includes the variables “Age” and “Stage of the disease” using the backward: LR method (the results of the last modeling step are presented); *** – mucinous carcinoma, signet cell carcinoma; **** – squamous cell carcinoma, carcinoid tumor, malignant neoplasm not otherwise specified; created by the authors.

Обсуждение

В исследовании, проведенном на данных территориального регистра рака высокого качества, мы показали, что 5-летняя выживаемость больных РОК, получавших радикальное хирургическое лечение в специализированной медицинской организации 3-го уровня, была на 20–25 % выше, по

сравнению с таковой у пациентов, оперированных в неспециализированных клиниках, в том числе 3-го уровня.

Факторы, определяющие выживаемость пациентов с РОК, известны, а степень их влияния подтверждена результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований. Наиболее

очевидными являются возраст пациента на момент постановки диагноза, клинико-морфологический вариант заболевания (в том числе гистотип новообразования, его локализация, стадия), степень коморбидности [11, 12]. Полученные в исследовании результаты подтвердили это утверждение: в возрастной группе жителей Архангельской области старше 80 лет отношение рисков летального исхода (англ. hazard ratio) от РОК в 3,1 раза выше, чем у больных моложе 40 лет, с учетом стадии заболевания и других факторов (табл. 3). Каждая последующая стадия новообразования на момент постановки диагноза также была ассоциирована с более высокими относительными рисками неблагоприятного исхода.

Указанные факторы являются немодифицируемыми, и улучшение прогноза исхода РОК может быть достигнуто только за счет внедрения и усовершенствования скрининговых программ, повышения охвата ими представителей популяционных групп риска (в том числе в России – программы диспансеризации взрослого населения). Стадия является важнейшим фактором прогноза, и, поскольку первичное распределение по этому признаку было более благоприятным в АКОД и ГМО 3, на третьем этапе анализа мы провели многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков (Кокса). Это математический инструмент, позволяющий оценить отношения рисков смерти больных. После введения во множественную модель стадии и других факторов влияние их неравномерного распределения в популяциях больных было нивелировано. Однако после этого во множественной модели риск смерти от РОК у больных, прооперированных в ГМО 1, ГМО 2 и ГМО АО, оставался в 2,208, 2,225 и 1,767 раза выше, чем в АКОД.

К группе модифицируемых факторов выживаемости следует отнести выбранную тактику лечения заболевания, а также особенности организации оказания медицинской помощи пациентам с РОК. Сила влияния последних может быть сопоставима с влиянием стадии новообразования на момент постановки диагноза и возраста пациента. В выполненном нами исследовании указанная подгруппа факторов была аппроксимирована медицинской организацией, где выполнялось хирургическое вмешательство. Полученные результаты показывают, что уровень относительного риска смерти от РОК в группах пациентов, получавших лечение в двух из трех непрофильных клиниках третьего уровня, расположенных в областном центре (г. Архангельске), а также прочих стационарах региона, значительно выше, чем в АКОД, даже с учетом влияния таких факторов, как возраст пациента и стадия новообразования (табл. 3). Важность качественной организации хирургического лечения РОК подтверждается тем, что в ГМО 3, являющейся МО 3 уровня с собственной онкологической службой,

выживаемость больных оказалась сопоставимой с таковой у прооперированных в АКОД.

Наши данные не противоречат результатам ранее выполненных исследований. В исследовании С.Н. Щаевой с соавт. (2019) по результатам анализа хирургического лечения в нескольких клиниках г. Смоленска установлено, что в специализированных онкологических стационарах отдаленные результаты хирургического лечения пожилых пациентов со II–III стадией колоректального рака значимо выше, чем в общехирургических [12]. Качество вмешательства при радикальных операциях в учреждениях с небольшим объемом хирургической помощи может быть недостаточным в силу ограниченного опыта хирургов, поэтому в специализированных клиниках операции по поводу местнораспространенных случаев КРР сопровождаются более высокой 5-летней выживаемостью [13]. Более того, метаанализ показывает, что в специализированных клиниках существенно меньше 30-дневная смертность и интраоперационная летальность [8]. Существует также значимый риск отсрочивания дальнейшего противоопухолевого лечения, которое возможно лишь в специализированном лечебном учреждении. При этом большое значение имеют сроки выполнения и качество необходимых прижизненных патологоанатомических исследований в лечебных учреждениях общего профиля, а также качество преемственности между лечебными учреждениями общего профиля и специализированным учреждением. Например, при хорошей организации лечения РОК, как показано в популяционных исследованиях в Финляндии [14] и Нидерландах [15], в клиниках с малым объемом коечного фонда возможно достижение сравнимых со специализированными клиниками показателей выживаемости.

В Российской Федерации хирургическое вмешательство при РОК может быть выполнено в любой медицинской организации, имеющей для этого соответствующие условия (в том числе кадры, оборудованные операционные и проч.), а не только в региональных специализированных клиниках (онкодиспансеры, онкологические больницы и проч.). Например, в Архангельской области менее половины всех хирургических операций по поводу РОК в 2010–21 гг. были выполнены в АКОД (табл. 1). Основная причина – действующий механизм оплаты специализированной медицинской помощи, оказанной в рамках Программы государственных гарантий. На фоне дефицита финансирования любой стационар – участник Программы «заинтересован» в увеличении загрузки хирургических отделений, получении дополнительного дохода. Вместе с тем, непрофильные клиники зачастую не в состоянии организовать своевременную и должную этапность в оказании специализированной медицинской помощи соответствующим пациентам, а также в сложных случаях обеспечить

высокое качество прижизненных патологоанатомических исследований и верифицировать диагноз. Также составляющей итогового успеха в лечении является способность обеспечивать должное качество медицинской, в том числе хирургической, помощи у сложных коморбидных пациентов с новообразованиями [12]. В итоге может возникать конфликт интересов пациента и финансовых интересов медицинских организаций.

Важным достоинством нашего исследования является его популяционный характер. Включение в анализ выживаемости всей когорты радикально прооперированных больных РОК позволяет реализовать цель исследования – оценить организацию хирургического лечения РОК на эпидемиологическом уровне. Включение большого числа наблюдений обеспечивает высокую статистическую репрезентативность анализа, в том числе многофакторного.

Выполнение хирургических операций по поводу осложненного РОК в неспециализированных клиниках может сопровождаться погрешностями, способными оказать негативное влияние на прогноз. С.Н. Щаевой с соавт. (2021) установлено, что количество исследованных лимфатических узлов, наличие позитивных краев резекции или отсутствие адъювантного лечения являются важными предикторами уровня выживаемости пациентов после радикального хирургического лечения [12]. Ограничением нашего исследования является отсутствие детализированных данных о хирургических операциях по поводу РОК, а также о соматическом статусе больных и сопутствующей

патологии. В нашем дальнейшем анализе мы планируем совместить базы данных популяционного регистра с госпитальными базами данных для извлечения указанных данных и изучения их влияния на исходы.

Ограничения исследования могут быть также обусловлены свойствами выбранного метода математического моделирования – однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса; в том числе переменная «стадия новообразования» заболевания была включена в одно- и многофакторные модели, как независимая от времени.

Выводы

Одно- и пятилетняя выживаемость в группе пациентов с РОК после радикального хирургического лечения, выполненного в медицинских организациях Архангельской области в 2010–21 гг., составила 87,5 % (95 % ДИ: 86,0–88,8 %) и 65,2 % (95 % ДИ: 62,8–67,5 %) соответственно. В Архангельской области в 2010–21 гг. менее половины (42,8 %) всех хирургических операций при РОК выполнены в профильной онкологической медицинской организации (АКОД); уровень пятилетней выживаемости пациентов, получавших лечение в АКОД, составил 76,0 % (95 % ДИ: 72,5–79,0 %); в остальных общепрофильных стационарах региона он варьировал в диапазоне 49,3–73,8 %. Уровень относительного риска развития летального исхода зависит от медицинской организации, где было выполнено радикальное хирургическое лечение РОК, и влияния таких факторов, как «возраст пациента» и «стадия новообразования».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Cancer Fact Sheets 2020*. Global Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) [cited 2023 Aug 23]. URL: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. *Клинические рекомендации – Злокачественное новообразование ободочной кишки – 2022-2023-2024 (12.12.2022)* [*Clinical recommendations – Malignant neoplasm of the colon – 2022-2023-2024*. (in Russian)]. [cited 2022 Dec 12]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3/.
4. Brandi G., De Lorenzo S., Nannini M., Curti S., Ottone M., Dall'Olio F.G., Barbera M.A., Pantaleo M.A., Biasco G. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 519–33. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.519.
5. *Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях*. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н. [*On the approval of the Procedure for providing medical care to the adult population with oncological diseases*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 116n dated 02/19/2021. (in Russian)]. [cited 2022 Dec 12]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104020002>.
6. Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., Барсуков Ю.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Личинизер М.Р., Расулов А.О., Сагайдак И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки. Ассоциация онкологов России. М., 2014. [Ananyev V.S., Artamonova E.V., Achkasov S.I., Barsukov Yu.A., Gordeev S.S., Karachun A.M.,

- Lichinizer M.R., Rasulov A.O., Sagaydak I.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colon cancer. Association of Oncologists of Russia. M., 2014. (in Russian)].
7. Engdahl J., Öberg A., Bergenfeldt H., Edellhamre M., Vedin T., Bech-Larsen S., Öberg S. Effects of surgical specialization and surgeon resection volume on postoperative complications and mortality rate after emergent colon cancer resection. *BJS Open*. 2023; 7(3). doi: 10.1093/bjsopen/zrad033.
8. Huo Y.R., Phan K., Morris D.L., Liauw W. Systematic review and a meta-analysis of hospital and surgeon volume/outcome relationships in colorectal cancer surgery. *J Gastrointest Oncol*. 2017; 8(3): 534–46. doi: 10.21037/jgo.2017.01.25.
9. Bogner A., Weitz J., Piontek D. The influence of socioeconomic aspects and hospital case volume on survival in colorectal cancer in Saxony, Germany. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 228. doi: 10.1186/s12885-023-10672-1.
10. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., Валькова Л.Е., Гржибовский А.М. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; 5: 54–62. [Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P., Allemanni C., Pankratieva A.Yu.2,4, Potekhin E.F., Valkova L.E., Grijbovski A.M. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; 5: 54–62. (in Russian)]. doi: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62.
11. Jiang Y., Yuan H., Li Z., Ji X., Shen Q., Tuo J., Bi J., Li H., Xiang Y. Global pattern and trends of colorectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data. *Cancer Biol Med*. 2021; 19(2): 175–86. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0634.
12. Щаева С.Н., Эфрон А.Г., Магидов Л.А., Вольнец Л.И. Оценка общей выживаемости у больных пожилого и старческого возраста с ургентными осложнениями колоректального рака. *Колопроктология*. 2021; 20(3/77): 62–70. [Shchaeva S.N., Efron A.G., Magidov L.A., Voly-

nets L.I. Overall survival in elderly patients with acute complications of colorectal cancer. *Coloproctology*. 2021; 20(3/77): 62–70. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70.

13. *Rosander E., Holm T., Sjövall A., Hjern F., Weibull C.E., Nordenvall C.* The impact of hospital volume on survival in patients with locally advanced colonic cancer. *BJS Open*. 2022; 6(6). doi: 10.1093/bjsopen/zrac140.

14. *Sarjanaja E., Klintrup K., Ohtonen P., Kauppila J.H.* Annual hospital volume and colorectal cancer survival in a population-based na-

tionwide cohort study in Finland. *Eur J Surg Oncol*. 2022; 48(7): 1650–5. doi: 10.1016/j.ejso.2022.02.017.

15. *Bos A.C., van Erning F.N., Elferink M.A., Rutten H.J., van Oijen M.G., de Wilt J.H., Lemmens V.E.* No Difference in Overall Survival Between Hospital Volumes for Patients With Colorectal Cancer in The Netherlands. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59(10): 943–52. doi: 10.1097/DCR.0000000000000660.

Поступила/Received 04.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 09.10.2023

Принята к публикации/Accepted 18.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Дмитрий Васильевич, главный врач, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 2507-1354. Author ID (Scopus): 57964253300. ORCID: 0000-0002-4105-326X.

Березин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0009-0005-9580-2309.

Потехина Елена Федоровна, заведующая организационно-методическим отделом, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). Author ID (Scopus): 57196940441. ORCID: 0000-0001-5416-4244.

Мордовский Эдгар Артурович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 2548-5695. Researcher ID (WOS): AAF-4965-2020. Author ID (Scopus): 55530861500. ORCID: 0000-0002-2346-9763.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Богданов Дмитрий Васильевич: разработка концепции научной работы, правка черновика статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Березин Андрей Владимирович: предоставление данных для статистической обработки материала, подбор и анализ литературных источников.

Потехина Елена Федоровна: сбор данных, анализ и систематизация данных, правка черновика статьи.

Мордовский Эдгар Артурович: статистическая обработка, написание черновика рукописи.

Вальков Михаил Юрьевич: статистическая обработка, написание итогового варианта статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Bogdanov, MD, Chief Physician, Arkhangelsk Clinical Cancer Center;

Assistant at the Department of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57964253300. ORCID: 0000-0002-4105-326X.

Andrey V. Berezin, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Arkhangelsk Clinical Cancer Center; Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0009-0005-9580-2309.

Elena F. Potchina, Head of the Organizational and Methodological Department, Arkhangelsk Clinical Cancer Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196940441. ORCID: 0000-0001-5416-4244.

Edgar A. Mordovsky, MD, DSc, Head of the Department of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-4965-2020. Author ID (Scopus): 55530861500. ORCID: 0000-0002-2346-9763.

Mikhail Yu. Valkov, MD, DSc, Radiotherapist of the Radiotherapy Department, Arkhangelsk Clinical Cancer Center; Head of the

Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). E-mail: i@mvalkov.ru. Researcher ID (WOS): L-4441-2018. Author ID (Scopus): 6506508968. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Bogdanov: study conception, editing of the draft of the manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Andrey V. Berezin: data collection, analysis and interpretation.

Elena F. Potekhina: data collection; analysis and systematization; editing of the draft of the manuscript.

Edgar A. Mordovsky: statistical data analysis; drafting of the manuscript.

Mikhail Yu. Valkov: statistical data analysis, writing of the final version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48
УДК: 616.22+616.321]-006.6-072.1

Для цитирования: Тараскина И.О., Черемисина О.В., Панкова О.В., Мухамедов М.Р., Ананина О.А. Возможности аутофлуоресцентной эндоскопии в первичной диагностике предраковых изменений, рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 38–48 – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48
For citation: Taraskina I.O., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Mukhamedov M.R., Ananina O.A. Endoscopic auto-fluorescence imaging in the diagnosis of premalignant lesions and laryngeal/hypopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 38–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-38-48

ВОЗМОЖНОСТИ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЭНДСКОПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

И.О. Тараскина¹, О.В. Черемисина², О.В. Панкова², М.Р. Мухамедов²,
О.А. Ананина²

Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Россия, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 25¹
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Цель исследования – оценка диагностической эффективности AFI-эндоскопии у больных с предопухолевыми заболеваниями и первичным раком гортани и гортаноглотки. **Материал и методы.** Представлены результаты оценки диагностической эффективности использования уточняющей эндоскопической методики – аутофлуоресценции (AFI) у 101 пациента с патологией гортани и гортаноглотки: I группа – 53 больных с хроническими гиперпластическими заболеваниями, II группа – 48 больных раком гортани или гортаноглотки. **Результаты.** Включение в алгоритм обследования пациентов с хронической патологией верхних дыхательных путей видеоларингоскопии (ВЛС) с режимом AFI позволило значительно улучшить показатели диагностической эффективности эндоскопического исследования у больных с предраковыми изменениями (дисплазия high grade) слизистой оболочки гортани. При этом чувствительность комплексной ВЛС составила 85,7 %, специфичность – 96,9 %, точность – 92,5 %, тогда как чувствительность видеоларингоскопии в белом свете равнялась 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 % ($p < 0,05$). Комплексная видеоларингоскопия с методикой AFI позволяет не только выявить патологические изменения на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, но и определить их злокачественный потенциал, а также определить участки для таргетной биопсии с диагностическими трудностями. При стандартной ВЛС в белом свете у 9 (18,8 %) больных раком гортани и гортаноглотки отмечены трудности в дифференциальной диагностике рака гортани ($n=4$) и при оценке истинной распространенности рака гортаноглотки ($n=5$). В 3 из 4 диагностически сложных случаев применение режима AFI при комплексной ВЛС позволило подтвердить диагноз рака гортани и в 5 случаях определить истинные границы рака гортаноглотки. **Заключение.** Дополнение стандартной видеоларингоскопии высокотехнологичной методикой аутофлуоресцентной эндоскопии позволяет с высокой точностью диагностировать предопухолевые изменения и злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: видеоларингоскопия, аутофлуоресценция (AFI), хронические заболевания гортани и гортаноглотки, предопухолевые изменения, первичный рак гортани и гортаноглотки.

ENDOSCOPIC AUTOFLUORESCENCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF PREMALIGNANT LESIONS AND LARYNGEAL/HYPOPHARYNGEAL CANCER

I.O. Taraskina¹, O.V. Cheremisina², O.V. Pankova², M.R. Mukhamedov²,
O.A. Ananina²

Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncology Center, 25, Kutuzova St., Novokuznetsk, 654041, Russia¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to assess the diagnostic value of endoscopic autofluorescence imaging (AFI) in patients with premalignant lesions and primary laryngeal/hypopharyngeal cancer. **Material and Methods.** The diagnostic value of AFI was assessed in 53 patients with chronic hyperplastic laryngeal/hypopharyngeal lesions and 48 patients with laryngeal/hypopharyngeal cancer. **Results.** The inclusion of video laryngoscopy with AFI in the algorithm for examining patients with chronic diseases of the upper respiratory tract made it possible to significantly improve the diagnostic efficacy of endoscopic examination in patients with premalignant lesions (high grade dysplasia) of the laryngeal mucosa. Video laryngoscopy with AFI was found to achieve higher sensitivity, specificity and accuracy rates than white light video laryngoscopy (87.5, 96.9 and 92.5 vs 50.0, 96.0 and 71.7 %, respectively, $p < 0.05$). The video laryngoscopy with AFI allowed identification of not only pathological changes in the laryngeal and hypopharyngeal mucosa but also their malignant potential, as well as identification of areas for targeted biopsy. In 9 (18.8 %) laryngeal cancer patients, the standard white light video laryngoscopy demonstrated difficulties in the differential diagnosis of laryngeal cancer ($n=4$) and in assessing the extent of laryngeal cancer ($n=5$). In 3 out of 4 diagnostically difficult cases, video laryngoscopy with AFI made it possible to confirm the diagnosis of laryngeal cancer and in 5 cases to accurately determine the extent of hypopharyngeal cancer. **Conclusion.** The addition of standard videolaryngoscopy with a high-tech technique of autofluorescence endoscopy makes it possible to accurately diagnose premalignant and malignant lesions of the larynx and hypopharynx.

Key words: videolaryngoscopy, autofluorescence imaging (AFI), chronic diseases of the larynx and hypopharynx, premalignant lesions, primary cancer of the larynx and hypopharynx.

Актуальность

На долю рака гортани (РГ) приходится порядка 40 % случаев среди злокачественных новообразований опухолей головы и шеи, а также РГ составляет 1 % всех случаев рака в мире [1, 2]. В 2021 г. в Российской Федерации распространенность РГ составила 29,2 на 100 тыс. населения. При этом выявляемость РГ I–II стадии составляет менее половины первичных случаев – 41,6 %, РГ III стадии – 32,9 %, РГ IV стадии – 25,1 %. Рак гортани встречается преимущественно у мужчин в возрасте 40–60 лет [3]. В отношении рака гортаноглотки (РГГ) подобные статистические данные в литературе не приводятся в связи с меньшей встречаемостью, кроме того, обычно данные об уровне заболеваемости РГГ объединяют с показателями злокачественных новообразований, поражающих другие отделы глотки (носоглотка, ротоглотка).

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что большая часть злокачественных новообразований, в том числе и опухоли верхних дыхательных путей, развивается на фоне хронической предопухолевой патологии. В отношении рака гортани и гортаноглотки к группе повышенного онкологического риска можно отнести пациентов

с хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ), папилломатозом и дискератозом, данные хронические заболевания в сочетании с диспластическими изменениями high grade, которые ранее стратифицировались как дисплазия II–III степени, составляют группу облигатного предрака [4–6].

Несвоевременная диагностика РГ и РГГ, в том числе обусловленная малосимптомным течением заболевания на ранней стадии либо поздним обращением пациентов, приводит к тому, что на долю распространенных форм этих злокачественных новообразований приходится до 60 % случаев, что обуславливает неблагоприятный прогноз даже в условиях современных методов комбинированного лечения [7, 8]. В нашей стране в 2021 г. показатель одногодичной летальности при РГ составлял 21,8 %, при злокачественных опухолях глотки (C10–13) – 35,8 % [3]. Программ скрининга по РГ и РГГ не разработано, значительно затрудняет раннюю диагностику предраковых процессов и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки отсутствие до настоящего времени эндоскопической классификации предопухолевых изменений и ранних форм рака данных локализаций.

Одним из важнейших инструментальных методов диагностики патологических изменений гортани является видеоларингоскопия в белом свете (англ. White Light Imaging, WLI) с помощью гибких видеоэндоскопов, в ходе которой можно выявить тот или иной патологический процесс, определить его размеры и границы распространенности, а также произвести забор материала для верификации. Однако эндоскопическая диагностика поражений гортани в последние годы претерпела значительные изменения благодаря внедрению технологии изображения HD-качества, а также различных дополнительных методик визуализации, к которым относятся осмотр в режимах узкого спектра и аутофлуоресценции (англ. Autofluorescence Imaging, AFI). Применение комбинации данных методик позволяет улучшить качество диагностики [9, 10].

В основе AFI-эндоскопии лежит анализ различий между интенсивностью флуоресценции нормальной и патологически измененной слизистой оболочки [11]. Аутофлуоресцентное эндоскопическое исследование позволяет провести сравнительную оценку изменений слизистой оболочки, четко отделить границы неизменной слизистой от патологического процесса. Применение комбинации методов эндоскопического осмотра в WLI и AFI повышает качество диагностики, позволяет провести дифференциальную диагностику, а также прицельно произвести забор биопсийного материала для морфологического исследования [12].

Цель исследования – оценка диагностической эффективности AFI-эндоскопии у больных с предопухолевыми заболеваниями и первичным раком гортани и гортаноглотки.

Материал и методы

В исследование включен 101 пациент с патологией гортани или гортаноглотки, которым требовалась уточняющая эндоскопическая диагностика. В зависимости от диагноза направления пациенты были разделены на 2 группы:

– I группу составили 53 больных с хроническими гиперпластическими процессами гортани и гортаноглотки;

– II группу – 48 больных с диагнозом направления подозрение на рак гортани или гортаноглотки.

В группу больных с хроническими заболеваниями гортани вошли 29 (54,7 %) больных с ХГЛ, 7 (13,2 %) – с сочетанным поражением (ХГЛ и дискератоз), 9 (16,9 %) – с единичными папилломами, 8 (15,1 %) больных с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки. II группу составили 40 (83,3 %) пациентов с раком гортани и 8 (16,7 %) – с раком гортаноглотки (РГГ). Среди пациентов в I группе было 44 (83,0 %) мужчины и 9 (16,1 %) женщин, во II группе – 42 (85,7 %) мужчины и 6 женщин (14,3 %). Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $55,1 \pm 4,9$ года (31–78 лет), из них в возрастном

интервале 31–40 лет в I группе было 10 (18,8 %), во II группе – 7 (14,6 %); 41–50 лет – 16 (30,2 %) и 11 (22,9 %); 51–60 лет – 18 (33,9 %) и 16 (33,3 %); 61–70 лет – 9 (16,9 %) и 12 (25,0 %) пациентов соответственно, в возрасте старше 70 лет – 2 (4,2 %) пациента во II группе.

Эндоскопические исследования проводились с использованием видеобронхоскопов BF260 фирмы Olympus Medical Systems Corp. (Япония) на видеоэндоскопическом комплексе LUCERA с последовательным применением стандартного режима WLI и режима аутофлуоресценции. При стандартной видеоларингоскопии (ВЛС) в белом свете проводили осмотр слизистой оболочки гортани и гортаноглотки, выявляли наличие или отсутствие участков гиперплазии, дискератоза, различных экзофитных образований (папиллома, опухоль), оценивалась воспалительная и/или опухолевая инфильтрация слизистой оболочки, деформация структур гортани, характер слизистой оболочки, выявлялись признаки воспаления (гиперемия, отечность, утолщение слизистой оболочки). При ларингоскопии в режиме AFI определяли интенсивность свечения на нормальной слизистой оболочке и всех патологических участках, выявленных при осмотре. При осмотре в режиме AFI неизменная слизистая оболочка имеет равномерное слабое или средней интенсивности зеленое свечение, патологические участки – умеренное или выраженное сиреневое свечение, анализ его интенсивности позволяет провести дифференциальную диагностику обнаруженных на слизистой оболочке изменений. Биопсийный материал, полученный при ВЛС, подвергался стандартному гистологическому исследованию.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 10.0).

Результаты

При стандартной видеоларингоскопии у 53 пациентов, отнесенных к I группе, в 22 (41,5 %) случаях диагностирован/подтвержден ХГЛ, в 4 (7,5 %) – сочетанная хроническая патология (ХГЛ и дискератоз), в 7 (13,2 %) – единичные папилломы. Аналогичная ситуация отмечена при эндоскопическом исследовании у 5 (9,4 %) больных с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки. В 15 случаях при стандартной ВЛС у больных I группы возникли диагностические трудности при оценке эндоскопической картины. В частности, при осмотре у 3 (5,6 %) больных с диагнозом направления ХГЛ и дискератоз в очагах дискератоза слизистая оболочка была резко уплотнена, носила бугристый характер, сами очаги были плотно спаяны с подлежащими структурами гортани. У 7 (13,2 %) пациентов с диагнозом направления ХГЛ

при эндоскопии были обнаружены очаги резкого уплотнения и неровной мелкобугристой слизистой оболочки (рис. 1). В 2 (3,7 %) случаях, у больных с диагнозом направления папиллома, последняя была плотно спаяна с подлежащими структурами (рис. 2) и имела очаги инфильтрации. У 3 (3,7 %) пациентов в гортаноглотке слева впервые были выявлены множественные разнокалиберные очаги гиперплазии слизистой оболочки с втяжениями в центре. Эти изменения слизистой оболочки, выявленные у 15 пациентов, не являются характерными для хронических заболеваний гортани и гортаноглотки.

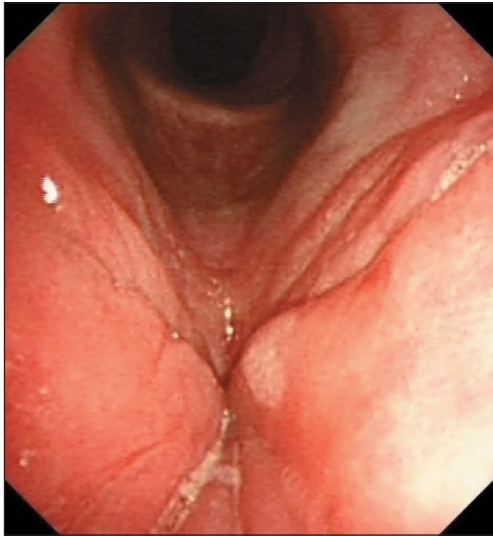


Рис. 1. Пациент С. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Хронический гиперпластический ларингит. Очаги уплотнения и неровной слизистой оболочки. Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig.1. Patient S. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Chronic hyperplastic laryngitis. Areas of thickening and uneven mucous membrane.
Note: created by the authors

Во II группе (n=48) при стандартной видеоларингоскопии у 39 (81,2 %) пациентов диагноз направления рак гортани или гортаноглотки был подтвержден, при этом полученные диагностические данные, а также оценка распространенности первичной опухоли не вызывали сложности в интерпретации. В 9 (18,8 %) случаях, напротив, отмечены диагностические трудности в оценке результатов эндоскопического исследования. У 4 (8,3 %) больных с диагнозом направления рак гортани затруднения в интерпретации были обусловлены как наличием некротических масс

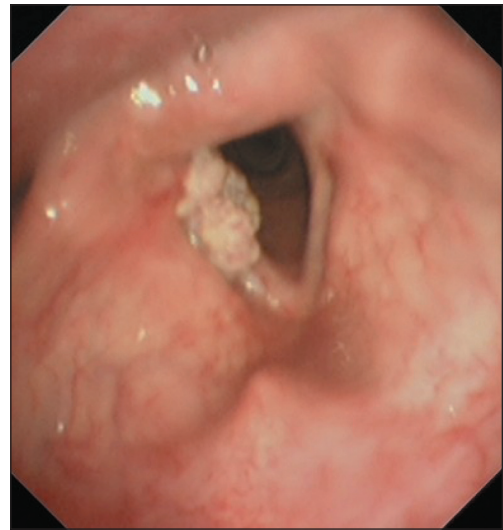


Рис. 2. Пациент К. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Папиллома гортани, плотно спаянная с подлежащими структурами. Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig.2. Patient K. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Laryngeal papilloma, tightly adherent to underlying tissues. Note: created by the authors

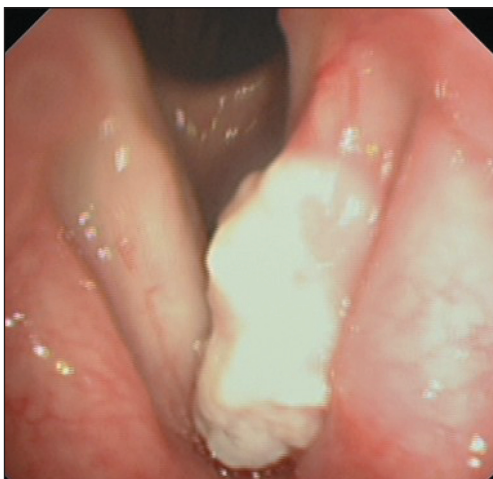


Рис. 3. Пациент У. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Опухоль левой голосовой складки, покрытая некротическими массами. Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig. 3. Patient U. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Tumor of the left vocal fold covered with necrotic masses. Note: created by the authors

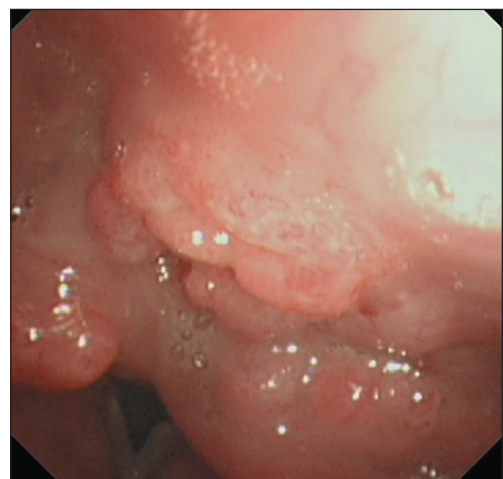


Рис. 4. Пациент Н. Эндофото. Видеоларингоскопия в белом свете. Опухоль гортаноглотки, по данным исследования создается впечатление об обширном распространении. Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig.4. Patient N. Endoscopic image. White-light laryngoscopy. Tumor of the hypopharynx. The tumor appears to be widespread. Note: created by the authors

на поверхности патологического очага (рис. 3), выраженным воспалительным компонентом по периферии патологического участка, так и локализацией опухоли в «трудных» для полноценной визуализации зонах гортани, к которым относятся передняя комиссура, подскладочный отдел. У пациентов с диагнозом направления рак гортаноглотки диагностические затруднения возникли в 5 (10,4 %) случаях при определении распространенности первичной опухоли (рис. 4). Затрудняли визуальную оценку истинных границ опухолевого поражения следующие факторы: деформация и/или воспаление структур гортани и гортаноглотки, наличие очагов папилломатоза, некроза.

Таким образом, при ВЛС в белом свете первичный диагноз неопухоловой патологии подтвержден у 38 (71,7 %) пациентов I группы. В 15 (28,3 %) случаях заподозрены участки малигнизации, что не позволяло сделать однозначное заключение по результатам стандартного эндоскопического исследования в белом свете. Во II группе диагностические трудности возникли у 4 (8,3 %) больных с диагнозом направления рак гортани и у 5 (10,4 %) пациентов с диагнозом направления рак гортаноглотки. При раке гортани затруднения в интерпретации данных при оценке характера первичной патологии были обусловлены как наличием некротических масс на поверхности патологического очага, выраженным воспалительным компонентом по периферии патологического участка, так и локализацией опухоли в «трудных» для полноценной визуализации зонах (передняя комиссура, подскладочный отдел гортани). Диагностические затруднения при раке гортаноглотки возникли при определении истинных границ распространенности первичной опухоли за счет наличия деформации структур органа и/или явлений воспаления, очагов папилломатоза, некроза.

Вторым этапом комплексного эндоскопического обследования был осмотр гортани и гортаноглотки в режиме аутофлуоресценции. При этом у пациентов I группы в 25 (47,1 %) случаях во всех

осмотренных зонах, в том числе и на поверхности патологических изменений, наблюдалось зеленое свечение (рис. 5), в 9 (16,9 %) случаях – слабое сиреневое свечение, что позволило подтвердить диагноз направления и предварительное эндоскопическое заключение после стандартной ВЛС о наличии хронических гиперпластических изменений со стороны слизистой оболочки гортани и гортаноглотки (табл. 1).

У 19 (35,8 %) пациентов с хронической патологией гортани и гортаноглотки отмечено сиреневое свечение более выраженной интенсивности (табл. 1), из них у 4 (7,5 %) пациентов с ХГЛ, у 3 (5,7 %) – при сочетании ХГЛ и дискератоза, у 3 (5,7 %) – с папилломой, у 2 (3,8 %) пациентов с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки наблюдалось умеренное сиреневое свечение (n=12, 22,6 %). Выраженное сиреневое свечение зарегистрировано у 7 (13,2 %) больных I группы, из них у 4 (7,5 %) пациентов с ХГЛ, у 3 (5,7 %) – с сочетанным поражением гортани (ХГЛ + дискератоз). Умеренное или выраженное сиреневое свечение на отдельных участках слизистой оболочки при ВЛС в режиме AFI у больных с хронической гиперпластической патологией гортани и гортаноглотки позволяет предположить наличие предопухоловых (диспластических) изменений эпителия (рис. 6), что в дальнейшем подтвердилось при морфологическом исследовании биопсийного материала.

Во II группе у пациентов с диагнозом направления рак гортани или гортаноглотки при AFI-видеоларингоскопии в 39 (81,2 %) случаях, не вызывавших затруднений при стандартной ВЛС, в режиме AFI наблюдалось выраженное сиреневое свечение (табл. 1). Таким образом, у всех больных выявленные патологические изменения имели прямые признаки злокачественной опухоли, были расценены как первичный рак гортани и гортаноглотки, границы которых четко определялись и совпали по данным WLI- и AFI-ларингоскопии. У 9 (18,8 %) пациентов с диагностическими трудностями, возникшими при интерпретации данных

Таблица 1/Table 1

Характеристика выраженности аутофлуоресценции при ВЛС у больных с патологией гортани
Intensity of autofluorescence during video laryngoscopy in patients with laryngeal lesions

Интенсивность аутофлуоресценции/ Intensity of autofluorescence	Группы больных/Patients	
	Хронические заболевания гортани/ гортаноглотки (I группа, n=53)/ Chronic laryngeal/Hypopharyngeal diseases (Group I, n=53)	Рак гортани/ гортаноглотки (II группа, n=48)/ Laryngeal/Hypopharyngeal cancer (Group II, n=48)
Зеленое свечение/Green	25 (47,1 %)	3 (6,3 %)
Слабое сиреневое свечение/Mild violet	9 (16,9 %)	2 (4,2 %)
Умеренное сиреневое свечение/ Medium violet	12 (22,6 %)	4 (8,3 %)
Выраженное сиреневое свечение/ Intense violet	7 (13,2 %)	39 (81,2 %)*

Примечание: * – значимые различия между сравниваемыми группами (p<0,0001); таблица составлена авторами.

Note: * – significant differences between the groups (p<0,0001); created by the authors.

стандартной ВЛС, анализ результатов осмотра в режиме аутофлуоресценции выполнен в зависимости от локализации первичного процесса. При этом установлено, что из 4 (8,3 %) больных раком гортани в 3 (6,3 %) наблюдениях зафиксировано умеренное сиреневое AFI-свечение, что позволило трактовать выявленные изменения в пользу пер-

вичного рака гортани, в 1 (2,1 %) зарегистрировано слабое сиреневое свечение, что явилось недостаточным условием для установки эндоскопического диагноза рака гортани, диагностические трудности были обусловлены наличием некроза на поверхности опухоли (рис. 7). У 5 (10,4 %) пациентов с раком гортаноглотки при затруднении определения

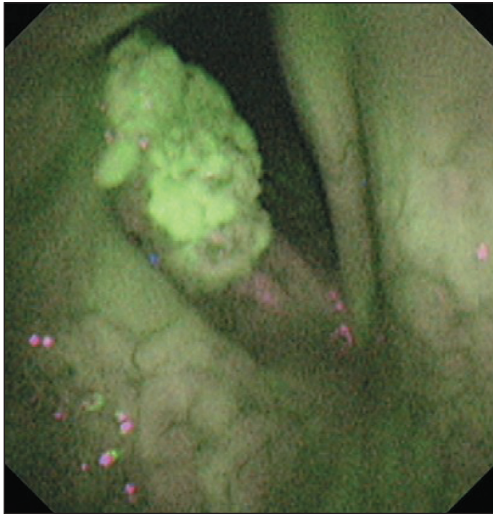


Рис. 5. Пациент К. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Папиллома гортани, плотно спаянная с подлежащими структурами. При аутофлуоресценции на поверхности образования определяется зеленое свечение. При гистологическом исследовании биопсийного материала диспластических изменений не выявлено. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 5. Patient K. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Laryngeal papilloma tightly adherent to the underlying structures. A green light is detected on the surface of the lesion. Histological examination of the biopsy specimen did not reveal any dysplastic changes. Note: created by the authors

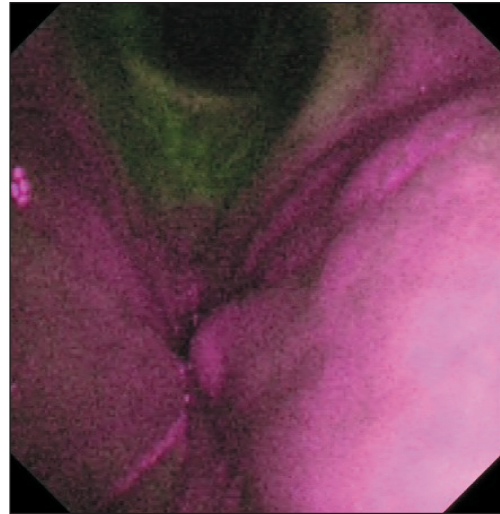


Рис. 6. Пациент С. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Хронический гиперпластический ларингит. При аутофлуоресценции слизистой оболочки гортани определяется выраженное сиреневое свечение. При гистологическом исследовании биопсийного материала – дисплазия high grade.

Примечание: эндофото выполнено авторами
Fig. 6. Patient S. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Chronic hyperplastic laryngitis. Autofluorescence of the laryngeal mucosa reveals an intense violet fluorescence. Histological examination of biopsy specimen showed high grade dysplasia. Note: created by the authors

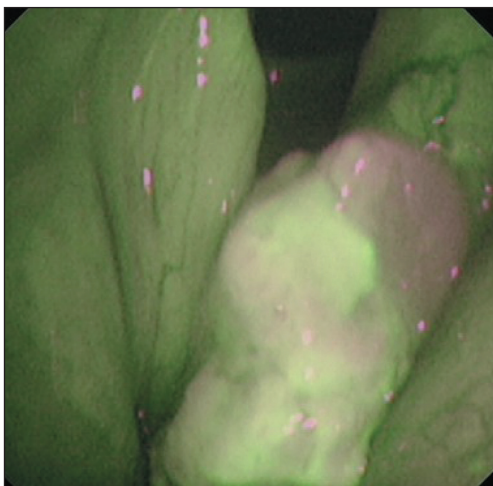


Рис. 7. Пациент У. Эндофото. Видеоларингоскопия в режиме AFI. Опухоль левой голосовой складки, покрытая некротическими массами, за счет которых на поверхности новообразования отсутствует патологическое свечение. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 7. Patient U. Endoscopic image. Laryngoscopy with AFI. Tumor of the left vocal fold covered with necrotic masses, due to which there is no pathological light on the surface of the tumor. Note: created by the authors

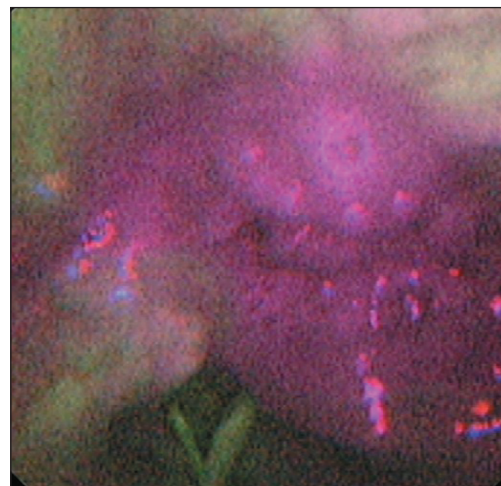


Рис. 8. Пациент Н. Эндофото. Опухоль гортаноглотки. Видеоларингоскопия в режиме AFI, при исследовании определены истинные границы опухолевого процесса. Примечание: эндофото выполнено авторами

Fig. 8. Patient N. Endoscopic image. Tumor of the hypopharynx. Laryngoscopy with AFI reveals the true extent of the tumor. Note: created by the authors

истинных границ опухоли при стандартном эндоскопическом осмотре применение режима AFI во всех случаях позволило четко диагностировать проксимальную и дистальную границы опухолевой инфильтрации по умеренному ($n=1$, 2,1 %) или выраженному ($n=4$, 8,3 %) сиреневому свечению (рис. 8).

При статистическом анализе частоты AFI-симптомов установлено, что выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдалось при раке гортани или гортаноглотки по сравнению с группой больных с ХЗГ ($p<0,0001$). Полученные данные позволяют утверждать, что выраженное сиреневое свечение при AFI-эндоскопии в комплексе с другими эндоскопическими проявлениями является важным дополнительным признаком, позволяющим сделать однозначное заключение о наличии рака гортани или гортаноглотки.

Пациентам сравниваемых групп по окончании комбинированного эндоскопического обследования выполнялся забор биопсийного материала для морфологического исследования с учетом результатов AFI-видеоларингоскопии, позволившей выбрать наиболее значимые «зоны интереса». В итоге, по данным морфологического анализа у 24 (45,3 %) пациентов I группы подтвержден диагноз хронической гиперпластической патологии гортани и гортаноглотки, в том числе у 12 (22,6 %) больных с ХГЛ, у 6 (11,3 %) – с очаговой гиперплазией слизистой оболочки гортаноглотки, у 5 (9,4 %) – с папилломой и у 1 (1,9 %) больного с ХГЛ и дискератозом. У 29 (54,4 %) больных выявлены предопухолевые изменения слизистой оболочки гортани или гортаноглотки различной степени тяжести: в 8 (15,1 %) случаях диагностирована дисплазия low grade, в 21 (39,6 %) – дисплазия high grade.

При анализе диагностических проявлений дисплазии различной степени тяжести в режиме AFI-видеоларингоскопии установлено, что в 3 из 8 случаев с дисплазией low grade наблюдалось нормальное (зеленое) свечение, в 4/8 – слабое сиреневое свечение, в 1/8 – умеренное сиреневое

свечение. Полученные результаты, вероятнее всего, обусловлены минимальными диспластическими изменениями в ларингеальном эпителии, которые в большинстве наблюдений не вызывали значимых изменений параметров аутофлуоресценции. При диспластических процессах high grade ($n=21$), которые в настоящее время рассматриваются как предрак, в большинстве случаев была зафиксирована аутофлуоресценция большей интенсивности, при этом чаще всего наблюдалось умеренное сиреневое свечение, которое было отмечено у 11/21 больных, выраженное сиреневое свечение зафиксировано у 7/21 пациентов (табл. 2). В 3 случаях при наличии диспластических изменений high grade при ВЛС в режиме AFI выявлено зеленое или слабое сиреневое свечение. Таким образом, дополнительное применение AFI-ларингоскопии позволило диагностировать предраковые изменения слизистой оболочки гортани и гортаноглотки в 18/21 (85,7 %) случаях. Причиной диагностических ошибок при использовании режима AFI в выявлении дисплазии high grade является то обстоятельство, что, по данным наших предыдущих исследований [13], наличие нормальной (зеленое свечение) и малоинтенсивной патологической (слабое сиреневое свечение) аутофлуоресценции может быть обусловлено наличием диспластических изменений умеренной степени тяжести и/или недавно существующих очагов дисплазии эпителия. В итоге показатели диагностической эффективности стандартной ВЛС в белом свете у больных с предраковыми изменениями (дисплазия high grade) слизистой оболочки гортани и гортаноглотки составили: чувствительность – 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 %. Дополнительное применение режима AFI увеличило эти параметры до 85,7 % ($p<0,05$), 96,9 % ($p>0,05$) и 92,5 % ($p<0,05$) соответственно. Следует отметить, что значимые различия между данными режимами ВЛС получены при оценке значения диагностической чувствительности и диагностической точности исследования.

Таблица 2/Table 2

Характер аутофлуоресценции при ВЛС у больных с хроническими заболеваниями гортани/гортаноглотки в зависимости от наличия предопухолевых изменений слизистой оболочки

Intensity of autofluorescence during video laryngoscopy in patients with chronic laryngeal/hypopharyngeal diseases depending on the presence of mucosal premalignant lesions

Интенсивность аутофлуоресценции/ Intensity of autofluorescence	Без дисплазии/ No dysplasia	Дисплазия low grade/ Low grade dysplasia	Дисплазия high grade/ High grade dysplasia
Зеленое свечение/Green	20 (37,7 %)*	3 (5,7 %)	2 (3,7 %)
Слабое сиреневое свечение/Mild violet	4 (7,5 %)	4 (7,5 %)	1 (1,9 %)
Умеренное сиреневое свечение/ Medium violet	0 (0 %)	1 (1,9 %)*	11 (20,8 %)*
Выраженное сиреневое свечение/ Intense violet	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (13,2 %)*
Всего /Total	24 (45,3 %)	8 (15,1 %)	21 (39,6 %)

Примечание: * – значимые различия между сравниваемыми группами ($p<0,0001$); таблица составлена авторами.

Note: * – significant differences between the groups ($p<0,0001$); created by the authors.

При статистическом анализе частоты AFI-симптомов в зависимости от результатов морфологического заключения установлено, что в I группе имеются статистически значимые отличия между подгруппой пациентов без предопухолевых изменений, у которых значимо чаще ($p < 0,0001$) наблюдалось зеленое свечение, и больных с ХЗГ, ассоциированных с дисплазией high grade, у которых в большинстве случаев регистрировалось сиреневое свечение (табл. 2). На следующем этапе мы проанализировали зависимость выраженности предопухолевых изменений от интенсивности патологической аутофлуоресценции. Было установлено, что умеренное и выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдается у больных с дисплазией high grade ($p < 0,0001$) по сравнению с подгруппой без диспластических изменений. Аналогичная закономерность выявлена при подгрупповом анализе у больных ХЗГ с дисплазией low grade и дисплазией high grade в отношении параметра «выраженное сиреневое свечение» ($p = 0,0455$). При статистическом анализе результатов AFI-видеоларингоскопии в сравниваемых группах также установлено, что выраженное сиреневое свечение значимо чаще наблюдалось у больных раком гортани и гортаноглотки по сравнению с пациентами I группы с хронической гиперпластической патологией ($p < 0,0001$) (табл. 2). Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что наличие выраженного сиреневого свечения при аутофлуоресцентной эндоскопии является достоверным симптомом тяжелых диспластических изменений или злокачественной опухоли в гортани и гортаноглотке, что во всех случаях было подтверждено при морфологическом исследовании материала, полученного при таргетной биопсии.

Обсуждение

В настоящее время эндоскопическое исследование с применением режима аутофлуоресценции достаточно широко применяется в клинической практике при диагностике различных предопухолевых изменений и злокачественных новообразований. Однако это в основном относится к таким нозологиям, как рак бронхо-легочной системы и опухоли желудочно-кишечного тракта [9, 12, 14]. Несмотря на высокую эффективность методики и неудовлетворительные результаты диагностики раннего рака гортани и других отделов верхних дыхательных путей, AFI-видеоларингоскопия применяется редко. Помимо организационных проблем и низкой обеспеченности российских клиник подобным эндоскопическим оборудованием, это во многом связано и с небольшим количеством публикаций, описывающих диагностические преимущества ВЛС в режиме AFI, которые представлены исключительно зарубежными авторами, в отечественной литературе мы не нашли подоб-

ных работ. Так, в метаанализ китайских авторов, опубликованный в 2021 г., были включены результаты только 23 исследований по применению AFI-видеоларингоскопии при предраке и раннем раке гортани [15]. Метаанализ демонстрирует высокую чувствительность ВЛС в режиме AFI, равную 0,91 (95 % ДИ: 0,89–0,93; $\chi^2 = 43,78$, $p = 0,0025$), специфичность – 0,80 (95 % ДИ: 0,77–0,82; $\chi^2 = 130,64$, $p = 0,000$) и диагностическую точность – $0,887 \pm 0,018$. Тогда как аналогичные показатели рутинной ВЛС в белом свете составили 0,74 (95 % ДИ: 0,70–0,77; $\chi^2 = 52,40$, $p = 0,000$), 0,89 (95 % ДИ: 0,87–0,90; $\chi^2 = 299,22$, $p = 0,000$) и $0,767 \pm 0,027$ соответственно.

Нами впервые в отечественной практике показаны преимущества применения AFI-видеоларингоскопии в диагностике рака и предковых изменений слизистой оболочки гортани и гортаноглотки. Включение данной уточняющей методики в алгоритм эндоскопического обследования верхних дыхательных путей также позволило значимо увеличить такие показатели диагностической эффективности, как чувствительность метода – до 85,7 %, точность – до 92,5 %. Как и в метаанализе китайских авторов [15], в полученных нами результатах обращает на себя внимание сопоставимая специфичность методик ВЛС в белом свете и в режиме AFI – 96,0 vs 96,9 %, что, впрочем, вполне ожидаемо для диагностических методик непосредственной визуализации патологических изменений. Кроме того, нами показана высокая информативность таких эндоскопических симптомов при AFI-видеоларингоскопии, как выраженное сиреневое свечение, которое значимо чаще наблюдается при плоскоклеточном раке гортани и гортаноглотки ($p = 0,0000$) и при диспластических изменениях, соответствующих high grade ($p = 0,455$). Полученные данные позволяют рассматривать этот признак в качестве полноценного критерия малигнизации процесса, а также использовать его в комплексе с другими диагностическими данными при отборе больных с хронической патологией гортани и гортаноглотки в группы повышенного онкологического риска.

Сходные результаты получены в немецком проспективном исследовании, которое включало 152 пациента с поражением гортани. Авторы также выполняли аутофлуоресцентную эндоскопию после обычной ВЛС в белом свете, непосредственно перед выполнением эксцизионной биопсии для верификации. Эффективность выявления ранней карциномы гортани и ее предшественников при использовании AFI-технологии показала более высокую чувствительность (98 vs 88 %) и точность (97 vs 90 %) при сопоставимой специфичности (97 vs 93 %) по сравнению со стандартной видеоларингоскопией [16].

Поскольку в нашем исследовании контингент больных составляли пациенты не только с патологией гортани, но и гортаноглотки, мы попытались сопоставить полученные результаты с данными

исследований, в которых применялась аутофлуоресцентная эндоскопия при опухолевой патологии других отделов верхних дыхательных путей. В большинстве публикаций показаны аналогичные результаты. Так, в исследовании D.R. Ingrams et al. при оценке эффективности дифференциальной диагностики при доброкачественных, диспластических и злокачественных изменениях слизистой оболочки полости рта показано, что чувствительность эндоскопических AFI-технологий составила 90 %, специфичность – 91 % и точность – 91 % соответственно [17]. Е.Р. Koch et al. также показали более высокую чувствительность (97 %) и специфичность (95,8 %) использования AFI-эндоскопии для диагностики патологических состояний ротовой полости и глотки. Положительная прогностическая ценность метода составила 41 %, отрицательная прогностическая ценность – 75–80 % [18]. С другой стороны, по данным X. Luo et al., аутофлуоресценция не была высокоспецифичной при дифференциальной диагностике дисплазии и рака, поскольку потеря флуоресценции наблюдалась в 87,5 % при доброкачественных изменениях слизистой оболочки, что приводило к снижению специфичности методики до 12,5 % [19].

Заключение

Основным эндоскопическим симптомом дисплазии high grade и злокачественного процесса

в гортани и гортаноглотке является выраженное сиреневое свечение, выявляемое в режиме AFI. Комплексная видеоларингоскопия с уточняющей методикой аутофлуоресцентной эндоскопии позволила не только выявить патологические изменения на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, но и определить их злокачественный потенциал, а также определить участки для таргетной биопсии. Показатели диагностической эффективности стандартной ВЛС в диагностике хронических гиперпластических процессов, ассоциированных с предопухолевыми изменениями гортани и гортаноглотки, составили: чувствительность – 50,0 %, специфичность – 96,0 %, точность – 71,7 %, применение аутофлуоресцентной эндоскопии позволило увеличить эти параметры до 87,5, 96,9 и 92,5 % соответственно ($p < 0,05$).

Наглядно показано преимущество применения AFI-видеоларингоскопии в диагностике первичного рака гортани и гортаноглотки. При стандартной ВЛС в белом свете у 9 (18,8 %) больных раком гортани и гортаноглотки отмечены трудности в дифференциальной диагностике рака гортани ($n=4$) и при оценке истинной распространенности рака гортаноглотки ($n=5$). В 3 из 4 диагностически сложных случаев применение режима AFI при комплексной ВЛС позволило подтвердить диагноз рака гортани и в 5 случаях определить истинные границы рака гортаноглотки.

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. 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. 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)].
4. Черемисина О.В., Чойнзонзов Е.Л., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования группы риска по раку гортани. Российская оториноларингология. 2013; 2(63): 84–9. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Pankova O.V., Menshikov K. Yu. Chronic hyperplastic laryngitis as a criterion for defining groups at high risk of laryngeal cancer. Russian Otorinolaryngology. 2013; 2(63): 84–9. (in Russian)].
5. Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Голова и шея. 2023; 11(1): 62–73. [Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Head and Neck. 2023; 11 (1): 62–73. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.62–7.
6. Zidar N., Gale N. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. Head Neck Pathol. 2022; 16(1): 31–9. doi: 10.1007/s12105-021-01405-6.
7. Чойнзонзов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014; (5): 5–9. [Choinzonov E.L., Startseva Z.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; (5): 5–9. (in Russian)].
8. Baird B.J., Sung C.K., Beadle B.M., Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. Oral Oncol. 2018; 87: 8–16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.012.
9. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В., Барчук А.С., Шербakov А.М., Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Нефедов А.О., Канаяев С.В., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю., Гагуа К.Э. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака легкого. Вопросы онкологии. 2011; 57(4): 448–53. [Bartchuk A.A., Arsenyev A.I., Levchenko Ye.V., Bartchuk A.S., Sherbakov A.M., Matsko D.Ye., Zhelbunova Ye.A., Nefedov A.O., Kanayev S.V., Tarkov S.A., Aristidov N.Yu., Gagua K.E. Use of autofluorescence bronchoscopy and spectrometry in diagnosis of central lung cancer. Problems in Oncology. 2011; 57(4): 448–53. (in Russian)].
10. Liu Z., Zhang Y., Li Y.P., Ma J., Shi F., Zhao D.F., Li J.M., Zhang Y.Z. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions. J Cancer Res Ther. 2016; 12(1): 69–72. doi: 10.4103/0973-1482.147731.
11. Lazim N.M., Kandhro A.H., Menegaldo A., Spinato G., Verro B., Abdullah B. Autofluorescence Image-Guided Endoscopy in the Management of Upper Aerodigestive Tract Tumors. Int J Environ Res Public Health. 2022; 20(1): 159. doi: 10.3390/ijerph20010159.
12. van der Heijden E.H., Hoefsloot W., van Hees H.W., Schuurbijs O.C. High definition bronchoscopy: a randomized exploratory study of diagnostic value compared to standard white light bronchoscopy and autofluorescence bronchoscopy. Respir Res. 2015; 16(1): 33. doi: 10.1186/s12931-015-0193-7.
13. Былин М.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. Поволжский онкологический вестник. 2017; 2(29): 8–15. [Bylin M.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Efficacy of comprehensive endoscopic diagnosis of primary and multiple primary lung cancer. Oncology Bulletin of Volga Region. 2017; 2(29): 8–15. (in Russian)].
14. Falk G.W. Autofluorescence endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2009; 19(2): 209–20. doi: 10.1016/j.giec.2009.02.004.
15. Ge M.W., Ni H.T., Huang J.W., Fan Z.H., Shen W.Q., Chen H.L. Diagnostic value of autofluorescence laryngoscope in early laryn-

geal carcinoma and precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102460.

16. Fostiropoulos K., Arens C., Betz C., Kraft M. [Noninvasive imaging using autofluorescence endoscopy: Value for the early detection of laryngeal cancer]. HNO. 2016 Jan; 64(1): 13–8. doi: 10.1007/s00106-015-0095-5.

17. Ingrams D.R., Dhingra J.K., Roy K., Perrault D.F. Jr., Bottrill I.D., Kabani S., Rebeiz E.E., Pankratov M.M., Shapshay S.M., Manoharan R., Itzkan I., Feld M.S. Autofluorescence characteristics of oral mucosa. Head Neck. 1997; 19(1): 27–32. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199701)19:1<27::aid-hed5>3.0.co;2-x.

18. Koch F.P., Kaemmerer P.W., Biesterfeld S., Kunkel M., Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions – A prospective, blinded clinical trial. Clin Oral Invest. 2011; 15: 975–82. doi: 10.1007/s00784-010-0455-1.

19. Luo X., Xu H., He M., Han Q., Wang H., Sun C., Li J., Jiang L., Zhou Y., Dan H., Feng X., Zeng X., Chen Q. Accuracy of autofluorescence in diagnosing oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A comparative study with aero-digestive lesions. Sci Rep. 2016; 6. doi: 10.1038/srep29943.

Поступила/Received 03.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2023

Принята к публикации/Accepted 25.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тараскина Ирина Олеговна, врач-эндоскопист поликлинического отделения № 2, Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Новокузнецк, Россия).

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

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.

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6780-1498. Researcher ID (WOS): D-1152-2012.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Тараскина Ирина Олеговна: сбор и анализ материала, интерпретация научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Черемисина Ольга Владимировна: разработка концепции и планирование научной работы, анализ и интерпретация научной работы, утверждение публикуемой версии статьи.

Панкова Ольга Владимировна: анализ морфологического фрагмента работы, интерпретация результатов научной работы.

Мухамедов Марат Рафкатович: сбор и анализ материала научной работы, утверждение публикуемой версии статьи.

Ананина Ольга Александровна: интерпретация научной работы, статистическая обработка результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук Черемисина О.В., является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук» (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 9 от 21.09.19.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Irina O. Taraskina, MD, Endoscopist of the Polyclinic Department No. 2, Novokuznetsk branch of Kuzbass Clinical Oncology Center (Novokuznetsk, Russia).

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

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

Marat R. Mukhamedov, MD, DSc, Leading Researcher of the Department of Head and Neck Cancer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1152-2012.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina O. Taraskina: data collection, analysis and interpretation, writing of the manuscript.

Olga V. Cheremisina: study conception, analysis and interpretation.

Olga V. Pankova: morphological analysis, interpretation of study results.

Marat R. Mukhamedov: data collection and analysis

Olga A. Ananina: study interpretation, statistical data analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. O.V. Cheremisina is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMC (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 09 dated September 21, 2019.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.

Для цитирования: Добнер С.Ю., Федосенко С.В., Добродеев А.Ю., Яровой Н.Д., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Старовойтова Е.А., Денисова О.А., Кириллова Н.А. Влияние бронхолитической терапии на функцию внешнего дыхания и состояние легочной паренхимы при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-49-59

For citation: Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Dobrodeev A.Yu., Yarovoy N.D., Samtsov E.N., Dubakov A.V., Starovoitova E.A., Denisova O.A., Kirillova N.A. Effect of bronchodilator therapy on the function of external respiration and lung parenchyma in surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer combined with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-49-59

ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.Ю. Добнер¹, С.В. Федосенко², А.Ю. Добродеев¹, Н.Д. Яровой³,
Е.Н. Самцов¹, А.В. Дубаков², Е.А. Старовойтова², О.А. Денисова²,
Н.А. Кириллова²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²
ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115³

Аннотация

Цель исследования – сравнить эффективность в периоперационном периоде регулярной пролонгированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом в системе доставки Респимат и терапии короткодействующим бронхолитиком (КДБ) ипратропия бромидом/фенотеролом у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** В исследование включены 66 пациентов с НМРЛ с ХОБЛ, которые в течение 6 нед до операции и 6 нед после нее получали тиотропия бромид 5 мкг ежедневно (группа ТБ) или фиксированную комбинацию ипратропия бромида/фенотерола – 20/50 мкг/доза, 2 дозы 4 раза в сут (группа КДБ). Группу контроля составили пациенты, не получавшие до операции бронхолитики, но которым в послеоперационном периоде назначалась комбинация ипратропия бромида/фенотерола. Проводились оценка вентиляционной функции (спирометрия, бодиплетизмография), измерение плотности паренхимы легких и площади эмфизематозно измененных участков легких (компьютерная томография высокого разрешения). **Результаты.** После предоперационной подготовки с применением ТБ или КДБ наблюдалось значимое улучшение ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ФОЕ и ООЛ/ОЕЛ относительно исходных данных. В группах ТБ и КДБ зафиксировано значимое сокращение степени выраженности бронхиального сопротивления (R_{tot}) относительно группы контроля. По данным оценки плотности легочной ткани и объема эмфизематозных участков на выдохе результаты в группе ТБ были значимо лучше, чем в группах КДБ и контроля. Через 6 нед после операции выявлено значимое снижение пост-ОФВ₁, пост-ФЖЕЛ и пост-ЖЕЛ относительно предоперационного этапа. Бронхолитическая терапия обеспечивала сокращение R_{tot} во всех группах, однако лучшие результаты получены в группе ТБ (86 %) относительно групп КДБ (93 %, $p=0,03$) и контроля (101,5 %, $p=0,02$). После операции отмечено снижение объема эмфизематозных участков на вдохе: показатели в группе ТБ (220 см³) были значимо лучше, чем в группах КДБ (1025 см³, $p<0,001$) и контроля (1002 см³, $p=0,002$). **Заключение.** У больных НМРЛ с ХОБЛ долгосрочная ингаляционная бронхолитическая терапия позволяет значимо улучшить ключевые показатели функции внешнего дыхания в периоперационном периоде. При этом лучшие результаты достигаются за счет бронхолитиков пролонгированного действия (тиотропия бромид).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, периоперационный период, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитическая терапия, тиотропия бромид.

EFFECT OF BRONCHODILATOR THERAPY ON THE FUNCTION OF EXTERNAL RESPIRATION AND LUNG PARENCHYMA IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.Yu. Dobner¹, S.V. Fedosenko², A.Yu. Dobrodeev¹, N.D. Yarovoy³,
E.N. Samtsov¹, A.V. Dubakov², E.A. Starovoitova², O.A. Denisova²,
N.A. Kirillova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk,
Russia, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia²

Tomsk Regional Oncological Dispensary, 115, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to compare the efficacy of regular prolonged inhalation therapy with tiotropium bromide delivered via the Respimat inhaler and short-acting bronchodilator (SAB) therapy with ipratropium bromide/fenoterol in the perioperative period in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and Methods.** The study included 66 patients with NSCLC and COPD. The patients received tiotropium bromide, 5 mcg/day (TB group) or a combination of ipratropium bromide/fenoterol 20/50 mcg/dose, 2 doses 4 times a day (SAB group) for 6 weeks before and 6 weeks after surgery. The control group consisted of patients who did not receive bronchodilators before surgery, but they received a combination of ipratropium bromide/fenoterol in the postoperative period. All patients underwent tests of pulmonary function (spirometry, body plethysmography), measurement of lung parenchyma density and emphysematous lung areas (high-resolution computed tomography). **Results.** After preoperative preparation with use of TB or SAB, there was a significant improvement in FEV₁, FVC, VC, RV, ITGV, and RV/TLC ratio relative to baseline. In the TB and SAD groups, a significant reduction in the severity of total respiratory resistance (R_{tot}) compared to that in the control group was observed. According to the assessment of lung density and the volume of emphysematous areas on expiration, the results in the TB group were significantly better than those in the SAD and control groups. Six weeks after surgery, all patients showed a significant decrease in post-FEV₁, post-FVC, and post-VC relative to the preoperative values. Bronchodilator therapy resulted in the reduction in R_{tot} in all groups; however, better results were achieved in the TB group (86 %) compared to SAD group (93 %, p=0.03) and control (101.5 %, p=0.02). After surgical treatment, a decrease in the volume of emphysematous areas on inspiration was observed: the parameters were better in the TB group than in the SAD and control groups (220 cm³ versus 1025 cm³ and 1002 cm³, p<0.001 and p=0.002, respectively). **Conclusion.** In patients with NSCLC and COPD, long-term inhaled bronchodilator therapy can significantly improve respiratory function. More beneficial results are achieved after using long-acting drugs (tiotropium bromide).

Key words: non-small cell lung cancer, perioperative period, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilator therapy, tiotropium bromide.

Введение

У 50–70 % больных раком легких (РЛ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сосуществует в качестве коморбидной патологии [1, 2]. Современные данные указывают на наличие связи между РЛ и ХОБЛ, которая выходит за рамки курения и включает общие воспалительные и генетические пути [3, 4].

Основным методом лечения пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) является радикальное оперативное вмешательство, которое наиболее эффективно на ранних стадиях (I–IIA), а при местнораспростра-

ненном НМРЛ (IIIB–IIIA стадии) – в комбинациях с химио- и/или лучевой терапией [5, 6]. Однако операции по поводу НМРЛ сопряжены с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Существенное влияние на их развитие оказывают объем вмешательства, состояние функции внешнего дыхания (ФВД), возраст и связанные с ним сопутствующие заболевания [7].

Как известно, ХОБЛ является значимым предиктором периоперационной смертности и основной причиной развития послеоперационных респираторных осложнений, а также дыхательной недостаточности из-за выраженных нарушений

ФВД [8]. В исследовании E. Roy et al. на основе анализа 1126 случаев хирургического лечения НМРЛ, включая 672 пациента с ХОБЛ, установлено, что после резекции легких у больных с ХОБЛ чаще возникали послеоперационные осложнения любого характера ($p < 0,0001$), чем у пациентов без ХОБЛ, в частности, пневмонии (7 vs 3,7 %; $p = 0,0251$) и более длительное поступление воздуха по дренажам из плевральной полости (17 vs 8,2 %; $p < 0,0001$). При этом госпитальная смертность была выше у больных НМРЛ в сочетании с ХОБЛ тяжелой степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции [9]. В связи с этим при подготовке больных НМРЛ с ХОБЛ к операции, а также в рамках последующей долгосрочной стратегии их ведения одной из ключевых задач является обеспечение максимально возможной и устойчивой бронходилатации для улучшения вентиляционной функции легких и уменьшения выраженности легочной гиперинфляции, что может быть достигнуто благодаря применению на регулярной основе современных ингаляционных бронхолитических препаратов пролонгированного действия, составляющих основу базисной терапии ХОБЛ [10].

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности ингаляционной терапии у больных НМРЛ с ХОБЛ с использованием M_3 -холиноблокатора пролонгированного действия тиотропия бромида в системе доставки Респимат и короткодействующей фиксированной комбинации ипратропия бромида/фенотерола в форме ДАИ, назначаемых на регулярной основе в периоперационном периоде, посредством динамической оценки параметров вентиляционной функции легких и состояния легочной паренхимы.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование, включающее 66 пациентов с морфологически верифицированным НМРЛ IB–IIIA стадии в сочетании с ХОБЛ I–III стадии вентиляционных нарушений по классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с октября 2016 г. по март 2021 г. [10].

Все пациенты были разделены на 3 группы. Основную группу составили больные ($n = 22$), которым в периоперационном периоде (за 6 нед до операции и в течение 6 нед после неё) назначался ингаляционный длительно действующий M_3 -холиноблокатор тиотропия бромид в форме дозированного аэрозоля Респимат в стандартной дозе 5 мкг однократно в сутки (группа ТБ). Пациентам группы сравнения ($n = 21$) в аналогичные сроки назначался короткодействующий комбинированный бронхолитик ипратропия бромид/фенотерол в форме ДАИ – 20/50 мкг/доза, в

режиме дозирования 2 дозы 4 раза в сут (группа КДБ). Для рандомизации пациентов в группы ТБ и КДБ использован метод случайного выбора запечатанных пронумерованных конвертов, содержащих указание на вид ингаляционного препарата. В рамках комбинированного лечения НМРЛ пациенты группы ТБ и КДБ получали неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин или паклитаксел/карбоплатин (2 курса с интервалом в 3 нед), после чего выполнялась радикальная операция (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия).

В группе контроля ($n = 23$), сформированной методом сплошной выборки, пациенты по не зависящим от исследования причинам не получали НАХТ. В послеоперационном периоде на протяжении 6 нед все пациенты этой группы регулярно применяли короткодействующий комбинированный бронхолитик ипратропия бромид/фенотерол в форме ДАИ – 20/50 мкг/доза, в режиме дозирования 2 дозы 4 раза в сут (рис. 1).

Эффективность НАХТ оценивали с использованием шкалы RECIST 1.1. После хирургического лечения больные всех групп по показаниям получали адъювантную химиотерапию. Данное исследование не предполагало влияния на выбор тактики лечения НМРЛ.

Больные в сравниваемых группах (табл. 1, 2) были сопоставимы по основным прогностическим критериям ($p > 0,05$). Из 66 пациентов, включенных в исследование, 61 мужчина и 5 женщин. Пациенты в группах ТБ, КДБ и контроля относились к пожилой возрастной категории – 64, 65 и 63 года – и характеризовались высокой интенсивностью курения – 37, 35 и 35 пачка/лет соответственно. Важно отметить высокую распространенность респираторных инфекций у пациентов в анамнезе. В период до 3 мес, предшествующих включению в исследование, 43 (65,2 %) пациента перенесли как минимум одно обострение ХОБЛ, у 27 (40,9 %) – зарегистрированы эпизоды внебольничной пневмонии, нередко сочетающейся с обострением ХОБЛ. При этом параканкротная пневмония наблюдалась у 18 пациентов (более половины от всех случаев пневмонии). Антибиотикотерапия в этот период проводилась у 40 (60,6 %) больных, в том числе и по причине развития обострений ХОБЛ.

В сравниваемых группах периферический НМРЛ диагностирован у 29 (43,9 %), центральный НМРЛ – у 37 (56,1 %) пациентов. Распространенность опухолевого процесса оценивалась по классификации TNM (8-е издание, 2017 г.). Суммарно во всех 3 группах у 11 (16,7 %) больных диагностирована IB стадия НМРЛ, у 9 (13,6 %) – IIA стадия, у 14 (21,2 %) – IIB стадия, у 32 (48,5 %) пациентов – IIIA стадия заболевания. Наиболее частым гистологическим вариантом был плоскоклеточный рак – 47 (71,2 %) случаев, реже встречалась аденокарцинома – 18 (27,3 %).

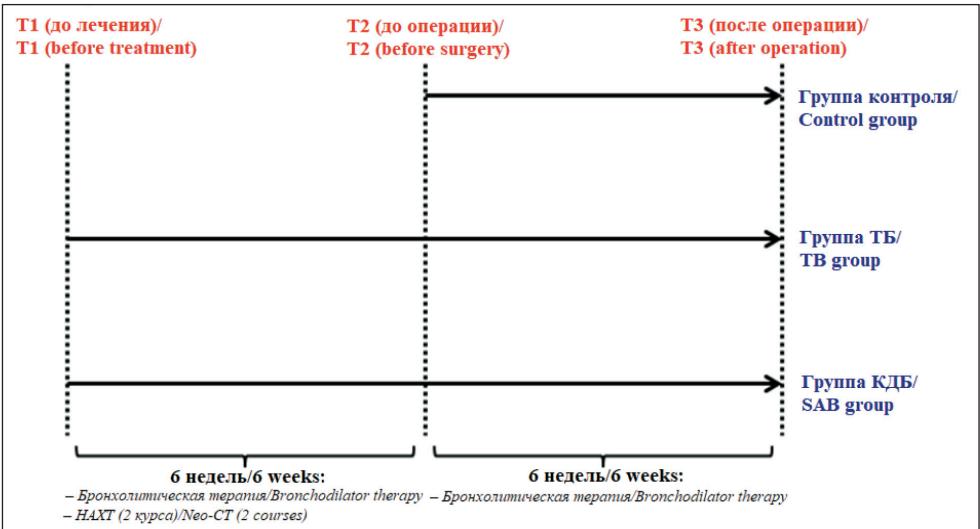


Рис. 1. Дизайн исследования. Т – контрольные точки исследования.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Т – control points of the study.
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Исходная характеристика пациентов
Characteristics of patients

Параметры/Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Пол/Gender			
Мужчины/Males	21 (95,5 %)	19 (90,5 %)	21 (91,3 %)
Женщины/Females	1 (4,5 %)	2 (9,5 %)	2 (8,7 %)
Возраст, лет/Age, years	64 (59; 69)	65 (58; 67)	63 (59; 68)
Статус курения/Smoking status			
Курящие/Smokers	14 (63,6 %)	13 (61,9 %)	13 (56,5 %)
Бывшие курильщики/Former smokers	7 (31,8 %)	5 (23,8 %)	8 (34,8 %)
Не курящие/Non-smokers	1 (4,6 %)	3 (14,3 %)	2 (8,7 %)
Стаж курения, лет/ Smoking experience, years	37,5 (30; 45)	35 (30; 40)	35 (30; 40)
ИКЧ, пачка/лет/ Smoking index (SI), pack/years	37 (30; 45)	35 (30; 40)	35 (30; 47,5)
Степень обструктивных нарушений по GOLD/Severity of obstructive lung disease (GOLD)			
Легкая/Mild	12 (54,6 %)	10 (47,6 %)	13 (56,5 %)
Средняя/Moderate	8 (36,4 %)	9 (42,9 %)	8 (34,8 %)
Тяжелая/Severe	2 (9,1 %)	2 (9,5 %)	2 (8,7 %)
Фенотип ХОБЛ/COPD phenotype			
Эмфизема/Emphysema	15 (68,2 %)	15 (71,4 %)	13 (56,5 %)
Хронический бронхит/Chronic bronchitis	1 (4,6 %)	3 (14,3 %)	4 (17,4 %)
Смешанный/Mixed	6 (27,3 %)	3 (14,3 %)	6 (26,1 %)
Пациенты с обострением ХОБЛ за 3 мес до исследования/ Patients with COPD 3 months before examination	8 (36,4 %)	7 (33,3 %)	9 (39,1 %)
Пациенты с пневмонией за 3 мес до исследования/ Patients with pneumonia 3 months before examination	10 (45,5 %)	8 (38,1 %)	9 (39,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); ИКЧ – индекс курящего человека; таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); SI – smoker index; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологическая характеристика НМРЛ
Clinical and morphological characteristics of NSCLC

Параметры/Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Форма рака легкого/Locations of lung cancer			
Центральная/Central	12 (54,5 %)	11 (52,4 %)	14 (60,9 %)
Периферическая/Peripheral	10 (45,5 %)	10 (47,6 %)	9 (39,1 %)
Стадии/Stages			
I B	3 (13,6 %)	3 (14,3 %)	5 (21,7 %)
II A	3 (13,6 %)	2 (9,5 %)	4 (17,4 %)
II B	5 (22,7 %)	5 (23,8 %)	4 (17,4 %)
III A	11 (50 %)	11 (52,4 %)	10 (43,5 %)
Гистологический вариант опухоли/Histological type of the tumor			
Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	17 (77,3 %)	15 (71,4 %)	15 (65,2 %)
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	5 (22,7 %)	6 (28,6 %)	7 (30,4 %)
Крупноклеточный рак/ Large cell carcinoma	—	—	1 (4,4 %)
Степень дифференцировки опухоли/Differentiation grade			
Высокая/Well differentiated	1 (4,5 %)	1 (4,8 %)	3 (13 %)
Умеренная/Moderately differentiated	14 (63,6 %)	12 (57,2 %)	11 (47,8 %)
Низкая/Poorly differentiated	7 (31,8 %)	8 (38,1 %)	9 (39,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); created by the authors.

После постановки диагноза НМРЛ у всех пациентов до начала лечения проводилась оценка вентиляционной функции (спирометрия, бодиплетизмография), градиента плотности паренхимы легких и площади эмфизематозно измененных участков легких (компьютерная томография высокого разрешения – КТВР). Затем подобное исследование в группах ТБ и КДБ выполнялось после предоперационной бронхолитической терапии и НАХТ (до операции) и далее во всех 3 группах, спустя 6 нед после хирургического лечения (рис. 1). Выраженность респираторных симптомов оценивалась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) и опроснику CAT (COPD Assessment Test) [10].

Эффективность НАХТ в группах ТБ и КДБ была сопоставима ($p>0,05$) и в большинстве случаев соответствовала стабилизации опухолевого процесса – у 90,5 и 85,7 % больных соответственно (табл. 3). Хирургическое лечение проведено у всех больных и включало лобэктомию (47 %), билобэктомию (22,7 %) и пневмонэктомию (30,3 %). Значимых межгрупповых отличий по объему хирургического лечения не было ($p>0,05$).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот n (%). Сравнение количественных и качественных по-

казателей независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей зависимых выборок осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Результаты считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения у пациентов с НМРЛ отмечалась вариабельность нарушений вентиляции легких, обусловленных ХОБЛ. При этом доминировали легкие и среднетяжелые формы бронхиальной обструкции (табл. 1). Примечательно, что у 42 (63,6 %) пациентов ХОБЛ впервые диагностирована в рамках госпитализации по поводу НМРЛ. Во всех группах значимо преобладал эмфизематозный фенотип ХОБЛ, который был выявлен у 43 (65,2 %) пациентов. Смешанный фенотип ХОБЛ идентифицирован у 15 (22,7 %), изолированный фенотип хронического бронхита – у 8 (12,1 %) больных, что соответствует литературным данным [11]. Исходно выраженность респираторных симптомов по опроснику CAT составила 12 баллов в группе ТБ, 10 баллов – в группе КДБ и 10 баллов – в группе контроля. По шкале mMRC у 45 (68,2 %) пациентов выраженность одышки оценена на 1 балл, у 21 (31,8 %) – на 2 балла. Различия между группами не выявлены ($p>0,05$).

Таблица 3/Table 3

Методы комбинированного лечения
Methods of combined modality treatment

Метод лечения/ Treatment method	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Неоадьювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy			
Частичная регрессия/Partial regression	2 (9,1 %)	3 (14,3 %)	–
Стабилизация/Stable disease	20 (90,9 %)	18 (85,7 %)	–
Объем операции/Extent of surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	9 (40,9 %)	11 (52,3 %)	11 (47,8 %)
Билобэктомия/Bilobectomy	5 (22,7 %)	4 (19,1 %)	6 (26,1 %)
Пневмонэктомия/Pneumonectomy	8 (36,4 %)	6 (28,6 %)	6 (26,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); created by the authors.

Динамика спирометрических показателей

До начала лечения легкая степень обструктивных нарушений вентиляции (% ОФВ1 от должного значения после пробы с сальбутамолом (пост-ОФВ1) >80 %) выявлена у 35 (53 %) пациентов, обструкция средней степени тяжести (пост-ОФВ1 50–80 %) – у 25 (37,9 %), тяжелое течение ХОБЛ (пост-ОФВ1 30–50 %) – у 6 (9,1 %). При этом значимых различий по тяжести бронхообструкции между группами не выявлено ($p>0,05$). Также не было межгрупповых отличий по постбронходилатационным показателям жизненной емкости легких (пост-ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (пост-ФЖЕЛ) ($p>0,05$). Соотношение пост-ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) при исходной оценке во всех группах и у 100 % пациентов составило $<0,7$ (табл. 4).

После предоперационной подготовки с применением ТБ и КДБ наблюдалось значимое увеличение постбронходилатационных показателей ОФВ1, ФЖЕЛ и ЖЕЛ относительно исходных данных. Несмотря на отсутствие значимых отличий между группами ТБ и КДБ на предоперационном этапе ($p>0,05$), в группе ТБ по сравнению с группой КДБ отмечен более выраженный прирост значения пост-ОФВ1 – 0,21 и 0,1 л соответственно. Вместе с этим, полученные результаты в группах ТБ и КДБ значимо не отличались от исходных данных группы контроля (табл. 4).

Через 6 нед после операции во всех группах выявлено значимое снижение показателей пост-ОФВ1, пост-ФЖЕЛ и пост-ЖЕЛ относительно предоперационного этапа ($p<0,05$). При этом значение пост-ЖЕЛ% в группе ТБ было значимо более низким по сравнению с группой КДБ – 69 и 77 % соответственно ($p=0,019$), хотя обе группы не показали значимых различий с группой контроля. По показателю пост-ФЖЕЛ% группа ТБ демонстрировала значимо более низкие результаты (65 %) по сравнению с группой КДБ (76 %) ($p=0,004$) и с группой контроля – 72 % ($p=0,042$) (табл. 4). Полученные результаты могут быть объяснены исходно более низкими значениями пост-ЖЕЛ% и

пост-ФЖЕЛ% в группе ТБ, а также большим числом выполненных пневмонэктомий относительно групп КДБ и контроля.

Вентиляционные нарушения по данным бодиплетизмографии

До начала лечения медианы значений общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) во всех группах значимо не различались ($p>0,05$) (табл. 4). В каждой из групп были пациенты с признаками «воздушных ловушек» (повышенное значение отношения ООЛ/ОЕЛ%): в группе ТБ – у 16 (76,2 %) пациентов, в группе КДБ – у 13 (65 %) и в группе контроля – у 15 (78,9 %) (межгрупповое $p>0,05$). По показателю бронхиального сопротивления (R_{tot}) исходно группы ТБ, КДБ и контроля также значимо не отличались – 106, 102 и 107 % соответственно.

В результате бронхолитической терапии на предоперационном этапе медианы показателя бронхиального сопротивления (R_{tot}) уменьшились относительно исходных данных: в группе ТБ – со 106 до 98 % ($p=0,002$), в группе КДБ – со 102 до 97 % ($p>0,05$), демонстрируя при этом значимо более низкие величины (благоприятный результат фармакотерапевтической поддержки), чем в группе контроля, – 107 % ($p<0,05$), в которой подготовка ингаляционными бронхолитиками перед операцией не проводилась (табл. 4).

В послеоперационном периоде, через 6 нед после вмешательства в каждой группе зафиксировано значимое снижение показателей ООЛ, ОЕЛ и ФОЕ. Более низкие значения ООЛ и ОЕЛ в группе ТБ были, по нашему мнению, в большей мере обусловлены объемом выполненных операций (табл. 3). Установлено, что в группе ТБ разница между значениями медиан ОЕЛ и ФОЕ до и после операции значимо отличалась от показателей в группах КДБ и контроля ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют как о сокращении объема легочной паренхимы в результате резекции, так

Таблица 4/Table 4

Межгрупповые различия показателей спирометрии, бодиплетизмографии и состояния легочной паренхимы в динамике

Intergroup differences in spirometry, body plethysmography and the state of the lung parenchyma over time

Параметры/ Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)	Сравнение (p)/ Comparison (p)		
	1	2	3	1 и 2	1 и 3	2 и 3
Показатели спирометрии/Spirometry parameters						
Пост-ОФВ1 в T1, % к должному/ Post-FEV1in T1, %	75 (65,8; 82,3)	76 (67,5; 85)	79 (75; 85)		>0,05	
Пост-ОФВ1 в T2, % к должному/ Post-FEV1in T2, %	82,5 (75,8; 89)	80 (73,5; 87,5)	79 (75; 85)		>0,05	
Пост-ОФВ1 в T3, % к должному/ Post-FEV1in T3, %	57,5 (49; 62,5)	61 (54,5; 65,5)	58 (50; 65)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T1, % к должному/ Post-VC in T1, %	95,5 (90,8; 108,3)	109 (96; 120)	103 (98; 112)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T2, % к должному/ Post-VC in T2, %	104 (94,8; 113,8)	112 (100; 122)	103 (98; 112)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T3, % к должному/ Post-VC in T3, %	69 (60,8; 77)	77 (70,5; 80,5)	72 (58; 81)	0,019	>0,05	>0,05
Пост-ФЖЕЛ в T1, % к должному/ Post-FVC in T1, %	101 (84,3; 107,3)	103 (91; 116)	106 (95; 113)		>0,05	
Пост-ФЖЕЛ в T2, % к должному/ Post-FVC in T2, %	107,5 (89,5; 110)	106 (95; 117,5)	106 (95; 113)		>0,05	
Пост-ФЖЕЛ в T3, % к должному/ Post-FVC in T3, %	65 (55; 73,3)	76 (67,5; 80)	72 (63; 82)	0,004	0,042	>0,05
Пост-ОФВ1/ФЖЕЛ в T1/ Post-FEV1/Post-FVC in T1, %	65 (55; 68)	63 (55; 67)	61 (55; 65)		>0,05	
Показатели бодиплетизмографии/Body plethysmography parameters						
ООЛ в T1, % к должному/RV in T1, %	121 (98,5; 134)	112 (98; 125,3)	121 (106; 128)		>0,05	
ООЛ в T2, % к должному/RV in T2, %	114 (94,5; 126,5)	108 (95; 123)	121 (106; 128)		>0,05	
ООЛ в T3, % к должному/RV in T3, %	74 (68; 86)	86 (76; 97)	88 (80,5; 105,8)	0,041	0,023	>0,05
ОЕЛ в T1, % к должному/TLC in T1, %	103 (95,5; 113)	103 (99; 110)	108 (100; 112)		>0,05	
ОЕЛ в T2, % к должному/TLC in T2, %	103 (92,5; 108)	103 (98; 105)	108 (100; 112)		>0,05	
ОЕЛ в T3, % к должному/TLC in T3, %	70 (65; 80)	80 (75; 90)	86 (73,8; 91,3)	0,008	0,009	>0,05
ФОВ в T1, % к должному/ITGV in T1, %	106 (92; 119,5)	104 (94,3; 111,5)	110 (103; 118)		>0,05	
ФОВ в T2, % к должному/ ITGV in T2, %	104 (89; 110,5)	100 (85,8; 105,3)	110 (103; 118)	>0,05	>0,05	0,049
ФОВ в T3, % к должному/ ITGV in T3, %	74 (65; 82)	81 (76,3; 88)	87 (78; 96)	>0,05	0,005	>0,05
ООЛ/ОЕЛ в T1, % / RV/TLC in T1, %	107 (100; 117,5)	103 (90,8; 106,8)	104 (97; 109)		>0,05	
ООЛ/ОЕЛ в T2, % / RV/TLC in T2, %	106 (94,5; 112,5)	97 (86; 110)	104 (97; 109)		>0,05	
ООЛ/ОЕЛ в T3, % / RV/TLC in T3, %	97 (87; 103)	100 (90; 104)	101,5 (90,8; 110,3)		>0,05	
Rtot в T1, % к должному/Rtot in T1, %	106 (95,5; 138)	102 (94,3; 104,3)	107 (105; 124)		>0,05	
Rtot в T2, % к должному/Rtot in T2, %	98 (90; 106)	97 (87; 103)	107 (105; 124)	>0,05	0,014	0,049
Rtot в T3, % к должному/Rtot in T3, %	86 (83; 91,2)	93 (71,3; 99,8)	101,5 (93; 111,8)	0,03	0,02	0,041
Данные КТВР легких/Data of high resolution computed tomography of lungs						
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T1/ Inspiratory parenchymal density, HU, T1	-852 (-822; -875,8)	-864 (-839,5; -880)	-865 (-854; -875)		>0,05	
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T2/ Inspiratory parenchymal density, HU, T2	-865 (-833; -878,5)	-860 (-842; -884)	-865 (-854; -875)		>0,05	
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T3/ Inspiratory parenchymal density, HU, T3	-844 (-826,5; -870,5)	-870,5 (-842,5; -892,3)	-870,5 (-852,5; -876)	0,022	0,019	>0,05
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T1/ Exhaled parenchyma density, HU, T1	-839 (-756,8; -857,8)	-844 (-795; -870)	-855 (-844; -879)		>0,05	
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T2/ Exhaled parenchyma density, HU, T2	-785 (-756,5; -820,5)	-816 (-799; -868,5)	-855 (-844; -879)	0,028	0,049	<0,001
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T3/ Exhaled parenchyma densiv. HU, T3	-780 (-765; -818,5)	-822 (-803,5; -875)	-850,5 (-823,3; -883,8)	0,005	<0,001	>0,05

Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T1/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T1	1827 (1556; 2209,5)	2003 (1086; 2298,5)	1860 (1309; 2153)	>0,05		
Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T2/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T2	1192 (702,5; 1571)	1896 (1118; 2159)	1860 (1309; 2153)	0,006	0,001	>0,05
Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T3/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T3	220 (78; 612)	1025 (567; 1472,5)	1002 (560; 1272,3)	<0,001	0,002	>0,05
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T1/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T1	575 (148; 854,5)	560 (478; 868,5)	670 (503; 970)	>0,05		
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T2/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T2	216 (92; 511)	480 (384,5; 712,5)	670 (503; 970)	0,015	0,003	0,010
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T3/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T3	34 (0; 134,5)	219 (120,8; 429,5)	327 (230; 780)	0,001	<0,001	>0,05

Примечания: Т – контрольная точка исследования, в группе контроля Т1=Т2; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю сек; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; НУ – единицы Хаунсфилда; Rtot – бронхиальное сопротивление; таблица составлена авторами.

Notes: T – control point of the study, in the control group T1=T2; FEV1 – forced expiratory volume in 1 second; VC – vital capacity of the lungs; FVC – forced VC; RV – residual volume; TLC – total lung capacity; ITGV – intrathoracic gas volume; HRCT – high resolution computed tomography; HU are Hounsfield units; Rtot – bronchial resistance; created by the authors.

и о положительном эффекте бронхолитической терапии в виде снижения гиперинфляции легких и сокращения количества «воздушных ловушек». Кроме того, проведение бронхолитической терапии в послеоперационном периоде способствовало уменьшению бронхиального сопротивления во всех группах больных: в группе ТБ медиана показателя Rtot значительно снизилась относительно данных до операции с 98 до 86 % ($p=0,001$) и была значительно лучше, чем послеоперационные показатели в группах КДБ – 93 % ($p=0,03$) и контроля – 101,5 % ($p=0,02$).

Оценка состояния легочной паренхимы на основании КТВР

Известно, что НМРЛ, возникающий на фоне эмфиземы, обладает более агрессивным характером течения и чаще рецидивирует [4]. В связи с этим очень важной является количественная оценка выраженности эмфиземы [12]. По данным КТВР эмфизема легких выявлена у подавляющего большинства пациентов: в группе ТБ – у 21 (95,4 %), в группе КДБ – у 18 (85,7 %), в группе контроля – у 19 (82,6 %).

Плотность легочной ткани, измеренная на вдохе, исходно и перед операцией в сравниваемых группах существенно не отличалась ($p>0,05$).

Однако через 6 нед после операции данный показатель в группе ТБ был значимо выше (-844 НУ) по сравнению с группами КДБ (-870,5 НУ, $p=0,022$) и контроля (-870,5 НУ, $p=0,019$) (табл. 4). Данный факт обусловлен снижением степени выраженности эмфиземы легких за счет пролонгированной бронхолитической терапии с применением длительно действующего тиотропия бромид.

Плотность паренхимы легких на выдохе при предоперационной бронхолитической терапии в группах ТБ и КДБ повышалась, что свидетельствует о положительном эффекте в виде снижения гиперинфляции легких. При этом результаты в группе ТБ были значимо лучше (-785 НУ) относительно групп КДБ (-816 НУ, $p=0,028$) и контроля (-855 НУ, $p<0,049$). В послеоперационном периоде в группе ТБ сохранялись значимо лучшие показатели, чем в группах КДБ и контроля ($p<0,05$), в которых бронхолитическая терапия проводилась с использованием короткодействующей комбинации ипратропия бромид/фенотерола (табл. 4).

В результате предоперационной бронхолитической терапии в группах ТБ и КДБ инспираторный объем участков эмфиземы снижался относительно исходных данных (табл. 4). Следует отметить, что в группе ТБ был достигнут наиболее выраженный эффект, который значимо отличался от группы КДБ

($p=0,006$) – медиана объема эмфизематозных участков уменьшилась на 635 и 107 см³ соответственно. После операции во всех группах зафиксировано резкое снижение данного параметра, при этом показатели в группе ТБ (220 см³) были значимо лучше, чем в группах КДБ (1025 см³, $p<0,001$) и контроля (1002 см³, $p=0,002$).

При анализе объема эмфизематозных участков на выдохе установлено, что после бронхолитической терапии перед операцией в группах ТБ и КДБ зафиксировано снижение показателей относительно исходных данных – на 359 и 80 см³ соответственно (значимость межгруппового отличия $p=0,015$), что подтверждает положительное влияние пролонгированной антихолинергической терапии на состояние легочной паренхимы при ХОБЛ. Через 6 нед после операции в сравниваемых группах отмечено выраженное сокращение объема эмфизематозных участков на выдохе. Следует отметить, что данный показатель был наименьшим в группе ТБ (34 см³) и значимо отличался от группы КДБ (219 см³, $p=0,001$) и контроля (327 см³, $p<0,001$).

После хирургического лечения большое внимание уделялось особенностям течения послеоперационного периода. В течение 6 нед после операции частота обострений ХОБЛ была значимо меньшей в группе ТБ – у 1 (4,6 %) пациента – по сравнению с группой КДБ – у 9 (42,9 %) и контроля – у 12 (52,2 %) больных соответственно. Пневмонии в послеоперационном периоде возникли у 15 (22,7 %) больных, во всех 3 группах без значимых различий между ними ($p>0,05$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., Black P.N., Metcalf P., Gamble G.D. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009; 34(2): 380–6. doi: 10.1183/09031936.00144208.
2. Kondo R., Yoshida K., Eguchi T., Kobayashi N., Saito G., Hamanaka K., Shiina T., Kurai M. Clinical features of lung cancer in smokers with light and mild chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(6): 1439–43. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.017.
3. Vermaelen K., Brusselle G. Exposing a deadly alliance: novel insights into the biological links between COPD and lung cancer. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26(5): 544–54. doi: 10.1016/j.pupt.2013.05.003.
4. Murakami J., Ueda K., Sano F., Hayashi M., Nishimoto A., Hamano K. Pulmonary emphysema and tumor microenvironment in primary lung cancer. *J Surg Res.* 2016; 200(2): 690–7. doi: 10.1016/j.jss.2015.09.004.
5. Добнер С.Ю., Федосенко С.В., Родионов Е.О., Яровой Н.Д., Петров В.А., Тузиков С.А., Старовойтова Е.А., Самыкина И.А. Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 21(3): 41–9. [Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Rodionov E.O., Yarovoy N.D., Petrov V.A., Tuzikov S.A., Starovoi-tova E.A., Samykin I.A. Lung cancer in patients with COPD and factors associated with reduced survival. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022; 21(3): 41–9. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-41-49.
6. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 s):

Заключение

Сочетание НМРЛ и ХОБЛ остается актуальной проблемой современной онкопульмонологии, так как ХОБЛ приводит к снижению показателей ФВД и является фактором, определяющим частоту послеоперационных осложнений и летальных исходов у больных НМРЛ. Долгосрочная предоперационная ингаляционная бронхолитическая терапия позволяет значимо улучшить ключевые показатели ФВД относительно исходных данных – повысить значения ОФВ1, ФЖЕЛ и ЖЕЛ, а также снизить медианы ООЛ, ФОЕ и соотношение ООЛ/ОЕЛ, что указывает на уменьшение выраженности «воздушных ловушек» и гиперинфляции. Кроме того, бронхолитическая терапия на этапе подготовки к хирургическому лечению улучшает состояние легочной паренхимы, в частности, происходит существенное снижение объема гипервоздушных участков легких. При этом значимо лучшие результаты достигаются за счет использования лекарственных средств пролонгированного действия – тиотропия бромид в системе доставки Респимат. В послеоперационном периоде продолжение приема тиотропия бромид в системе доставки Респимат приводит к значимому сокращению степени выраженности бронхиального сопротивления (R_{tot}), улучшению плотности паренхимы и снижению объема эмфизематозных участков в легких относительно короткодействующей фиксированной комбинации ипратропиума бромид/фенотерола в форме ДАИ, что обеспечивает надежную профилактику обострений ХОБЛ и предотвращает развитие неблагоприятных исходов.

166–90. doi: 10.1378/chest.12-2395. Erratum in: *Chest.* 2014; 145(2): 437.

7. Белялова Н.С., Дворниченко В.В., Менг А.А., Моклоков А.В., Лелявин Б.И., Сокольников М.В., Улыбин П.С., Хаматов Р.К. Факторы риска хирургии легких: возраст и респираторная функция. Российский онкологический журнал. 2009; (1): 48–9. [Belyalova N.S., Dvornichenko V.V., Meng A.A., Moklokov A.V., Lelyavin B.I., Sokolnikov M.V., Ulybin P.S., Khamatov R.K. Risk factors from lung surgery: age and respiratory function. *Russian Journal of Oncology.* 2009; (1): 48–9. (in Russian)].

8. Adcock I.M., Caramori G., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration.* 2011; 81(4): 265–84. doi: 10.1159/000324601.

9. Roy E., Rheault J., Pigeon M.A., Ugalde P.A., Racine C., Simard S., Chouinard G., Lippens A., Lacasse Y., Maltais F. Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chron Respir Dis.* 2020; 17. doi: 10.1177/1479973120925430.

10. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Resp Med.* 2022; 11(1). doi: 10.1016/S2213-2600(22)00494-5.

11. González J., Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Seijo L.M., Reeves A.P., Yip R., Xie Y., Chung M., Sánchez-Salcedo P., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Del Mar Ocón M., Pueyo J., Bastarrika G., de-Torres J.P., Zulueta J.J. Emphysema phenotypes and lung cancer risk. *PLoS One.* 2019 Jul 25; 14(7). doi: 10.1371/journal.pone.0219187.

12. Akira M., Toyokawa K., Inoue Y., Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *Am J Roentgenol.* 2009; 192(1): 267–72. doi: 10.2214/AJR.07.3953.

Поступила/Received 11.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 06.06.2023

Принята к публикации/Accepted 27.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добнер Светлана Юрьевна, врач-терапевт, заведующая общеклиническим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9166-2078. ORCID: 0000-0002-0338-3786.

Федосенко Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1730-3808. ORCID: 0000-0001-6655-3300.

Доброев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Яровой Николай Дмитриевич, врач-статистик, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3619-6095.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3136-7543.

Дубаков Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6611-8621.

Старовойтова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4281-1157.

Денисова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1652-9622.

Кириллова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9549-9614.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добнер Светлана Юрьевна: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Федосенко Сергей Вячеславович: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Доброев Алексей Юрьевич: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Яровой Николай Дмитриевич: статистическая обработка.

Самцов Евгений Николаевич: сбор и обработка материала.

Дубаков Алексей Владимирович: сбор и обработка материала.

Старовойтова Елена Александровна: сбор и обработка материала.

Денисова Ольга Александровна: сбор и обработка материала.

Кириллова Наталья Александровна: сбор и обработка материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 10 от 26.09.16.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana Yu. Dobner, MD, Head of the General Clinical Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0338-3786.

Sergey V. Fedosenko, MD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6655-3300.

Aleksey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Nikolai D. Yarovoy, MD, Physician-Statistician, Tomsk Regional Oncological Dispensary (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3619-6095.

Evgeny N. Samtsov, MD, DSc, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexey V. Dubakov, MD, PhD, Department of Functional Diagnosis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4281-1157.

Olga A. Denisova, MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1652-9622.

Natalia A. Kirillova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9549-9614.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Svetlana Yu. Dobner: concept and design of the study, writing of the manuscript.

Sergey V. Fedosenko: concept and design of the study, writing of the manuscript.

Aleksey Yu. Dobrodeev: concept and design of the study, editing.

Nikolai D. Yarovoy: statistical processing.

Evgeny N. Samtsov: data collection and analysis.

Alexey V. Dubakov: data collection and analysis.

Elena A. Starovoytova: data collection and analysis.

Olga A. Denisova: data collection and analysis.

Natalia A. Kirillova: data collection and analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMC (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 26, 2016

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

УДК: 616.441-006.6:577.175.446]-076

Для цитирования: Северская Н.В., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В., Белякова А.С., Исаев П.А., Польшин В.В., Ильин А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Определение кальцитонина и РЭА в пунктате узла щитовидной железы для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

For citation: Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V., Belyakova A.S., Isaev P.A., Polkin V.V., Ilyin A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Measurement of calcitonin and cea in the needle washout fluid from thyroid nodule for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА И РЭА В ПУНКТАТЕ УЗЛА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Северская¹, И.В. Чеботарева¹, Н.В. Желонкина¹, А.С. Белякова¹,
П.А. Исаев¹, В.В. Польшин¹, А.А. Ильин¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3}

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10¹
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6²
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4³

Аннотация

Актуальность. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) экспрессирует кальцитонин (КТ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА). Определение КТ в смыве из иглы после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ-КТ) улучшает цитологическую диагностику МРЩЖ. Однако отсутствие рекомендованного порогового значения ТАБ-КТ затрудняет его клиническое использование. Определение РЭА в смыве из иглы (ТАБ-РЭА) при МРЩЖ не изучалось. **Цель исследования** – оценить информативность и предложить пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА для диагностики МРЩЖ. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ 164 образцов смывов из иглы, полученных у 92 пациентов с узлами щитовидной железы, которым проводилась ТАБ с последующим цитологическим исследованием и определением ТАБ-КТ. Гистологически верифицировано 17 МРЩЖ и 41 не-МРЩЖ. 106 узлов, определенных цитологически как не-МРЩЖ, не оперированы. В 29 образцах дополнительно исследовали ТАБ-РЭА. Пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа. **Результаты.** Уровень ТАБ-КТ во всех узлах МРЩЖ, кроме одного, был >2000 пг/мл, в одном – 638 пг/мл. В узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ <10 пг/мл – в 81 %, <100 пг/мл – в 90 %, однако у 5 % он был >500 пг/мл и у 2 % >1000 пг/мл. При пороге 590 пг/мл чувствительность и специфичность ТАБ-КТ 100 и 96 %, при пороге 1721 пг/мл – 94 и 99 %. Доля ложноположительных результатов ТАБ-КТ – 3,7 и 1,2 % при пороге 590 и 1721 пг/мл соответственно. Медиана ТАБ-РЭА в МРЩЖ – 59,3 нг/мл, в не-МРЩЖ – 1,5 нг/мл. При пороге ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл чувствительность – 86 %, специфичность – 100 %. Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ, но не выявило МРЩЖ у 2 пациентов с низким ТАБ-РЭА (ложноотрицательные – 6,9 %). Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией (n=9) ТАБ-РЭА позволил дифференцировать МРЩЖ с 100 % чувствительностью и специфичностью. **Заключение.** Максимальная чувствительность ТАБ-КТ в узле ЩЖ – при пороге 590 пг/мл (100 %), максимальная специфичность – при пороге 1721 пг/мл (99 %). Главной проблемой ТАБ-КТ является риск ложноположительного результата. Для снижения ложноположительных результатов мы рекомендуем определять ТАБ-РЭА в узлах с отрицательной цитологией и высоким ТАБ-КТ. При пороге 7,5 нг/мл ТАБ-РЭА позволяет исключить все ложноположительные ТАБ-КТ.

Ключевые слова: кальцитонин, РЭА, медуллярный рак щитовидной железы, узел щитовидной железы, смыв из иглы, тонкоигольная аспирационная биопсия.

MEASUREMENT OF CALCITONIN AND CEA IN THE NEEDLE WASHOUT FLUID FROM THYROID NODULE FOR THE DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

N.V. Severskaya¹, I.V. Chebotareva¹, N.V. Zhelonkina¹, A.S. Belyakova¹,
P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, A.A. Ilyin¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3}

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia¹
RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia²
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia³

Abstract

Background. Medullary thyroid carcinoma (MTC) produces serum markers including calcitonin (CT) and carcinoembryonic antigen (CEA). The measurement of CT in fine-needle aspirate washout fluid (FNA-CT) improves the cytological diagnosis of MTC. However, no data are available about cut-off values for FNA-CT using currently immunoassay. The measurement of CEA in the needle washout fluid (FNA-CEA) in MTC has not been studied. **Objective:** to assess the diagnostic value and propose cut-off values for FNA-CT and FNA-CEA in the thyroid nodule to diagnose MTC. **Material and Methods.** We conducted a retrospective analysis of 164 samples of fine-needle aspirate washout fluid collected from 92 patients with thyroid nodules, who underwent FNA followed by cytological examination and measurement of FNA-CT. Seventeen cases with MTC and 41 with non-MTC nodules were histologically verified. One hundred and six nodules identified as non-MTC by cytology were not operated on. FNA-CEA was additionally studied in 29 samples. The cut-off value was determined by ROC analysis. **Results.** The FNA-CT level was >2000 pg/ml in all MTC nodules, except for one, in which the FNA-CT level was 638 pg/ml. In non-MTC nodules, the FNA-CT levels were <10 pg/ml and <100 pg/ml in 81 % and 90 %, respectively, however, it was >500 pg/ml in 5 %, and >1000 pg/ml in 2 %. At a cut-off value of 590 pg/ml, the sensitivity and specificity of FNA-CT were 100 % and 96 %, and at a cut-off of 1721 pg/ml, the corresponding values were 94 % and 99 %. The false positive FNA-CT values were 3.7 % and 1.2 % at the cut-off values of 590 pg/ml and 1721 pg/ml, respectively. The median levels of FNA-CEA in MTC and non-MTC nodules were 59.3 ng/ml and 1.5 ng/ml, respectively. At a cut-off value of 7.5 ng/ml, the sensitivity of FNA-CEA was 86 % and specificity was 100 %. Additional measurement of FNA-CEA prevented all false-positive results of FNA-CT, but did not detect 2 MTCs with low FNA-CEA levels (false-negative rate of 6.9 %). Among samples with FNA-CT value of >590 pg/mL and negative cytology (n=9), FNA-CEA differentiated MTC with 100 % sensitivity and specificity. **Conclusion.** The maximum sensitivity of FNA-CT in the thyroid nodule was at a cut-off value of 590 pg/ml (100 %), the maximum specificity was at a cut-off value of 1721 pg/ml (99 %). Risk of false positive result is the major challenge of FNA-CT. To reduce false-positive results, we recommend to measure FNA-CEA in the nodules with negative cytology and high level of FNA-CT. At a cut-off value of 7.5 ng/mL, FNA-CEA allows the false-positive FNA-CT to be excluded.

Key words: calcitonin, CEA, medullary thyroid carcinoma, thyroid nodule, needle washout, fine needle aspiration biopsy.

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из парафолликулярных С-клеток и экспрессирует кальцитонин (КТ), который является высокочувствительным и специфичным маркером заболевания и используется для диагностики, оценки эффективности проведенного лечения и наблюдения [1, 2]. Определение КТ в сыворотке крови рекомендовано для скрининга МРЩЖ среди пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) [3]. Обнаружение повышенного уровня КТ в сыворотке является показанием для дальнейшего обследования, в том числе проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием [4]. Однако информативность цитологического ис-

следования при МРЩЖ невысока и варьирует от 10 до 86 %, составляя в среднем 54 % [5]. С другой стороны, умеренное повышение сывороточного КТ (<100 пг/мл) не всегда указывает на МРЩЖ и может наблюдаться при других состояниях [6]. В сомнительных случаях, когда подозревается МРЩЖ, а клинические данные противоречивы, КТ определяют в смыве из иглы после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ-КТ). Определение ТАБ-КТ повышает информативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ [5]. Однако существуют проблемы, связанные с интерпретацией результата ТАБ-КТ, препятствующие широкому внедрению метода в клиническую практику. Во-первых, это отсутствие единого по-

рогового значения ТАБ-КТ, и его рекомендовано установить в каждой лаборатории [7]. Во-вторых, у некоторых больных без МРЦЖ может определяться высокий уровень ТАБ-КТ, предположительно за счет прохождения пункционной иглы через очаги С-клеточной гиперплазии [8, 9], которые могут присутствовать у пациентов с хроническим тиреоидитом, узловым зобом, папиллярным раком, гиперпаратиреозом [10].

Неспецифическое повышение ТАБ-КТ у больных с умеренно повышенным сывороточным КТ (<100 пг/мл) и отрицательным цитологическим заключением представляет дилемму и требует экспертной оценки [4]. В таких случаях могут быть предложены проведение иммуно-цитохимического исследования [9], наблюдение с повторным исследованием сывороточного КТ и ТАБ-КТ, определение ТАБ-КТ из окружающей ткани ЩЖ, исследование раково-эмбрионального антигена в сыворотке [4, 6]. В некоторых случаях проводится операция с диагностической целью [8].

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) является вторым опухолевым маркером, который используют у больных МРЦЖ [1]. Уровень РЭА в сыворотке крови повышен у 70 % больных МРЦЖ до операции, коррелирует со степенью распространенности и агрессивностью МРЦЖ [11]. Однако учитывая то, что повышение сывороточного РЭА не является специфичным для МРЦЖ и его уровень может повышаться при других раках, чаще колоректальном, определение РЭА при МРЦЖ чаще используют после тиреоидэктомии, для диагностики прогрессирования заболевания [1, 4]. Имеются единичные сообщения об определении РЭА в смыве после пункционной биопсии (ТАБ-РЭА) у больных МРЦЖ [12].

Цель исследования – оценить информативность и предложить пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА для диагностики МРЦЖ.

Материал и методы

Ретроспективный анализ 164 пунктатов узлов ЩЖ, полученных у 92 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, которым проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием и определением ТАБ-КТ. В 29 пунктатах дополнительно исследовали ТАБ-РЭА.

Пункционная аспирационная биопсия узлов ЩЖ проводилась под контролем УЗИ. После приготовления цитологического мазка пункционная игла промывалась в 1 мл физраствора, в котором затем измеряли концентрацию КТ и РЭА. Определяли КТ и РЭА с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа на платформе Cobas e (Roche Diagnostics, Germany). Диапазон измерения КТ 0,5 – 2000 пг/мл, РЭА 0,2 – 1000 нг/мл. Значение КТ >2000 пг/мл и РЭА >1000 нг/мл учитывали как равное 2000 пг/мл и 1000 нг/мл соответственно.

Референсный диапазон КТ в сыворотке у женщин и мужчин – менее 9,8 пг/мл и 14,3 пг/мл соответственно; РЭА в сыворотке – менее 4,7 нг/мл.

Цитологическое исследование проведено во всех 164 случаях. Оперировано 36 больных с гистологической верификацией 58 узловых образований.

Результаты ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА сопоставлены с цитологией и данными послеоперационного гистологического заключения, если оно проводилось. В случае расхождения цитологического и гистологического результатов гистологическое заключение считалось приоритетным.

Статистический анализ проведен с помощью программ SPSS Statistics 17.0 и Microcal Origin. Описательная статистика оценивала характер распределения в выборке и была представлена в виде медианы и перцентилей. Сравнение групп проводили с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$. Пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА определяли при помощи ROC-анализа с учетом оптимальной чувствительности и специфичности. Диагностическая значимость тестов оценивалась по показателям чувствительности, специфичности, точности и прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Результаты

По данным гистологического исследования МРЦЖ верифицирован в 17 образцах (10,4 %), папиллярный рак – в 13, Гюртле-клеточный рак – в 2, фолликулярный рак – в 1, фолликулярная аденома – в 10, в том числе у 2 из оксифильных клеток, узловой зоб – в 15 случаях. Остальные 106 (64,6 %) образований гистологически не верифицированы, и диагноз основан на цитологическом заключении: узловой зоб – 99, фолликулярная опухоль – 6, папиллярный рак – 1 (табл. 1).

Чувствительность цитологического исследования в диагностике МРЦЖ составила 71 % (12/17). Из 5 случаев МРЦЖ, не выявленных при цитологическом исследовании, 2 интерпретированы как фолликулярная опухоль, 1 – как узловой зоб и в 2 случаях получен неинформативный материал (Bethesda I, 2017).

Концентрация ТАБ-КТ в узлах МРЦЖ во всех случаях, кроме одного, была >2000 пг/мл, в одном – 638 пг/мл (рис. 1). В узлах без МРЦЖ (не-МРЦЖ) уровень ТАБ-КТ варьировал от 0,5 до 2000 пг/мл (табл. 1), но в большинстве случаев (81 %) не превышал 10 пг/мл и в 90 % был <100 пг/мл. В 5 % (7/147) узлов не-МРЦЖ уровень ТАБ-КТ был >500 пг/мл, в 2 % (3/147) – >1000 пг/мл.

При анализе ROC-кривой, с включением только гистологически подтвержденных случаев ($n=58$), при пороговом значении 438 пг/мл чувствительность ТАБ-КТ – 100 %, специфичность – 98 %, при

Таблица 1/Table 1

ТАБ-КТ в узловых образованиях МРЩЖ и не-МРЩЖ

FNA-CT concentration in MTC and non-MTC nodules

Диагноз/Diagnosis	Кальцитонин в смыве, пг/мл/FNA-CT, pg/ml					
	Me	Min	25 %	75 %	95 %	Max
МРЩЖ/МТС (n=17)	2000,0	638,1	2000,0	2000,0	2000,0	2000,0
не-МРЩЖ (гистологически подтверждены, n=41)/ non-MTC (histologically confirmed, n=41):						
- ПРЩЖ/ФРЩЖ/ГРЩЖ/ПТС/ФТС/НТС (n=16);	1,2	0,5	0,8	2,8	192,8	938,3
- ФА/ФА (n=10);						
- УЗ/ХТ/НГ/АИТ (n=15)						
не-МРЩЖ (гистологически не подтверждены, n=106)/ non-MTC (no histological confirmation, n=106):						
- УЗ/ХТ/НГ/АИТ (n=99);	1,1	0,5	0,5	3,9	541,7	2000,0
- ФО/ФН (n=6);						
- ПРЩЖ/ПТС (n=1)						

Примечание: МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы; ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы; ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы; ГРЩЖ – Гюртле-клеточный рак щитовидной железы; ФА – фолликулярная аденома; ФО – фолликулярная опухоль; УЗ – узловой зоб; ХТ – хронический тиреоидит. Различия между группой МРЩЖ и не-МРЩЖ значимые ($p < 0,0001$, Mann–Whitney test); таблица составлена авторами.

Note: MTC – medullary thyroid cancer; PTC – papillary thyroid cancer; FTC – follicular thyroid cancer; HTC – Hurthle cell thyroid cancer; FA – follicular adenoma; FN – follicular neoplasia; NG – nodular goiter; AIT – autoimmune thyroiditis. Differences between MTC and non-MTC statistically significant ($p < 0.0001$, Mann–Whitney test); created by the authors.

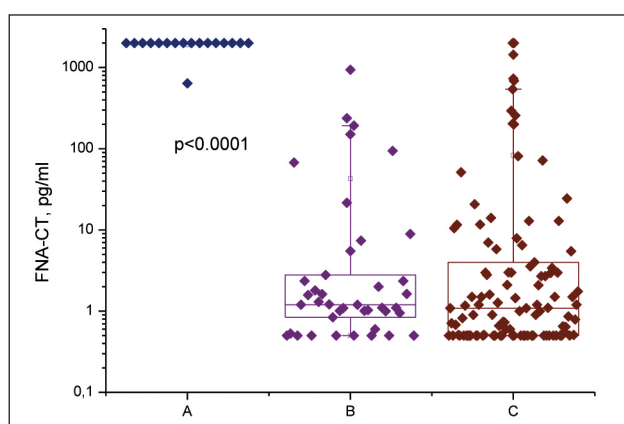


Рис. 1. Концентрация ТАБ-КТ (пг/мл) в узлах, верифицированных гистологически как МРЩЖ (А); МРЩЖ исключен (В); цитологически нет данных за МРЩЖ, но без гистологического подтверждения (С). Точки показывают значение ТАБ-КТ (пг/мл); прямоугольники – 25 и 75 перцентиль; усы – 5 и 95 перцентиль. Различия между группами А и В ($p < 0,0001$, Mann–Whitney test), А и С ($p < 0,0001$, Mann–Whitney test), В и С ($p = 0,32$, Mann–Whitney test). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. FNA-CT concentration (pg/ml) in thyroid nodules histologically verified as MTC (A); non-MTC (B); no cytological evidence for MTC, but no histological confirmation (C). Dots indicate FNA-CT value (pg/ml), rectangles – 25th and 75th percentiles, whiskers – 5th and 95th percentiles. Differences between groups A and B ($p < 0.0001$; Mann–Whitney test); A and C ($p < 0.0001$, Mann–Whitney test), B and C ($p = 0.32$, Mann–Whitney test). Note: created by the authors

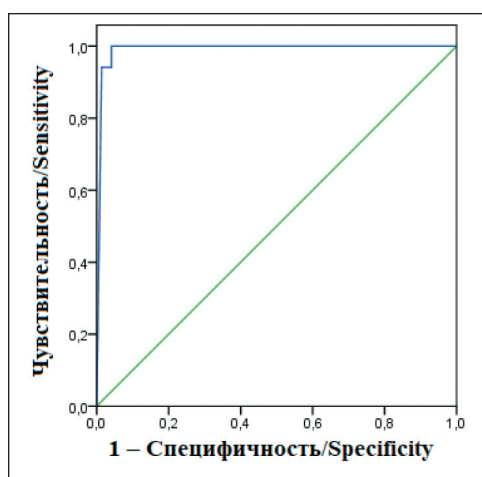


Рис. 2. ROC-анализ значений КТ в смыве из иглы для диагностики МРЩЖ. Площадь под кривой (AUC)=0,99. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC-analysis of FNA-CT values for the diagnosis of MTC. AUC=0.99. Note: created by the authors

пороге 1469 пг/мл чувствительность и специфичность – 94 % и 100 % соответственно (площадь под кривой AUC=0,99).

При включении в ROC-анализ также неоперированных пациентов (n=164) при пороговом значении 590 пг/мл чувствительность ТАБ-КТ составила 100 %, специфичность – 96 %, при пороге 1721 пг/мл чувствительность и специфичность – 94 и 99 % соответственно (рис. 2). Доля ложноположительных результатов при пороге ТАБ-КТ 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 3,7 % (6/164) и 1,2 % (2/164) соответственно.

Среди всех узлов не-МРЩЖ 11 образований пунктировано у больных с сопутствующим МРЩЖ (в окружающей тиреоидной ткани). Медиана [Q1; Q3] ТАБ-КТ в этой подгруппе составила 2,8 [1,7; 37,9] пг/мл, что значимо выше, чем у пациентов без МРЩЖ, – 1,1 [0,5; 3,0] пг/мл ($p = 0,008$, Mann–Whitney U-test). В 3 узлах с ТАБ-КТ от 25 до 94 пг/мл уровень сывороточного КТ был > 2000 пг/мл, что

Таблица 2/Table 2

Характеристика неоперированных пациентов без МРЩЖ с высоким уровнем ТАБ-КТ
Characteristics of non-operated non-MTC patients with high FNA-CT levels

Пациент, пол/возраст/ Patient,sex/age	Обследование в динамике/ Checkup number	ТАБ-КТ, пг/мл/ FNA-CT, pg/ml	Цитология/ Cytology	КТ сыворотки, пг/мл/ Serum CT, pg/ml	РЭА сыворотки/ Serum CEA, ng/ml	Наблюдение/ Follow up
К., ж/61/ K., f/61	1.	>2000	УЗ/NG	14,1	—	10 мес/ 10 month
	2.	—	УЗ/NG	12,1	1,7	
	3.	81	УЗ/NG	12,3	—	
П., м/41/ P., m/41	1.	>2000	УЗ/NG	24,6	—	7 мес/ 7 month
	2.	0,5	УЗ+ХТ/ NG+AIT	28,7	2,7	
С., м/54/ S., m/54	1.	—	НИ/ND	13,7	—	26 мес/ 26 month
	2.	684,5	УЗ/NG	11,6	2,9	
	3.	36,7	УЗ/NG	16,5	4,1	
П., м/65/ P., m/65	1.	—	НИ/ND	21,1	—	1 мес/ 1 month
	2.	541,7	УЗ+ХТ/ NG+AIT	30,7	0,9	
Н., ж/59/ N., f/59	1.	—	УЗ/NG	9,5	—	3 мес/ 3 month
	2.	731,5	УЗ/NG	6,9	—	
М., м/42/ M., m/42	1.	1442	ФО/FN	29,8	—	—

Примечание: НИ – неинформативный результат; УЗ – узловой зоб; ФО – фолликулярная опухоль;ХТ – хронический тиреоидит; таблица составлена авторами.

Note: ND – non diagnostic smear; NG – nodular goiter; FN – follicular neoplasia; AIT – autoimmune thyroiditis; created by the authors.

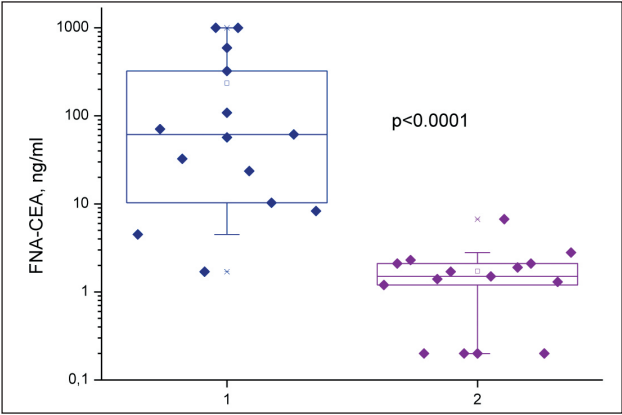


Рис. 3. Концентрация ТАБ-РЭА в узлах МРЩЖ (слева) и не-МРЩЖ (справа). Точки показывают значение ТАБ-РЭА (нг/мл); прямоугольники – 25 и 75 перцентиль; усы – 5 и 95 перцентиль. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. FNA-CEA concentration in MTC (left) non-MTC (right) nodules. Dots indicate FNA-CEA value (ng/mL), rectangles – 25th and 75th percentiles, whiskers – 5th and 95th percentiles. Note: created by the authors

позволяет предположить, что умеренно повышенный ТАБ-КТ может быть связан с контаминацией сывороточным КТ. Тем не менее исключение этих 11 результатов из ROC-анализа не привело к изменению рассчитанного порогового значения, чувствительности и специфичности, вероятно, из-за малого количества случаев.

У всех неоперированных пациентов с ТАБ-КТ >500 пг/мл уровень сывороточного КТ не превышал 30 пг/мл, и при цитологическом исследовании отсутствовали признаки МРЩЖ. У 2 пациентов

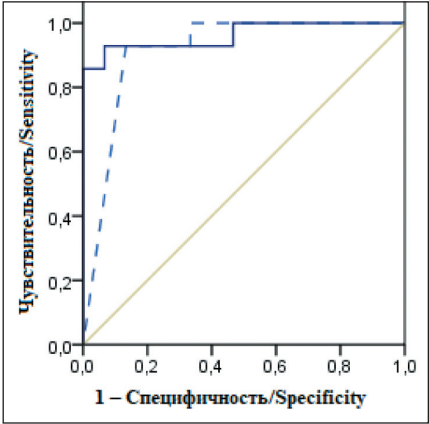


Рис. 4. ROC-анализ значений ТАБ-РЭА для диагностики МРЩЖ у пациентов с ТАБ-КТ>50 пг/мл. Кривая ТАБ-РЭА – сплошная линия; ТАБ-КТ – пунктирная. Площадь под кривой AUC (ТАБ-РЭА)=0,96; AUC (ТАБ-КТ)=0,91. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. ROC-analysis of FNA-CEA values for the diagnosis of MTC in patients with FNA-CT>50 pg/ml. The FNA-CEA curve is a solid line; the FNA-CT curve is a dotted line. AUC (FNA-CEA)=0.96, AUC (FNA-CT)=0.91. Note: created by the authors

с ТАБ-КТ >2000 пг/мл при повторной биопсии с определением ТАБ-КТ уровень последнего снизился до 81 и 0,5 пг/мл. У одного пациента при повторной биопсии ТАБ-КТ снизился с 684,5 пг/мл до 36,7 пг/мл. Один пациент с ТАБ-КТ 1442 пг/мл и цитологической картиной, подозрительной на фолликулярную опухоль, повторно не явился на обследование. Остальные пациенты находятся под наблюдением без признаков МРЩЖ (табл. 2).

Для оценки диагностической значимости ТАБ-РЭА были отобраны пунктаты с содержанием ТАБ-

Таблица 3/Table 3

Результаты ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА, цитологического заключения в узловых образованиях различной природы

Results of FNA-CT, FNA-CEA, and cytological findings in nodules of various nature

№	КТ в смыве, пг/мл/ FNA-CT, pg/ml	РЭА в смыве, нг/мл/ FNA-CEA, ng/ml	КТ в сыворотке, пг/мл/ Serum CT, pg/ml	Цитология/ Cytology	Гистология/Histology
1	>2000	57,1	175,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
2	>2000	>1000	857,2	НИ/ND	МРЩЖ/МТС
3	>2000	1,7	128	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
4	>2000	23,6	45,8	ФО/FN	МРЩЖ/МТС
5	>2000	32,5	619,4	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
6	>2000	10,3	8058	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
7	>2000	108,4	334,9	НИ/ND	МРЩЖ/МТС
8	>2000	70,8	25,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
9	>2000	61,5	9124	УЗ/NG	МРЩЖ/МТС
10	>2000	4,5	291,2	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
11	>2000	323,1	64,7	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
12	>2000	8,3	31,3	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
13	>2000	592,2	101,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
14	638,1	>1000	308,6	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
15	237,7	0,2	32,2	НИ/ND	ФА/ФА
16	150,6	0,2	17,6	РЩЖ/ТС	УЗ, ХТ/NG, АИТ
17	94,1	1,5	8058	ФО/FN	ФА/ФА
18	67,6	1,7	15,6	ФО/FN	ФА оксиф/ФА oxiphillic
19	>2000	6,7	14,1	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
20	>2000	1,4	25,1	ХТ/АИТ	Не оперирован/No surgery
21	1442,2	1,9	29,8	ФО/FN	Не оперирован/No surgery
22	731,5	0,2	6,9	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
23	684,5	2,1	11,6	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
24	541,7	2,3	30,7	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
25	257,2	0,2	16,9	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
26	200,1	2,1	20,5	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
27	71,7	1,3	6,2	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
28	54,4	1,2	9124	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
29	51,4	2,8	9124	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery

Примечание: МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы; ФА – фолликулярная аденома; ФО – фолликулярная опухоль; УЗ – узловой зоб; ХТ – хронический тиреоидит; НИ – неинформативный результат (Bethesda I, 2017); таблица составлена авторами.

Note: MTC – medullary thyroid cancer; TC – thyroid cancer; FA – follicular adenoma; FN – follicular neoplasia; NG – nodular goiter; AIT – autoimmune thyroiditis; ND – non diagnostic smear (Bethesda I, 2017); created by the authors.

КТ>50 пг/мл (n=29). Из них при гистологическом исследовании 14 образований верифицировано как МРЩЖ, в 4 МРЩЖ исключен, 11 не оперированы (табл. 3).

Концентрация ТАБ-РЭА при МРЩЖ значительно отличалась от таковой из узлов другой природы ($p < 0,0001$, Mann–Whitney U-test). Медиана [Q1;Q3] ТАБ-РЭА при МРЩЖ составила 59,3 [9,8; 390,0] нг/мл, при не-МРЩЖ – 1,5 [0,2; 2,1] нг/мл (рис. 3).

По данным ROC-анализа при пороговом значении ТАБ-РЭА 3,7 нг/мл чувствительность составила 93 %, специфичность – 93 %, при пороговом значении 7,5 нг/мл – 86 и 100 % соответственно. Площадь под кривой (AUC) для ТАБ-РЭА – 0,96, для ТАБ-КТ в этой же подгруппе – 0,91 (рис. 4).

Если рассматривать ТАБ-РЭА как уточняющий тест при повышенном ТАБ-КТ и отрицательной

цитологии, решено использовать порог ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл, как обеспечивающий максимальную специфичность. При сравнении ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в данной подгруппе частота ложноположительных результатов ТАБ-КТ при пороге 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 17,2 % (5/29) и 6,9 % (2/29) соответственно. Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ, но не выявило МРЩЖ у 2 пациентов с низким ТАБ-РЭА (ложноотрицательные – 6,9 %). Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией (n=9) ТАБ-РЭА при пороге 7,5 нг/мл позволил дифференцировать МРЩЖ от других заболеваний (табл. 3).

Сводные данные по информативности цитологии, ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в диагностике МРЩЖ представлены в табл. 4.

Таблица 4/Table 4

Диагностическая значимость цитологии, ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в диагностике МРЩЖ
Diagnostic value of cytology, FNA-CT and FNA-CEA in the diagnosis of MTC

Метод (количество узлов)/ Method (thyroid nodules)	Порог/ Cut-off	Чувствитель- ность/ Sensitivity	Специфич- ность/ Specificity	Точность/ Accuracy	ПЦПР/ PPV	ПЦОР/ NPV
Цитология/ Cytology (n=164)	–	71 %	99 %	96 %	92 %	97 %
ТАБ-КТ/ FNA-CT (n=164)	590 пг/мл/ng/ml 1721 пг/мл/ng/ml	100 % 94 %	96 % 99 %	96 % 98 %	74 % 89 %	100 % 99 %
ТАБ-РЭА/ FNA-CEA (n=29)	7,5 нг/мл/ng/ml	86 %	100 %	93 %	100 %	88 %

Примечание: ПЦПР – прогностическая значимость положительного результата; ПЦОР – прогностическая значимость отрицательного результата; таблица составлена авторами.

Note: PPV – positive prognostic value, NPV – negative prognostic value; created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Предлагаемые пороговые значения ТАБ-КТ
Proposed FNA-CT thresholds

Автор, год/ Author, year	Количество узлов ЩЖ/МРЩЖ/опери- ровано/ Number of thyroid nodes/MTC/operated	Порог ТАБ-КТ, пг/мл (чувствительность/ специфичность)/ FNA-CT cut-off, pg/ml (sensitivity specificity)	Раствор для смыва/ Washout solution	Метод определения КТ/ CT assay	Расчет порога/ Cut-off estimation
Boi [14], 2007	18/10/14	36 (100 %/100 %)	0,5 мл буфера/ CT-free buffer	Immulite	В 3 раза > макс. значения ТАБ-КТ при не-МРЩЖ/ 3 times > max FNA-CT in non-MTC cases
Diazzi [8], 2013	60/10/60	17 (100 %/80 %) 1000 (36 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl/	Dia Sorin	Сравнение нескольких по- рогов/ Multiple cut-off comparison
Trimboli [13], 2014	86/34/86	39,6 (100 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl/	Immulite	ROC-анализ для КТ сыворотки + макс. CV*/ ROC analysis for serum CT+max CV*
De Crea [15], 2014	62/18/62	10,4 (89 %/100 %)	0,5 ml 0,9 % NaCl	Dia Sorin	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT
Kihara [9], 2018	180/39/180	21 (100 %/100 %)	0,5 мл 0,9 % NaCl	Roche Diagnostics	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT
Liu [16], 2021	87/69/69	36 (98,6 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Mindray	Рекомендованный Boi [14]/ According to Boi [14]
Our data	164/17/58	590 (100 %/96 %) 1721 (94 %/99 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Roche Diagnostics	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT

Примечание: * – межлабораторный коэффициент вариации для кальцитонина (15,6 %); таблица составлена авторами.

Note: * – interlaboratory coefficient of variation for calcitonin (15,6 %); created by the authors.

Обсуждение
Выявление высокого уровня ТАБ-КТ в узле ЩЖ является полезным дополнением к цитологическому исследованию для диагностики МРЩЖ [5, 13]. Однако отсутствие единого порогового значения, а также наличие ложноположительных результатов из-за С-клеточной гиперплазии затрудняют интерпретацию данного теста и выбор тактики ведения пациентов с высоким ТАБ-КТ и отрицательной цитологией.
Предлагались разные пороговые значения для ТАБ-КТ. По данным С. Diazzi et al. [8], достоверно

судить о МРЩЖ можно при ТАБ-КТ >1000 пг/мл, в диапазоне 36–1000 пг/мл может быть и МРЩЖ и С-клеточная гиперплазия, ТАБ-КТ <17 пг/мл исключает МРЩЖ в узле. Предлагались также другие пороговые значения – от 10,4 до 39,6 пг/мл (табл. 5).
Выбор порогового значения зависел от выборки и метода расчета. Некоторые исследователи включили в анализ только гистологически подтвержденные случаи [8, 13], другие включали также образцы неоперированных пациентов [14]. В некоторых работах помимо узлов ЩЖ учитывали также

пунктаты из лимфатических узлов [13–15], при включении которых пороговое значение ожидаемо будет ниже, так как меньше ложноположительных результатов за счет отсутствия С-клеточной гиперплазии в лимфоузлах. Чаще выбор порогового значения основывался на ROC-анализе. Но ROC-анализ проводился как по сывороточному КТ [13], так и по ТАБ-КТ [9, 15]. F. Voi et al. [14] установили пороговое значение как 3-кратное превышение максимального значения ТАБ-КТ в группе не-МРЩЖ. Отличались также методы определения ТАБ-КТ и объем раствора, в котором промывалась игла (табл. 5).

Стоит отметить, что количество узловых образований, в которых определяли ТАБ-КТ, было также невелико. Максимальная серия (180 узлов) представлена M. Kihara et al. [9], которые предложили порог ТАБ-КТ 21 пг/мл, но они отмечают, что у больных МРЩЖ при пункции сопутствующих узлов иной природы (не-МРЩЖ) уровень ТАБ-КТ выше, что может быть связано с интерференцией сывороточным КТ и прохождением иглы через очаги С-клеточной гиперплазии. В 6 таких случаях из 7 уровень ТАБ-КТ был >21 пг/мл, в 2 – >600 пг/мл.

Мы провели исследование ТАБ-КТ в 164 пунктатах узлов различной природы. В большинстве образцов МРЩЖ (94 %) ТАБ-КТ превышал 2000 пг/мл. В узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ чаще (81 %) был <10 пг/мл. Однако в 5 % не-МРЩЖ уровень ТАБ-КТ был >500 пг/мл и в 2 % был >1000 пг/мл. С другой стороны, в одном образце МРЩЖ ТАБ-КТ был равен 638 пг/мл, что затрудняет интерпретацию высоких значений ТАБ-КТ. Используя ROC-анализ, мы установили 2 пороговых значения с максимальной чувствительностью (100 %) – 590 пг/мл и с максимальной специфичностью (99 %) – 1721 пг/мл. Частота ложноположительных результатов при пороге ТАБ-КТ 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 3,7 и 1,2 % соответственно. Наши данные отличаются от ранее проведенных исследований более высоким значением порога ТАБ-КТ, что может быть связано как с особенностями выборки (только узлы ЩЖ), так и с методом определения ТАБ-КТ. M. Kihara et al. [9] использовали аналогичный метод Roche Diagnostics для определения ТАБ-КТ и при рекомендованном пороге 21 пг/мл отмечали, что в узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ может быть >600 пг/мл, но эти данные, видимо, не включены в расчет порога. В нашем исследовании было также 11 образцов не-МРЩЖ, полученных у больных МРЩЖ, и уровень ТАБ-КТ в них был выше, видимо, за счет контаминации сывороточным КТ, однако это не повлияло на рассчитанное значение порога.

Тактика ведения больных с высоким ТАБ-КТ и отрицательным цитологическим заключением представляет дилемму. С одной стороны, чувствительность цитологического исследования при диагностике МРЩЖ невысока и составляет, по данным метаанализа [5], в среднем 54 % [95 % ДИ 0,35;

0,74], и ТАБ-КТ является более чувствительным методом [5, 13]. С другой стороны, прохождение иглы во время пункции через очаг С-клеточной гиперплазии снижает специфичность ТАБ-КТ за счет ложноположительных результатов. Поэтому при получении высокого ТАБ-КТ и отрицательной цитологии решение о тактике принимается индивидуально, с учетом дополнительных факторов, таких как уровень сывороточного КТ и его динамика, наследственный анамнез, уровень РЭА в сыворотке [6], и результатов иммуноцитохимического исследования при наличии адекватного количества клеток в мазке [9]. C. Diazzi et al. [8] предлагали оперировать пациентов с ТАБ-КТ >1000 пг/мл. Однако в нашем исследовании у 2 пациентов с ТАБ-КТ >2000 пг/мл и отрицательной цитологией при повторной пункции ТАБ-КТ снизился до 81 и 0,5 пг/мл, что свидетельствует в пользу того, что такие пациенты скорее нуждаются в динамическом наблюдении и, возможно, повторной ТАБ-КТ, по крайней мере, при умеренно повышенном уровне сывороточного КТ и отсутствии других данных за МРЩЖ.

Для снижения ложноположительных результатов ТАБ-КТ мы решили исследовать возможности ТАБ-РЭА. РЭА является вторым опухолевым маркером МРЩЖ, который обычно определяют в сыворотке больных МРЩЖ после тиреоидэктомии для диагностики прогрессирования [1]. Предлагалось также исследовать сывороточный РЭА до операции для оценки распространенности МРЩЖ и планирования лимфодиссекции [11, 17]. Определение ТАБ-РЭА ранее предложено P. Trimboli et al. [12]. У пациента с кистозной формой МРЩЖ уровень ТАБ-РЭА превышал 1000 нг/мл при умеренно повышенном сывороточном РЭА 6,4 нг/мл.

Мы провели исследование ТАБ-РЭА в 29 образцах с высоким и умеренно повышенным уровнем ТАБ-КТ с целью изучения возможности ТАБ-РЭА уменьшить количество ложноположительных результатов ТАБ-КТ. Используя ROC-анализ, мы установили пороговое значение ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл (чувствительность – 86 %, специфичность – 100 %). Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ. Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией ТАБ-РЭА позволил дифференцировать МРЩЖ от других заболеваний с чувствительностью и специфичностью, равными 100 %.

Данное исследование имеет ограничение. Не все образцы, в том числе с высоким ТАБ-КТ, подтверждены гистологически, и окончательный диагноз в 106 случаях базировался на цитологическом заключении и наблюдении. Не проведено иммуногистохимическое исследование оперированных случаев не-МРЩЖ с высоким ТАБ-КТ, что позволяет лишь предположить наличие С-клеточной гиперплазии. ТАБ-РЭА определен лишь в 14 образцах МРЩЖ и 15 – без МРЩЖ, что позволяет сделать лишь предварительные выводы о пользе данного маркера в

смыве для диагностики МРЩЖ. Цитологическое заключение в ряде случаев получено после исследования сывороточного КТ и ТАБ-КТ, что могло повлиять на результативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ.

Заключение

Определение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в узле ЩЖ является полезным дополнением к цитологическому исследованию для диагностики МРЩЖ. Максимальная вероятность МРЩЖ в узле ЩЖ

при ТАБ-КТ >1721 пг/мл. Главной проблемой ТАБ-КТ является потенциальный риск получения ложноположительного результата. Для снижения вероятности ложноположительного ТАБ-КТ мы рекомендуем дополнительно определять ТАБ-РЭА в узлах с отрицательной цитологией и высоким ТАБ-КТ. При пороге 7,5 нг/мл ТАБ-РЭА позволяет исключить все ложноположительные ТАБ-КТ (специфичность – 100 %).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wells S.A. Jr., Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee N., Machens A., Moley J.F., Pacini F., Raue F., Frank-Raue K., Robinson B., Rosenthal M.S., Santoro M., Schlumberger M., Shah M., Waguespack S.G.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6): 567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
2. Costante G., Meringolo D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. *Endocrine*. 2020; 67(2): 273–80. doi: 10.1007/s12020-019-02183-6.
3. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(6): 941–53. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
4. Северская Н.В., Чойнзенов Е.П., Решетов И.В., Иванов С.А., Поляков А.П., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Полькин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Алымов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В., Бородавина Е.В., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Раджабова З.А., Кульбакин Д.Е., Невольских А.А., Геворков А.Р., Хмелевский Е.В., Кутукова С.И., Гузь А.О., Слепцов И.В., Черников Р.А., Степанова А.М., Фалалеева Н.А., Подвязников С.О., Рубцова Н.А., Рудык А.Н., Мусин Ш.И., Гулидов И.А., Владимиров Л.Ю., Семглазова Т.Ю., Азабабян Т.А., Костромина Е.В. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2022; 16(3): 5–23. [Severskaya N.V., Choinzonov E.P., Reshetov I.V., Ivanov S.A., Polyakov A.P., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Polkin V.V., Isaev P.A., Ilyin A.A., Beltshevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Alymov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V., Borodavina E.V., Krylov V.V., Shurinov A.Yu., Radjabova Z.A., Kulbakin D.E., Nevolskikh A.A., Gevorkov A.R., Khmelevsky E.V., Kutukova S.I., Guz A.O., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Stepanova A.M., Falaleeva N.A., Podvyaznikov S.O., Rubtsova N.A., Rudyk A.N., Musin S.I., Gulidov I.A., Vladimirova L.Yu., Semiglavova T.Yu., Aghababyan T.A., Kostromina E.V. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022; 16(3): 5–23. (in Russian)]. doi: 10.14341/serg12794.
5. Trimboli P., Giannelli J., Marques B., Piccardo A., Crescenzi A., Deandrea M. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2022; 75(1): 33–9. doi: 10.1007/s12020-021-02892-x.
6. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В., Исаев П.А., Полькин В.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона». *Опухоли головы и шеи*. 2022; 12(2): 79–88. [Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V., Isaev P.A., Polkin V.V., Ivanova S.A., Kaprin A.D. Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”. *Head and Neck Tumors*. 2022; 12(2): 79–88. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88.
7. Gharib H., Papini E., Garber J.R., Duick D.S., Harrell R.M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P.; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules—2016 Update. *Endocr Pract*. 2016; 22(5): 622–39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
8. Diazzi C., Madeo B., Taliani E., Zirilli L., Romano S., Granata A.R., De Santis M.C., Simoni M., Cioni K., Carani C., Rochira V. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2013; 19(5): 769–79. doi: 10.4158/EP12420.OR.
9. Kihara M., Hirokawa M., Kudo T., Hayashi T., Yamamoto M., Masuoka H., Higashiyama T., Fukushima M., Ito Y., Miya A., Miyauchi A. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res*. 2018; 11: 15. doi: 10.1186/s13044-018-0059-4.
10. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. C-Cells and their Associated Lesions and Conditions: A Pathologists Perspective. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31(s1): 60–79. doi: 10.5146/tjpath.2015.01315.
11. Machens A., Ukkat J., Hauptmann S., Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg*. 2007; 142(3): 289–93. doi: 10.1001/archsurg.142.3.289.
12. Trimboli P., Guidobaldi L., Locuratolo N., Piro F.R., Giordano M., Giovannella L. Serum markers measured in FNA fluids of medullary thyroid carcinoma occurring as a cyst. *Int J Biol Markers*. 2016; 31(2): 224–7. doi: 10.5301/ijbm.5000205.
13. Trimboli P., Cremonini N., Ceriani L., Saggiorato E., Guidobaldi L., Romanelli F., Ventura C., Laurenti O., Messuti I., Solaroli E., Madaio R., Bongiovanni M., Orlandi F., Crescenzi A., Valabrega S., Giovannella L. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(1): 135–40. doi: 10.1111/cen.12234.
14. Boi F., Maurelli I., Pinna G., Atzeni F., Piga M., Lai M.L., Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6): 2115–8. doi: 10.1210/jc.2007-0326.
15. de Crea C., Raffaelli M., Maccora D., Carrozza C., Canu G., Fadda G., Bellantone R., Lombardi C.P. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014; 34(6): 399–405.
16. Liu Z., Zhou W., Han R., Zhou W., Zhang J., Li H., Wan Z., Jin Y., Shen L., Zhou Y., Wang S., Chen X., Ye L. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2021; 74: 340–8. doi: 10.1007/s12020-021-02759-1.
17. Turkdogan S., Forest V.I., Hier M.P., Tamlia M., Florea A., Payne R.J. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 47(1): 55. doi: 10.1186/s40463-018-0303-x.

Поступила/Received 27.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 04.09.2023

Принята к публикации/Accepted 25.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Северская Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3999-8816. Author ID (Scopus): 16835640300. ORCID: 0000-0002-9426-8459.

Чеботарева Ирина Викторовна, врач клинико-лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6792-2350. ORCID: 0000-0002-2622-5641.

Желонкина Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4278-0138. ORCID: 0000-0003-4514-4123.

Белякова Анастасия Сергеевна, врач, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-4369-0246.

Исаев Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2181-4935. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

Полькин Вячеслав Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5604-2012. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

Ильин Алексей Амурович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2493-6490. ORCID: 0000-0002-6581-633X.

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, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; (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

Северская Наталья Викторовна: разработка концепции научной работы, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, написание текста, курирование пациентов.

Чеботарева Ирина Викторовна: сбор и обработка материалов, лабораторная диагностика.

Желонкина Наталья Викторовна: сбор материала, выполнение УЗ-исследований, пункций.

Белякова Анастасия Сергеевна: сбор материала, выполнение УЗ-исследований, пункций.

Исаев Павел Анатольевич: сбор материалов, проведение операций.

Полькин Вячеслав Викторович: сбор материалов, проведение операций.

Ильин Алексей Амурович: концепция исследования, сбор и обработка материалов.

Иванов Сергей Анатольевич: научное консультирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: научное консультирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО А.Д. Каприн, является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом по клиническим испытаниям Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (249036, Калужская обл., г. Обнинск, Королева, 4), протокол № 829 от 16.08.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Severskaya, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 16835640300. ORCID: 0000-0002-9426-8459.

Irina V. Chebotareva, MD, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2622-5641.

Natalya V. Zhelonkina, MD, PhD, Senior Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4514-4123.

Anastasia S. Belyakova, MD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4369-0246.

Pavel A. Isaev, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9831-4814.

Vyacheslav V. Polkin, MD, PhD, Head of Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0857-321X.

Aleksey A. Ilyin, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6581-633X.

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.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (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

Natalya V. Severskaya: development of the concept of scientific work, review of publications on the topic of the article, statistical processing, writing the text, supervision of patients.

Irina V. Chebotareva: collection and processing of materials, laboratory diagnostics.

Natalya V. Zhelonkina: data collection, performing ultrasound studies, punctures.

Anastasia S. Belyakova: data collection, performing ultrasound studies, punctures.

Pavel A. Isaev: collection of materials, operations.

Vyacheslav V. Polkin: collection of materials, operations.

Aleksey A. Ilyin: the concept of research, collection and processing of materials.

Sergey A. Ivanov: scientific consulting.

Andrey D. Kaprin: scientific consulting.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

One of the authors is Prof. A.D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Education is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee for Clinical Trials of A. Tsyb Medical Radiological Research Center- branch of the National Medical Research Radiological Center (4, Koroleva str., Kaluga region, 249036, Obninsk, Russia), protocol No. 829 dated August 16, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Для цитирования: Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А., Кармакова Т.А., Зайцев Н.В. Особенности экспрессии PD-L1 в клетках стромы опухоли, перитуморальных микрососудах и изолированных кластерах опухолевых клеток в ткани рака молочной железы и их корреляции с клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 71–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-71-83

For citation: Zubareva E.Yu., Senchukova M.A., Karmakova T.A., Zaitsev N.V. The features of PD-L1 expression in tumor stromal cells, peritumoral microvessels and isolated clusters of tumor cells in breast cancer tissue and their correlation with clinical and morphological characteristics of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 71–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-71-83

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В КЛЕТКАХ СТРОМЫ ОПУХОЛИ, ПЕРИТУМОРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДАХ И ИЗОЛИРОВАННЫХ КЛАСТЕРАХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ТКАНИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ КОРРЕЛЯЦИИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Ю. Зубарева¹, М.А. Сеньчукова^{1,2}, Т.А. Кармакова³, Н.В. Зайцев¹

ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»,

Россия, 460021, г. Оренбург, пр. Гагарина, 11¹

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6²

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

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности экспрессии PD-L1 в клетках стромы опухоли, перитуморальных микрососудах и изолированных кластерах опухолевых клеток в ткани рака молочной железы (РМЖ) и их корреляции с клинико-морфологическими характеристиками РМЖ. **Материал и методы.** В исследование включено 158 пациенток с впервые выявленным инвазивным РМЖ. Экспрессию PD-L1 изучали методом иммуногистохимии. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 12.0. **Результаты.** Установлено, что экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах встречалась в 41,4 и 61,7 % случаев, при T1–2 и T3–4 соответственно ($p=0,020$) и в 39,8 и 51,7 % случаев, при N0–1 и N2–3 соответственно ($p=0,008$). В изолированных кластерах опухолевых клеток экспрессия маркера наблюдалась при узловой и диффузной форме РМЖ – в 28,0 и 52,5 % ($p=0,005$); при I–IIb, IIIa–IIIc и IV стадии – в 25,9, 39,3 и 66,7 % ($p=0,011$); при T1, T2, T3 и T4 – в 30,3, 26,2, 40,0 и 52,5 % ($p=0,040$); при N0–1 и N2–3 – в 28,2 и 45,5 % случаев ($p=0,030$) соответственно. Также выявлена ядерная экспрессия в стромальных клетках, которая наблюдалась при узловой и диффузной форме РМЖ – в 28,8 и 55,0 % ($p=0,003$); при раннем, местнораспространенном и метастатическом РМЖ – в 17,6, 52,5 и 75,0 % ($p<0,001$); при T1, T2, T3 и T4 – в 21,2, 28,7, 80,0 и 55,0 % ($p=0,002$); при N0, N1, N2 и N3 – в 21,7, 35,3, 51,4 и 55,0 % ($p=0,005$); при негативном и позитивном статусе ПР – в 49,0 и 29,0 % ($p=0,014$); при HER2-негативном и HER2-позитивном статусе РМЖ – в 30,3 и 52,8 % случаев ($p=0,014$) соответственно. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о связи PD-L1 экспрессии с факторами прогрессирования РМЖ, и определение экспрессии PD-L1 в перитуморальных микрососудах и в изолированных кластерах опухолевых клеток, а также ядерной экспрессии маркера может быть использовано для уточнения прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевая прогрессия, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), ядерная экспрессия PD-L1, изолированные кластеры опухолевых клеток, перитуморальные микрососуды.

THE FEATURES OF PD-L1 EXPRESSION IN TUMOR STROMAL CELLS, PERITUMORAL MICROVESSELS AND ISOLATED CLUSTERS OF TUMOR CELLS IN BREAST CANCER TISSUE AND THEIR CORRELATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER

E.Yu. Zubareva¹, M.A. Senchukova^{1,2}, T.A. Karmakova³, N.V. Zaitsev¹

Orenburg Regional Clinical Oncology Center, 11, Gagarin Ave., Orenburg, 460021, Russia¹

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,

6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia³

Abstract

Objective: to study the features of PD-L1 expression in tumor stromal cells, peritumoral microvessels, and isolated clusters of tumor cells in breast cancer (BC) tissue and their correlation with the clinical and morphological characteristics of BC. **Material and Methods.** The study included 158 patients with newly diagnosed invasive BC. PD-L1 expression was studied by immunohistochemistry. Statistical analysis was performed using Statistica 12.0 software. **Results.** PD-L1 expression in peritumoral microvessels occurred in 41.4 and 61.7 % of cases with T1–2 and T3–4 ($p=0.020$), and in 39.8 and 51.7 % of cases with N0–1 and N2–3 ($p=0.008$), respectively. In isolated clusters of tumor cells, the marker expression was observed in 28.0 and 52.5 % of cases in nodular and diffuse forms of BC ($p=0.005$); in 25.9, 39.3 and 66.7 % of cases at stages I–IIb, IIIa–IIIc and IV ($p=0.011$); in 30.3, 26.2, 40.0 and 52.5 % of cases in T1, T2, T3 and T4 ($p=0.040$); and in 28.2 and 45.5 % of cases in N0–1 and N2–3 ($p=0.030$), respectively. Nuclear expression of PD-L1 was also detected in stromal cells, and was observed in 28.8 and 55.0 % of cases with nodular and diffuse forms of BC ($p=0.003$), in 17.6, 52.5 and 75.0 % of cases in early, locally advanced and metastatic BC ($p<0.001$), in 21.2, 28.7, 80.0 and 55.0 % of cases in T1, T2, T3 and T4 ($p=0.002$), in 21.7, 35.3, 51.4 and 55.0 % of cases with N0, N1, N2 and N3 ($p=0.005$), in 49.0 and 29.0 % of cases with negative and positive status of PR ($p=0.014$), in 30.3 and 52.8 % of cases with HER2-negative and HER2-positive BC status ($p=0.014$), respectively. **Conclusion.** The data indicate the relationship between PD-L1 expression and BC progression. The determination of PD-L1 expression in peritumoral microvessels and isolated tumor cell clusters, as well as nuclear expression of the marker, can be used to clarify the prognosis of the disease.

Key words: breast cancer, tumor progression, programmed death-ligand 1 (PD-L1), PD-L1 nuclear expression, isolated clusters of tumor cells, peritumoral microvessels.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований у женщин. В 2020 г. зарегистрировано свыше 2,2 млн первичных случаев РМЖ [1]. Основной причиной смерти как от РМЖ, так и от других злокачественных новообразований являются опухолевая прогрессия, связанная с метастазированием, и развитие резистентности к лекарственной терапии. Установлено, что метастазирование злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе РМЖ, связано с активацией ангиогенеза, эпителиально-мезенхимальным переходом и развитием иммунологической толерантности [2, 3]. В ряде исследований отмечен более высокий метастатический потенциал кластеров опухолевых клеток в отличие от одиночных опухолевых клеток [4]. В то же время остается много вопросов, связанных с механизмами метастазирования, поэтому поиск новых прогностических маркеров не утратил своей актуальности.

Одним из перспективных маркеров, ассоциированных с опухолевой прогрессией, является лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). Известно, что PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 являются представителями системы «иммунологических контрольных точек», играющих важную роль в регуляции и модуляции иммунного ответа. Подавляя активность иммунных клеток, этот рецептор и его лиганды способствуют уменьшению повреждения в органах и тканях при воспалительных процессах и предупреждают запуск аутоиммунных реакций. Однако при ЗНО гиперэкспрессия этих маркеров связана с уклонением опухоли от иммунного надзора и опухолевой прогрессией.

Большое количество клинических и экспериментальных исследований посвящено изучению экспрессии PD-L1 при РМЖ. Экспериментальные данные подтвердили роль данного маркера в поддержании стволового фенотипа, химиорезистентности и диссеминации РМЖ [3, 5, 6], тогда как

результаты клинических исследований довольно неоднозначны [7–15]. Так, по данным одних авторов, PD-L1-позитивные опухоли (>1 %) достоверно чаще встречались при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы [10], при HER2-позитивном РМЖ [7, 13], при высоком индексе Ki67 [8, 11, 12, 15]. В то же время другие авторы отметили, что, напротив, PD-L1-позитивные опухоли встречались достоверно чаще при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы [15] и при HER2-негативном РМЖ [14, 15]. Ряд исследований не выявил связи экспрессии маркера со статусом регионарных лимфоузлов [11], с HER2-статусом РМЖ [12] и с выраженностью пролиферативной активности [7, 14]. Следует отметить, что частота PD-L1 позитивных опухолей в этих исследованиях варьировала от 19,7 до 77,6 % [14].

В ранее опубликованном исследовании мы также изучали экспрессию PD-L1 в паренхиме опухоли и иммунных клетках стромы при РМЖ [16]. В отличие от вышеперечисленных авторов, мы оценивали не частоту экспрессии PD-L1, а ее выраженность, которая учитывала долю экспрессирующих клеток и интенсивность окраски маркера. Согласно полученным результатам, экспрессия PD-L1 связана с наличием регионарных ($p=0,0002$) и отдаленных метастазов ($p=0,0004$), а также периневральной инвазии ($p=0,00005$), что указывает на связь маркера с прогрессированием РМЖ.

Следует отметить, что принято различать мембранный PD-L1, цитоплазматический PD-L1, ядерный PD-L1 и сывороточный PD-L1 [17–19]. Полагают, что внутриклеточное распределение маркера имеет ключевое значение как для прогноза заболевания, так и для оценки эффективности лекарственной терапии [19].

Учитывая, что при изучении экспрессии PD-L1 при РМЖ цитоплазматическая экспрессия маркера выявлена в перитуморальных микрососудах и изолированных кластерах опухолевых клеток в ткани РМЖ, а также в ряде наблюдений отмечена ядерная экспрессия маркера в иммунных клетках, **целью исследования** явилось изучение особенностей экспрессии PD-L1 в описанных структурах и их корреляции с клинико-морфологическими характеристиками РМЖ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включены 158 женщин в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст – $55,2 \pm 12$ лет) с впервые выявленным диагнозом РМЖ (табл. 1). Исследование одобрено Комитетом по этике Оренбургского государственного медицинского университета (протокол № 311 от 13 января 2023 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Клинические данные о пациентках, проведенном лечении, гистологическом и иммуногистохи-

мическом заключении получали из амбулаторных карт. До начала лечения всем пациенткам выполнено стандартное клинико-инструментальное обследование. Стадия заболевания установлена по результатам обследования и гистологического исследования операционного материала в соответствии с критериями TNM [20].

В исследование не включались пациентки с тяжелой сопутствующей патологией, выраженными аллергическими процессами, аутоиммунными заболеваниями; имеющие вторую опухоль другой локализации; получавшие глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

Экспрессию PD-L1 в паренхиме и строме опухоли изучали иммуногистохимическим методом на инвазивном компоненте пункционных биоптатов с использованием поликлональных антител против PD-L1 (производитель Cloud-Clone Corp., Китай; разведение 30 мкг/мл). Процедуру окрашивания проводили в соответствии с протоколом производителя с использованием полностью автоматизированной системы окрашивания IHC и ISH BOND-MAX (компания-производитель Leica Biosystems Melbourne Pty Ltd, Австралия). Система визуализации включала контрастное окрашивание DAB и гематоксилином. Для срезов отрицательного контроля первичные антитела заменяли фосфатно-солевым буфером и обрабатывали таким же образом.

Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии (цифровой микроскоп Levenhuk D740T, подключенный к камере 5,1 Мп, Россия). В гистопрепаратах оценивали наличие или отсутствие ядерной экспрессии PD-L1 в клетках стромы опухоли, а также цитоплазматической экспрессии маркера в перитуморальных микрососудах и изолированных кластерах опухолевых клеток (рис. 1–3).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 12.0. Корреляции между различными данными оценивались с использованием непараметрической ранговой корреляции Спирмена или γ -корреляции. Тесты χ^2 проведены для анализа различий в распределении между категоризированными данными. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Цитоплазматическая экспрессия маркера выявлена в 54 (34,2 %) образцах в перитуморальных микрососудах и в 75 (47,5 %) образцах в изолированных кластерах опухолевых клеток. Ядерная экспрессия PD-L1 в клетках стромы выявлена в 56 (35,4 %) образцах.

Установлено, что наличие экспрессии PD-L1 в перитуморальных микрососудах коррелировало с клинической формой РМЖ ($\gamma=0,383$; $p=0,0009$), гистологическим типом опухоли ($\gamma=0,370$; $p=0,0003$), категорией N ($\gamma=0,505$; $p=0,000001$), стадией забо-

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика больных раком молочной железы
Clinical and morphological characteristics of patients with breast cancer

Характеристики/Characteristics	Количество больных/Number of patients
Стадия заболевания/Stage of the disease	
Ia–IIb	85 (53,8 %)
IIIa–IIIc	61 (38,6 %)
IV	12 (7,6 %)
Категория T/Category T	
T1	33 (20,9 %)
T2	80 (50,6 %)
T3	5 (3,2 %)
T4	40 (25,3 %)
Категория N/Category N	
N0	69 (43,7 %)
N1	34 (21,5 %)
N2	35 (22,1 %)
N3	20 (12,7 %)
Категория M/Category M	
M0	146 (92,4 %)
M1	12 (7,6 %)
Гистологическая форма/Histology	
Протоковый (неспецифический)/Ductal (non-specific)	112 (70,9 %)
Дольковый/Lobular	41 (25,9 %)
Прочие/Others	5 (3,2 %)
Степень дифференцировки опухоли/Grade	
G1	8 (5,1 %)
G2	89 (56,3 %)
G3	61 (38,6 %)
Молекулярно-биологический подтип опухоли/Molecular biological subtype	
Люминальный A/Luminal A	23 (14,6 %)
Люминальный B HER2-негативный/Luminal B HER2-negative	79 (50,0 %)
Люминальный B HER2-позитивный/Luminal B HER2-positive	27 (17,1 %)
HER2-позитивный/HER2-positive	10 (6,3 %)
Тройной негативный/Triple negative	19 (12,0 %)
Статус экспрессии ЭР/ER status	
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	28 (17,7 %)
Позитивный (≥ 1 %)/Positive (≥ 1 %)	130 (82,3 %)
Статус экспрессии ПР/PR status	
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	51 (32,3 %)
Позитивный (≥ 1 %)/Positive (≥ 1 %)	107 (67,7 %)
Индекс Ki67/Index Ki67	
<20 % (низкий)/<20 % (low)	29 (18,4 %)
>20 % (высокий)/>20 % (high)	129 (81,6 %)
HER2-статус/HER2-status	
Негативный/Negative	122 (77,2 %)
Позитивный/Positive	36 (22,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

левания ($\gamma=0,366$; $p=0,0001$) (табл. 3). Экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах наблюдалась при T1–2 и T3–4 – в 46 (41,4 %) и 29 (61,7 %) ($p=0,020$) наблюдениях; при N0–1 и N2–3 – в 41 (39,8 %) и 34 (51,7 %) ($p=0,008$); при негативном и позитивном статусе ПР – в 30 (58,8 %) и 45 (42,1 %) случаях ($p=0,048$) соответственно.

В свою очередь, наличие экспрессии PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток коррелировало с клинической формой РМЖ ($\gamma=0,518$; $p=0,000003$), категорией T ($\gamma=0,339$; $p=0,0003$), категорией N ($\gamma=0,438$; $p=0,00004$), категорией M ($\gamma=0,640$; $p=0,00004$), стадией заболевания ($\gamma=0,451$; $p=0,000003$), наличием ПНИ ($\gamma=0,334$;

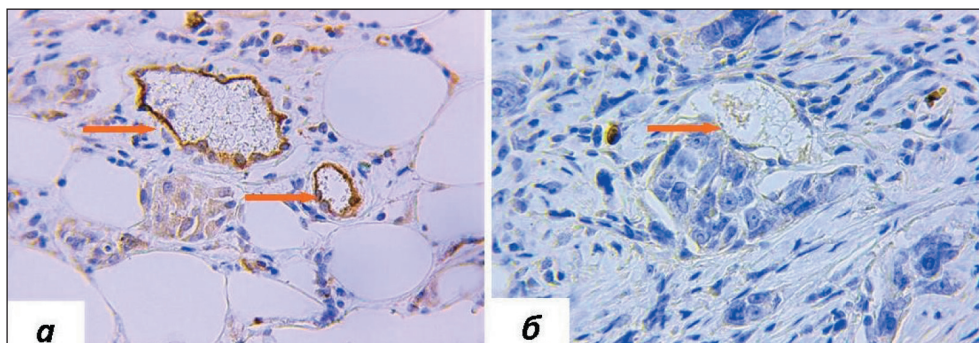


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах, окраска ИГХ антителами против PD-L1, $\times 400$: а) наличие экспрессии PD-L1; б) отсутствие экспрессии PD-L1 в перитуморальных микрососудах. Примечание: микрофото выполнены авторами

Fig. 1. Microphoto. PD-L1 expression in peritumoral microvessels, IHC staining with antibodies against PD-L1, $\times 400$: a) presence of PD-L1 expression; b) lack of PD-L1 expression in peritumoral microvessels. Note: created by the authors

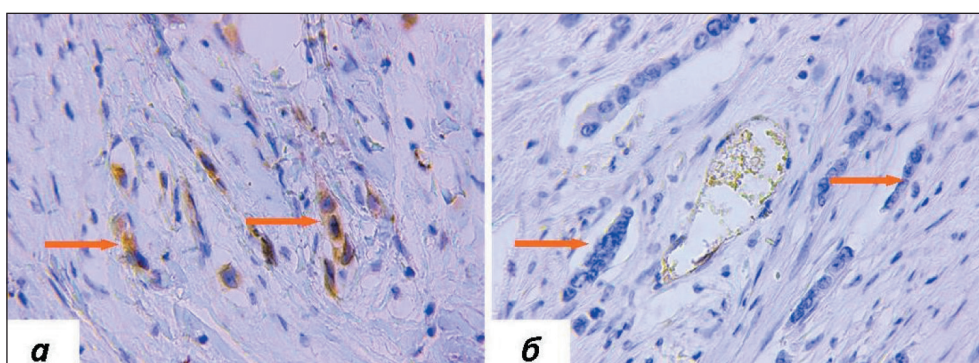


Рис. 2. Микрофото. Экспрессия PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток, окраска ИГХ антителами против PD-L1, $\times 400$: а) наличие экспрессии PD-L1; б) отсутствие экспрессии PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток.

Примечание: микрофото выполнены авторами

Fig. 2. Microphoto. PD-L1 in isolated clusters of tumor cells, IHC staining with antibodies against PD-L1, $\times 400$: a) presence of PD-L1 expression; b) lack of PD-L1 expression in isolated clusters of tumor cells. Note: created by the authors

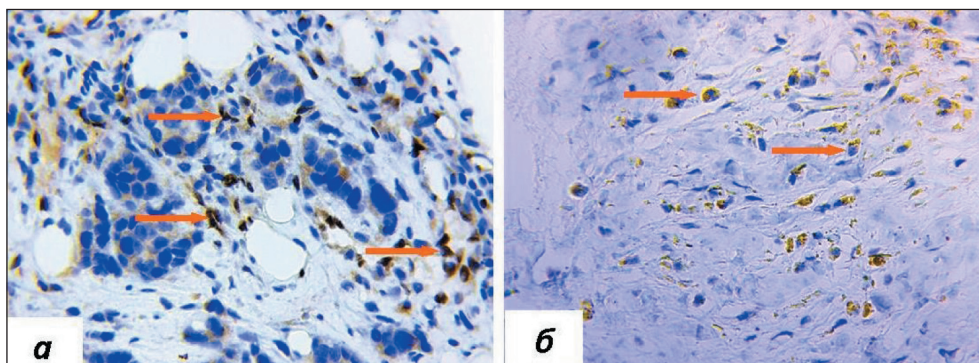


Рис. 3. Микрофото. Ядерная экспрессия PD-L1 в стромальных клетках, окраска ИГХ антителами против PD-L1, $\times 400$: а) наличие ядерной экспрессии PD-L1; б) отсутствие ядерной экспрессии PD-L1 в стромальных клетках (наличие цитоплазматической экспрессии). Примечание: микрофото выполнены авторами

Fig. 3. Microphoto. Nuclear and cytoplasmic expressions of PD-L1 in stromal cells, IHC staining with antibodies against PD-L1, $\times 400$: a) nuclear expression of PD-L1; b) cytoplasmic expression of PD-L1. Note: created by the authors

$p=0,004$). Согласно полученным данным, экспрессия маркера в изолированных кластерах опухолевых клеток (табл. 3) наблюдалась при узловой и диффузной форме РМЖ – в 33 (28,0 %) и 21 (52,5 %) случаях ($p=0,005$); при I–IIb, IIIa–IIIc и IV стадии РМЖ – в 22 (25,9 %), 24 (39,3 %) и в 8 (66,7 %) ($p=0,011$); при T1, T2, T3 и T4 – в 10 (30,3 %), 21 (26,2 %), 2 (40,0 %) и 21 (52,5 %) ($p=0,040$); при

N0–1 и N2–3 – в 29 (28,2 %) и 25 (45,5 %) случаях ($p=0,030$); при M0 и M1 – в 45 (31,0 %) и 8 (66,7 %) ($p=0,007$); при отсутствии и наличии периневральной инвазии – в 34 (29,6 %) и 20 (46,5 %) наблюдениях ($p=0,048$) соответственно.

Наличие ядерной экспрессии PD-L1 в строме опухоли коррелировало с клинической формой РМЖ ($\gamma=0,502$; $p=0,000009$), степенью злока-

Таблица 2/Table 2

Экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах в зависимости от клинико-морфологических особенностей рака молочной железы

PD-L1 expression in peritumoral microvessels depending on breast cancer clinical and morphological features

Характеристики/Characteristics	Перитуморальные микрососуды с экспрессией PD-L1/ Peritumoral microvessels expressing PD-L1		p
	Нет/No	Есть/Yes	
Клиническая форма/Clinical form			
Узловая/Nodal	67 (56,8 %)	51 (43,2 %)	0,061
Диффузная/Diffuse	16 (40,0 %)	24 (60,0 %)	
Стадия заболевания/Stage of the disease			
I–IIb	51 (60,0 %)	34 (40,0 %)	>0,05
IIIa–IIIc	27 (44,3 %)	34 (55,7 %)	
IV	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	
Категория T/Category T			
T1–2	65 (58,6 %)	46 (41,4 %)	0,020
T3–4	18 (38,3 %)	29 (61,7 %)	
Категория N(1)/Category N(1)			
N0	40 (58,0 %)	29 (42,0 %)	0,020
N1	22 (64,7 %)	12 (35,3 %)	
N2	16 (45,7 %)	19 (54,3 %)	
N3	5 (25,0 %)	15 (75,0 %)	
Категория N(2)/Category N(2)			
N-	40 (58,0 %)	29 (42,0 %)	>0,05
N+	43 (48,3 %)	46 (51,7 %)	
Категория N(3)/Category N(3)			
N0–1	62 (60,2 %)	41 (39,8 %)	0,008
N2–3	21 (38,2 %)	34 (61,8 %)	
Категория M/Category M			
M0	78 (53,4 %)	68 (46,6 %)	>0,05
M1	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	
Гистологическая форма/Histology			
Протоковый/Ductal	68 (60,7 %)	44 (39,3 %)	>0,05
Дольковый/Lobular	13 (31,7 %)	28 (68,3 %)	
Прочие/Others	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	
Степень злокачественности/Grade			
G1	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	>0,05
G2	45 (50,6 %)	44 (49,4 %)	
G3	34 (55,7 %)	27 (44,3 %)	
Внутрипротоковый компонент/Intraductal component			
Нет/No	61 (52,6 %)	55 (47,4 %)	>0,05
Есть/Yes	22 (52,4 %)	20 (47,6 %)	
Лимфоваскулярная инвазия/Lymphovascular invasion			
Нет/No	46 (52,3 %)	42 (47,7 %)	>0,05
Есть/Yes	37 (52,9 %)	33 (47,1 %)	
Периневральная инвазия/Perineural invasion			
Нет/No	65 (56,5 %)	50 (43,5 %)	>0,05
Есть/Yes	18 (41,9 %)	25 (58,1 %)	
Статус экспрессии ЭР/ER status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	16 (57,1 %)	12 (42,9 %)	>0,05
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	67 (51,5 %)	63 (48,5 %)	
Статус экспрессии ПР/PR status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	21 (41,2 %)	30 (58,8 %)	0,048
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	62 (57,9 %)	45 (42,1 %)	
Индекс Ki67/Index Ki67			
<20 % (низкий)/<20 % (low)	16 (55,2 %)	13 (44,8 %)	>0,05
>20 % (высокий)/>20 % (high)	67 (51,9 %)	62 (48,1 %)	

Окончание аблицы 2/End of Table 2

HER2-статус/HER2- status			
Негативный Negative	65 (53,3 %)	57 (46,7 %)	>0,05
Позитивный/Positive	18 (50,0 %)	18 (50,0 %)	
Молекулярно-биологический подтип опухоли/Molecular biological subtype			
Люминальный A/Luminal A	12 (52,2 %)	11 (47,8 %)	>0,05
Люминальный B HER2-негативный/ Luminal B HER2-negative	40 (50,6 %)	39 (49,4 %)	
Люминальный B HER2-позитивный/ Luminal B HER2-positive	14 (51,9 %)	13 (48,1 %)	
HER2-позитивный/HER2-positive	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	
Тройной негативный/Triple negative	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	

Примечание: p – уровень значимости отличий по критерию χ^2 ; таблица составлена авторами.

Note: p – the level of significance according to the χ^2 criterion; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Экспрессия PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток в зависимости от клиничко-морфологических особенностей РМЖ
PD-L1 expression in isolated clusters of tumor cells depending on the breast cancer clinical and morphological features

Характеристики/Characteristics	Кластеры с экспрессией PD-L1/Clusters with PD-L1 expression		p
	Нет/No	Есть/Yes	
Клиническая форма/Clinical form			
Узловая/Nodal	85 (72,0 %)	33 (28,0 %)	0,005
Диффузная/Diffuse	19 (47,5 %)	21 (52,5 %)	
Стадия заболевания/Stage of the disease			
I–IIb	63 (74,1 %)	22 (25,9 %)	0,011
IIIa–IIIc	37 (60,7 %)	24 (39,3 %)	
IV	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	
Категория T/Category T			
T1	23 (69,7 %)	10 (30,3 %)	0,040
T2	59 (73,8 %)	21 (26,2 %)	
T3	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	
T4	19 (47,5 %)	21 (52,5 %)	
Категория N(1)/Category N(1)			
N0	50 (72,5 %)	19 (27,5 %)	>0,05
N1	24 (70,6 %)	10 (29,4 %)	
N2	21 (60,0 %)	14 (40,0 %)	
N3	9 (45,0 %)	11 (55,0 %)	
Категория N(2)/Category N(2)			
N-	50 (72,5 %)	19 (27,5 %)	>0,05
N+	54 (60,7 %)	35 (39,3 %)	
Категория N(3)/Category N(3)			
N0–1	74 (71,8 %)	29 (28,2 %)	0,030
N2–3	30 (54,5 %)	25 (45,5 %)	
Категория M/Category M			
M0	100 (69,0 %)	45 (31,0 %)	0,007
M1	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	
Гистологическая форма/Histology			
Протоковый/Ductal	77 (64,3 %)	40 (35,7 %)	>0,05
Дольковый/Lobular	28 (68,3 %)	13 (31,7 %)	
Прочие/Others	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	
Степень злокачественности/Grade			
G1	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	>0,05
G2	53 (59,6 %)	36 (40,4 %)	
G3	45 (73,8 %)	16 (26,2 %)	
Внутрипротоковый компонент/Intraductal component			
Нет/No	76 (65,5 %)	40 (34,5 %)	>0,05
Есть/Yes	28 (66,7 %)	14 (33,3 %)	

Окончание аблицы 3/End of Table 3

Лимфоваскулярная инвазия/Lymphovascular invasion			
Нет/No	61 (69,3 %)	27 (30,7 %)	>0,05
Есть/Yes	43 (61,4 %)	27 (38,6 %)	
Периневральная инвазия/Perineural invasion			
Нет/No	81 (70,4 %)	34 (29,6 %)	0,048
Есть/Yes	23 (53,5 %)	20 (46,5 %)	
Статус экспрессии ЭР/ER status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	18 (64,3 %)	10 (35,7 %)	>0,05
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	86 (66,2 %)	44 (33,8 %)	
Статус экспрессии ПР/PR status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	32 (62,8 %)	19 (37,2 %)	>0,05
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	72 (67,3 %)	35 (32,7 %)	
Индекс Ki67/Index Ki67			
<20 % (низкий)/<20 % (low)	18 (62,1 %)	11 (37,9 %)	>0,05
>20 % (высокий)/>20 % (high)	86 (66,7 %)	43 (33,3 %)	
HER2-статус/HER2- status			
Негативный/Negative	81 (66,4 %)	41 (33,6 %)	>0,05
Позитивный/Positive	23 (63,9 %)	13 (36,1 %)	
Молекулярно-биологический подтип опухоли/Molecular biological subtype			
Люминальный A/Luminal A	17 (73,9 %)	6 (26,1 %)	>0,05
Люминальный B HER2-негативный/ Luminal B HER2-negative	50 (63,3 %)	29 (36,7 %)	
Люминальный B HER2-позитивный/ Luminal B HER2-positive	18 (66,7 %)	9 (33,3 %)	
HER2-позитивный/HER2-positive	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	
Тройной негативный/Triple negative	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	

Примечание: p – уровень значимости отличий по критерию χ^2 ; таблица составлена авторами.

Note : p – the level of significance according to the χ^2 criterion; created by the authors.

Таблица 4/Table 4.

Ядерная экспрессия PD-L1 в строме опухоли в зависимости от клинко-морфологических особенностей рака молочной железы

PD-L1 expression in the cells of the tumor stroma depending on the breast cancer clinical and morphological features

Характеристики/Characteristics	Ядерная экспрессия PD-L1 в строме/Nuclear expression of PD-L1 in the stroma		
	Нет/No	Есть/Yes	p
Клиническая форма/Clinical form			
Узловая/Nodal	84 (71,2 %)	34 (28,8 %)	0,003
Диффузная/Diffuse	18 (45,0 %)	22 (55,0 %)	
Стадия заболевания/Stage of the disease			
I–IIb	70 (82,4 %)	15 (17,6 %)	<0,001
IIIa–IIIc	29 (47,5 %)	32 (52,5 %)	
IV	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)	
Категория T/Category T			
T1	26 (78,8 %)	7 (21,2 %)	0,002
T2	57 (71,3 %)	23 (28,7 %)	
T3	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	
T4	18 (45,0 %)	22 (55,0 %)	
Категория N/Category N			
N0	54 (78,3 %)	15 (21,7 %)	0,005
N1	22 (64,7 %)	12 (35,3 %)	
N2	17 (48,6 %)	18 (51,4 %)	
N3	9 (45,0 %)	11 (55,0 %)	
Категория M/Category M			
M0	99 (67,8 %)	47 (32,2 %)	0,004
M1	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)	

Окончание аблицы 4/End of Table 4

Гистологическая форма/Histology			
Протоковый/Ductal	74 (66,1 %)	38 (33,9 %)	>0,05
Дольковый/Lobular	24 (58,5 %)	17 (41,5 %)	
Прочие/Others	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	
Степень злокачественности/Grade			
G1	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	0,090
G2	63 (70,8 %)	26 (46,4 %)	
G3	33 (54,1 %)	28 (45,9 %)	
Внутрипротоковый компонент/Intraductal component			
Нет/No	76 (65,5 %)	40 (34,5 %)	>0,05
Есть/Yes	26 (61,9 %)	16 (38,1 %)	
Лимфоваскулярная инвазия/Lymphovascular invasion			
Нет/No	57 (64,8 %)	31 (35,2 %)	>0,05
Есть/Yes	45 (64,3 %)	25 (35,7 %)	
Перинеуральная инвазия/Perineural invasion			
Нет/No	77 (67,0 %)	38 (33,0 %)	>0,05
Есть/Yes	25 (58,1 %)	18 (41,9 %)	
Статус экспрессии ЭР/ER status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	16 (57,1 %)	12 (42,9 %)	>0,05
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	86 (66,2 %)	44 (33,8 %)	
Статус экспрессии ПР/PR status			
Негативный (0 %)/Negative (0 %)	26 (51,0 %)	25 (49,0 %)	0,014
Позитивный (≥1 %)/Positive (≥1 %)	76 (71,0 %)	31 (29,0 %)	
Индекс Ki67/Index Ki67			
<20 % (низкий)/<20 % (low)	19 (65,5 %)	10 (34,5 %)	>0,05
>20 % (высокий)/>20 % (high)	83 (64,3 %)	46 (35,7 %)	
HER2-статус/HER2- status			
Негативный/Negative	85 (69,7 %)	37 (30,3 %)	0,014
Позитивный/Positive	17 (47,2 %)	19 (52,8 %)	
Молекулярно-биологический подтип опухоли/Molecular biological subtype			
Люминальный A/Luminal A	17 (73,9 %)	6 (26,1 %)	>0,05
Люминальный B HER2-негативный/ Luminal B HER2-negative	54 (68,4 %)	25 (31,6 %)	
Люминальный B HER2-позитивный/ Luminal B HER2-positive	14 (51,9 %)	13 (48,1 %)	
HER2-позитивный/HER2-positive	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	
Тройной негативный/Triple negative	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	

Примечание: p – уровень значимости отличий по критерию χ^2 ; таблица составлена авторами.

Note: p – the level of significance according to the χ^2 criterion; created by the authors.

чественности ($\gamma=0,331$; $p=0,002$), категорией T ($\gamma=0,455$; $p=0,000001$), категорией N ($\gamma=0,509$; $p=0,000003$), категорией M ($\gamma=0,727$; $p=0,00001$), стадией заболевания ($\gamma=0,689$; $p<0,000001$), статусом ПР ($\gamma=-0,404$; $p=0,0003$), HER2-статусом РМЖ ($\gamma=0,439$; $p=0,0002$). Ядерная экспрессия в стромальных клетках (табл. 4) наблюдалась при узловой и диффузной форме – в 34 (28,8 %) и 22 (55,0 %) случаях ($p=0,003$); при раннем, местнораспространенном и метастатическом РМЖ – в 15 (17,6 %), 32 (52,5 %) и 9 (75,0 %) ($p<0,001$); при T1, T2, T3 и T4 – в 7 (21,2 %), 23 (28,7 %), 4 (80,0 %) и 22 (55,0 %) ($p=0,002$); при N0, N1, N2 и N3 – в 15 (21,7 %), 12 (35,3 %), 18 (51,4 %) и 11 (55,0 %) ($p=0,005$); при M0 и M1 – в 47 (32,2 %) и 9 (75,0 %) ($p=0,004$), при негативном и позитивном статусе ПР – в 25 (49,0 %) и 31 (29,0 %) ($p=0,014$);

при HER2-негативном и HER2-позитивном статусе РМЖ – в 37 (30,3 %) и 19 (52,8 %) наблюдениях ($p=0,014$) соответственно.

Обсуждение

Ранее мы установили связь выраженности цитоплазматической экспрессии PD-L1 с рядом факторов неблагоприятного прогноза РМЖ: наличием регионарных и отдаленных метастазов, а также перинеуральной инвазии (ПНИ). Целью данного исследования явилось изучение особенностей экспрессии маркера в перитуморальных микрососудах, изолированных кластерах опухолевых клеток и клетках стромы.

Известно, что ангиогенез играет ключевую роль в опухолевой прогрессии и непосредственно ассоциирован с метастазированием [21]. Установлено,

что экспрессия PD-L1 в эндотелиальных клетках наблюдается как в норме, так и при различных заболеваниях [3, 22–24]. Его экспрессия может быть связана с активацией и экстравазацией Т-клеток без чрезмерного повреждения сосудов, что приводит к подавлению иммунных ответов, опосредованных CD8⁺ Т-клетками [22]. Роль эндотелиальной экспрессии PD-L1 в развитии иммунологической толерантности подтверждена экспериментально на модели аллогенной трансплантации сердца мыши: трансплантаты, лишенные PD-L1 в эндотелиальных клетках, отторгались значительно быстрее, чем контрольные [24]. При раке легкого эндотелиальная экспрессия PD-L1 связана со снижением инфильтрации CD8⁺ Т-клеток и повышением агрегации FoxP3⁺ Т-клеток в опухолевых тканях, а также с прогнозом заболевания [25]. Полагают, что терапия, нацеленная на подавление экспрессии PD-L1 в эндотелиальных клетках, может ингибировать рост опухоли за счет улучшения иммунной микро среды.

В нашем исследовании экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах коррелировала с наличием регионарных метастазов и с диффузной формой РМЖ. Эти данные предполагают, что экспрессия маркера в сосудах опухоли может играть роль не только в развитии иммунной супрессии, но и в метастазировании опухоли. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Известно, что большинство опухолевых клеток, попадающих в кровоток, погибают и не превращаются в клинически обнаруживаемые метастазы [26]. Для эффективного метастазирования опухолевые клетки используют различные механизмы, в том числе приобретение стволового фенотипа, эпителиально-мезенхимальный переход, изменение опухолевого микроокружения и др. [27, 28]. Описан новый механизм, способствующий более эффективному метастазированию опухоли [4]. Предполагают, что метастазирование в виде связанных между собой опухолевых клеток (кластеров) способствует выживанию опухолевых клеток в метастатических сайтах. Кластеры опухолевых клеток более устойчивы к ферроптозу [29], успешнее избегают атаки иммунной системы [30], отличаются более высокой пролиферативной активностью и сходством со стволовыми клетками [31].

В доступной литературе мы не обнаружили работ, в которых бы изучалась экспрессия PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток. Под термином «изолированные кластеры опухолевых клеток» мы предполагали наличие в перитуморальной строме отдельных (изолированных) групп опухолевых клеток, не связанных с основной массой опухоли. Согласно данным литературы, инвазия отдельных групп опухолевых клеток («cohesive clusters of the tumor cells» или «isolated small clusters tumor cells») в окружающую строму

(«collective invasion» или «collective metastasis») ассоциируется с более агрессивными подтипами рака и отдаленными метастазами [31, 32]. В нашем исследовании экспрессия PD-L1 в изолированных кластерах опухолевых клеток встречалась значительно чаще при таких неблагоприятных факторах прогноза, как диффузная форма РМЖ ($p=0,005$), наличие регионарных ($p=0,03$) и отдаленных метастазов ($p=0,007$), и несколько чаще при наличии перинеуральной инвазии ($p=0,048$). Полагают, что миграция опухолевых клеток в виде кластеров может быть связана с гибридными эпителиально-мезенхимальными состояниями, при которых они, сохраняя адгезивные свойства с соседними клетками, характеризуются потерей апикально-базальной полярности и лучшей подвижностью клеток [33]. Таким образом, можно предположить, что экспрессия PD-L1 в кластерах опухолевых клеток, с одной стороны, может являться одним из факторов, позволяющим им уклоняться от иммунного надзора, а с другой – способствовать метастазированию за счет активации механизмов эпителиально-мезенхимального перехода. О связи между иммунологической толерантностью и эпителиально-мезенхимальным переходом свидетельствует ряд экспериментальных исследований [3, 34, 35].

Интересным результатом нашей работы было выявление ядерной экспрессии PD-L1. Ядерная экспрессия PD-L1 оказалась значимым маркером, связанным с агрессивными характеристиками РМЖ, такими как диффузная форма РМЖ, N3, наличие отдаленных метастазов, негативный статус ПР, HER2-позитивный статус. При анализе литературы мы не обнаружили клинических исследований, в которых бы описывалось наличие ядерной экспрессии маркера в строме опухоли при РМЖ. В эксперименте ядерная экспрессия PD-L1 описана в клеточных линиях РМЖ, колоректального рака и рака легкого [36–39]. Ее наличие связано с более агрессивными опухолями и образованием отдаленных метастазов на мышинных моделях [38]. В ряде исследований показано, что PD-L1 может секретироваться во внеклеточное пространство или транслоцироваться в ядро, играя решающую роль в регуляции иммунологической толерантности, онкогенеза и иммунотерапии [40]. Полагают, что внутриклеточное распределение PD-L1 имеет огромное значение как для прогноза заболевания, так и для эффективности лекарственной и иммунотерапии. При этом существующие схемы лечения в основном сосредоточены на PD-L1, экспрессируемом на клеточной мембране. Однако они могут быть неэффективны в отношении цитоплазматического и ядерного PD-L1, которые изучены недостаточно [19]. В связи с этим полагаем, что дальнейшие исследования, направленные на изучение роли внутриклеточного распределения PD-L1 в прогрессировании РМЖ и развитии

лекарственной устойчивости, представляют несомненный интерес.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что экспрессия PD-L1 в перитуморальных микрососудах и в изолированных кластерах опухолевых клеток, а также ядерная экспрессия маркера связаны с рядом ключевых факторов прогрессирования РМЖ, а именно с наличием регионарных и

отдаленных метастазов. Полагаем, что определение экспрессии маркера в описанных структурах может способствовать улучшению прогноза заболевания. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, направленные на изучение роли PD-L1 в прогрессировании РМЖ, а также возможности использования таргетных препаратов, нацеленных на ингибирование экспрессии маркера в перитуморальных микрососудах и в изолированных кластерах опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO [Internet]. Breast cancer [cited 2023 Apr 20]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
2. Zhang J., Zhang S., Gao S., Ma Y., Tan X., Kang Y., Ren W. HIF-1 α , TWIST-1 and ITGB-1, associated with Tumor Stiffness, as Novel Predictive Markers for the Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 2209–22. doi: 10.2147/CMAR.S246349.
3. Messeha S.S., Zarmouh N.O., Soliman K.F.A. Polyphenols Modulating Effects of PD-L1/PD-1 Checkpoint and EMT-Mediated PD-L1 Overexpression in Breast Cancer. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1718. doi: 10.3390/nu13051718.
4. Nathanson S.D., Detmar M., Padera T.P., Yates L.R., Welch D.R., Beadnell T.C., Scheid A.D., Wrenn E.D., Cheung K. Mechanisms of breast cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2022; 39(1): 117–37. doi: 10.1007/s10585-021-10090-2.
5. Almozan S., Colak D., Mansour F., Alaiya A., Al-Harazi O., Qattan A., Al-Mohanna F., Al-Ahwan M., Ghebeh H. PD-L1 promotes OCT4 and Nanog expression in breast cancer stem cells by sustaining PI3K/AKT pathway activation. *Int J Cancer*. 2017; 141(7): 1402–12. doi: 10.1002/ijc.30834.
6. Mansour F.A., Al-Mazrou A., Al-Mohanna F., Al-Ahwan M., Ghebeh H. PD-L1 is overexpressed on breast cancer stem cells through notch3/mTOR axis. *Oncimmunology*. 2020; 9(1). doi: 10.1080/2162402X.2020.1729299.
7. Wang C., Zhu H., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Pan B., Zhang X., Xu Q., Huang X., Sun Q. Prognostic Value of PD-L1 in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast J*. 2017; 23(4): 436–43. doi: 10.1111/tbj.12753.
8. Karnik T., Kimler B.F., Fan F., Tawfik O. PD-L1 in breast cancer: comparative analysis of 3 different antibodies. *Hum Pathol*. 2018; 72: 28–34. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.010.
9. Zhou T., Xu D., Tang B., Ren Y., Han Y., Liang G., Wang J., Wang L. Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis. *Anticancer Drugs*. 2018; 29(9): 904–10. doi: 10.1097/CAD.0000000000000683.
10. Catacchio I., Silvestri N., Scarpi E., Schirosi L., Scattoni A., Mangia A. Intratumoral, rather than stromal, CD8+ T cells could be a potential negative prognostic marker in invasive breast cancer patients. *Transl Oncol*. 2019; 12(3): 585–95. doi: 10.1016/j.tranon.2018.12.005.
11. Evangelou Z., Papoudou-Bai A., Karpathiou G., Kourea H., Kamina S., Goussia A., Harisis H., Peschos D., Batistatou A. PD-L1 Expression and Tumor-infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: Clinicopathological Analysis in Women Younger than 40 Years Old. *In Vivo*. 2020; 34(2): 639–47. doi: 10.21873/in vivo.11818.
12. Huang W., Ran R., Shao B., Li H. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 178(1): 17–33. doi: 10.1007/s10549-019-05371-0.
13. Hoffmann L.G., Sarian L.O., Vassallo J., de Paiva Silva G.R., Ramalho S.O.B., Ferracini A.C., da Silva Araujo K., Jales R.M., Figueira D.E., Derchain S. Evaluation of PD-L1 and tumor infiltrating lymphocytes in paired pretreatment biopsies and post neoadjuvant chemotherapy surgical specimens of breast carcinoma. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 22478. doi: 10.1038/s41598-021-00944-w.
14. Du Q., Che J., Jiang X., Li L., Luo X., Li Q. PD-L1 Acts as a Promising Immune Marker to Predict the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(1): 99–111. doi: 10.1016/j.clbc.2019.06.014.
15. Cirqueira M.B., Mendonça C.R., Noll M., Soares L.R., de Paula Carneiro Cysneiros M.A., Paulinelli R.R., Moreira M.A.R., Freitas-Junior R. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Invasive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(23): 6090. doi: 10.3390/cancers13236090.
16. Zubareva E., Senchukova M., Karmakova T. Predictive significance of HIF-1 α , Snail, and PD-L1 expression in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.1007/s10238-023-01026-z.
17. Chowdhury S., Veyhl J., Jessa F., Polyakova O., Alenzi A., Mac-Millan C., Ralhan R., Walfish P.G. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants. *Oncotarget*. 2016; 7(22): 32318–28. doi: 10.18632/oncotarget.8698.
18. Satelli A., Batth I.S., Brownlee Z., Rojas C., Meng Q.H., Kopetz S., Li S. Potential role of nuclear PD-L1 expression in cell-surface vimentin positive circulating tumor cells as a prognostic marker in cancer patients. *Sci Rep*. 2016; 6. doi: 10.1038/srep28910.
19. Wu Y., Chen W., Xu Z.P., Gu W. PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Front Immunol*. 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.02022.
20. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumors* (8th edition). Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
21. Kanugula A.K., Adapala R.K., Jamaiyar A., Lenkey N., Guarino B.D., Liedtke W., Yin L., Paruchuri S., Thodeti C.K. Endothelial TRPV4 channels prevent tumor growth and metastasis via modulation of tumor angiogenesis and vascular integrity. *Angiogenesis*. 2021; 24(3): 647–56. doi: 10.1007/s10456-021-09775-9.
22. Rodig N., Ryan T., Allen J.A., Pang H., Grabie N., Chernova T., Greenfield E.A., Liang S.C., Sharpe A.H., Lichtman A.H., Freeman G.J. Endothelial expression of PD-L1 and PD-L2 down-regulates CD8+ T cell activation and cytotoxicity. *Eur J Immunol*. 2003; 33(11): 3117–26. doi: 10.1002/eji.200324270.
23. Gibbons Johnson R.M., Dong H. Functional Expression of Programmed Death-Ligand 1 (B7-H1) by Immune Cells and Tumor Cells. *Front Immunol*. 2017; 8: 961. doi: 10.3389/fimmu.2017.00961.
24. Bracamonte-Baran W., Gilotra N.A., Won T., Rodriguez K.M., Talor M.V., Oh B.C., Griffin J., Wittstein I., Sharma K., Skinner J., Johns R.A., Russell S.D., Anders R.A., Zhu Q., Halushka M.K., Brandacher G., Čiháková D. Endothelial Stromal PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) Modulates CD8+ T-Cell Infiltration After Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2021; 14(10). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007982.
25. Liu S., Qin T., Liu Z., Wang J., Jia Y., Feng Y., Gao Y., Li K. Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells. *Cell Death Dis*. 2020; 11(5): 309. doi: 10.1038/s41419-020-2511-3.
26. Vanharanta S., Massagué J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell*. 2013; 24(4): 410–21. doi: 10.1016/j.ccr.2013.09.007.
27. Celià-Terrassa T., Kang Y. Distinctive properties of metastasis-initiating cells. *Genes Dev*. 2016; 30(8): 892–908. doi: 10.1101/gad.277681.116.
28. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017; 168(4): 670–91. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
29. Brown C.W., Amante J.J., Mercurio A.M. Cell clustering mediated by the adhesion protein PVRL4 is necessary for α 6 β 4 integrin-promoted ferroptosis resistance in matrix-detached cells. *J Biol Chem*. 2018; 293(33): 12741–8. doi: 10.1074/jbc.RA118.003017.
30. Lo H.C., Xu Z., Kim I.S., Pingel B., Aguirre S., Kodali S., Liu J., Zhang W., Muscarella A.M., Hein S.M., Krupnick A.S., Neilson J.R., Paust S., Rosen J.M., Wang H., Zhang X.H. Resistance to natural killer cell immunosurveillance confers a selective advantage to polyclonal metastasis. *Nat Cancer*. 2020; 1(7): 709–22. doi: 10.1038/s43018-020-0068-9.
31. Cheung K.J., Padmanaban V., Silvestri V., Schipper K., Cohen J.D., Fairchild A.N., Gorin M.A., Verdone J.E., Pienta K.J., Bader J.S., Ewald A.J. Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(7): 854–63. doi: 10.1073/pnas.1508541113.

32. Wrenn E., Huang Y., Cheung K. Collective metastasis: coordinating the multicellular voyage. *Clin Exp Metastasis*. 2021; 38(4): 373–99. doi: 10.1007/s10585-021-10111-0.

33. Pastushenko I., Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends Cell Biol*. 2019; 29(3): 212–26. doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.

34. Jiang Y., Zhan H. Communication between EMT and PD-L1 signaling: New insights into tumor immune evasion. *Cancer Lett*. 2020; 468: 72–81. doi: 10.1016/j.canlet.2019.10.013.

35. Sahoo S., Nayak S.P., Hari K., Purkait P., Mandal S., Kishore A., Levine H., Jolly M.K. Immunosuppressive Traits of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype. *Front Immunol*. 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.797261.

36. Rom-Jurek E.M., Kirchhammer N., Ugocsai P., Ortmann O., Wege A.K., Brockhoff G. Regulation of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Breast Cancer Cell Lines In Vitro and in Immunodeficient and Humanized Tumor Mice. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 563. doi: 10.3390/ijms19020563.

37. Yu J., Qin B., Moyer A.M., Nowsheen S., Tu X., Dong H., Boughey J.C., Goetz M.P., Weinshilboum R., Lou Z., Wang L. Regulation of sister chro-

matid cohesion by nuclear PD-L1. *Cell Res*. 2020; 30(7): 590–601. doi: 10.1038/s41422-020-0315-8.

38. Gao Y., Nihira N.T., Bu X., Chu C., Zhang J., Kolodziejczyk A., Fan Y., Chan N.T., Ma L., Liu J., Wang D., Dai X., Liu H., Ono M., Nakanishi A., Inuzuka H., North B.J., Huang Y.H., Sharma S., Geng Y., Xu W., Liu X.S., Li L., Miki Y., Sicinski P., Freeman G.J., Wei W. Acetylation-dependent regulation of PD-L1 nuclear translocation dictates the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Cell Biol*. 2020; 22(9): 1064–75. doi: 10.1038/s41556-020-0562-4.

39. Ma R., Liu Y., Che X., Li C., Wen T., Hou K., Qu X. Nuclear PD-L1 promotes cell cycle progression of BRAF-mutated colorectal cancer by inhibiting THRAP3. *Cancer Lett*. 2022; 527: 127–39. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.017.

40. Xiong W., Gao Y., Wei W., Zhang J. Extracellular and nuclear PD-L1 in modulating cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2021; 7(9): 837–46. doi: 10.1016/j.trecan.2021.03.003.

Поступила/Received 15.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 14.09.2023

Принята к публикации/Accepted 26.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зубарева Евгения Юрьевна, врач-онколог, ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0001-7025-0206.

Сеньчукова Марина Алексеевна, доктор медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения, ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0001-8371-740X.

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). ORCID: 0000-0002-8017-5657.

Зайцев Никон Владимирович, заведующий патологоанатомическим отделением, ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (г. Оренбург, Россия). ORCID: 0000-0003-3134-1273.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зубарева Евгения Юрьевна: разработка дизайна исследования, сбор и анализ клинического материала, статистическая обработка данных и анализ результатов, написание текста статьи, редактирование.

Сеньчукова Марина Алексеевна: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных и анализ результатов, написание текста статьи, редактирование.

Кармакова Татьяна Анатольевна: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных и анализ результатов, написание текста статьи, редактирование.

Зайцев Никон Владимирович: сбор и анализ клинического материала, подготовка гистологического материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00183, <https://rscf.ru/project/23-25-00183/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета (Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6), протокол № 311 от 13 января 2023 г.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Evgenia Yu. Zubareva, MD, Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncology Center (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7025-0206.

Marina A. Senchukova, MD, DSc, Oncologist of the Surgical Thoracic Department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center; Professor of the Department of Oncology, Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8371-740X.

Tatyana A. Karmakova, DSc, Leading Researcher, Department of Prediction of Treatment Response, 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: 0000-0002-8017-5657.

Nikon V. Zaitsev, MD, Head of the Pathology Department, Orenburg Regional Clinical Oncology Center (Orenburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3134-1273.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgenia Yu. Zubareva: development of study design, data collection and analysis, statistical data processing and analysis of results, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Marina A. Senchukova: study design development, statistical data processing and analysis of results, writing and editing of the manuscript.

Tatyana A. Karmakova: study design development, statistical data processing and analysis of results, writing and editing of the manuscript.

Nikon V. Zaitsev: data collection and analysis, histological analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00183, <https://rscf.ru/project/23-25-00183/>.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee Orenburg State Medical University (11, Gagarin Ave., Orenburg, Russia), protocol No. 311, dated January 13, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95

УДК: 616.329-08-059:615.28+615.849.1]-036.8

Для цитирования: Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., Рябов А.Б., Мартынов А.А., Гальчин А.В., Исаев Д.Н., Фирстов А.А., Прохоров Д.Д. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 84–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95

For citation: Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., Ryabov A.B., Martynov A.A., Galchin A.V., Isaev D.N., Firstov A.A., Prohorov D.D. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 84–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Е.А. Тонеев^{1,2}, О.В. Пикин³, Н.В. Деньгина¹, А.Б. Рябов^{3,4}, А.А. Мартынов¹,
А.В. Гальчин¹, Д.Н. Исаев², А.А. Фирстов², Д.Д. Прохоров⁵

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Россия, 432017,

г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90¹

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Россия, 432017,

г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42²

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

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁴

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89⁵

Аннотация

Актуальность. Рак пищевода (РП) – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Химиолучевая терапия является стандартом лечения местнораспространенного РП.

Цель исследования – изучить эффективность химиолучевой терапии как в самостоятельном варианте, так и в качестве предоперационного воздействия в лечении больных раком грудного отдела пищевода.

Материал и методы. В период с 01.01.12 по 31.12.21 в региональном канцер-регистре взято на учет 940 больных раком грудного отдела пищевода, из них отобрано 178 пациентов, которым проведена одно-временная ХЛТ по поводу РП I–III клинической стадии. Данные пациентов (n=37), у которых на фоне ХЛТ возникли осложнения, требующие прерывания лечения, не учитывались при оценке непосредственных и отдаленных результатов. В окончательный анализ включены данные о 141 больном. **Результаты.** Не смогли завершить лечение по причине непереносимости и тяжелых осложнений химиолучевого лечения 37 (20,7 %) пациентов. Гематологическая токсичность III–IV степени отмечена у 21 (14,8 %), негематологические осложнения II–IV степени – у 109 (77,3 %) пациентов. Общая 5-летняя выживаемость в группе неоперированных и оперированных больных составила 24 и 27 % (p=0,020), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 23,0 и 25,0 % соответственно (p=0,018). Частота полного патоморфологического ответа составила 43,5 % (у 20 из 46 оперированных пациентов после ХЛТ). Медиана срока дожития в группе с cCR составила 24,0 мес от начала наблюдения, медиана срока дожития в группе с pCR – 29,0 мес от начала наблюдения. Трехлетняя выживаемость составила 21 и 45 % соответственно (p=0,050). **Заключение.** Сочетание химиолучевой терапии и хирургического вмешательства у больных раком грудного отдела пищевода продемонстрировало в нашем исследовании увеличение общей выживаемости. При наличии полного клинического ответа на химиолучевое лечение и наличии противопоказаний или отказа от операции целесообразно использование тактики «wait&watch».

Ключевые слова: рак пищевода, химиолучевое лечение, торакальная хирургия.

RESULTS OF COMBINED AND CHEMORADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH THORACIC ESOPHAGEAL CANCER ACCORDING TO THE DATA OF THE REGIONAL CANCER CENTER

E.A. Toneev^{1,2}, O.V. Pikin³, N.V. Dengina¹, A.B. Ryabov^{3,4}, A.A. Martynov¹,
A.V. Galchin¹, D.N. Isaev², A.A. Firstov², D.D. Prohorov⁵

Regional Clinical Cancer Center, 90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia¹

Ulyanovsk State University, 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia³

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia,
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia⁴

Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 89, Chapaevskaya St.,
Samara, 443099, Russia⁵

Abstract

Background. Esophageal cancer (EC) is one of the most aggressive malignancies of the gastrointestinal tract. Chemoradiation therapy is the standard of care for locally advanced EC. **The purpose of the study** was to evaluate the efficacy of chemoradiation therapy given alone and in combination with surgery in patients with thoracic esophageal cancer. **Material and Methods.** From January 1, 2012 to December 31, 2021, a total of 940 patients with thoracic esophageal cancer were registered in the regional cancer registry, of which 178 patients were selected for concurrent chemoradiotherapy (CRT) at clinical stages I–III. Thirty seven thoracic esophageal cancer patients who received CRT and required treatment interruption due to complications were not included in our analysis. The final analysis included 141 patients. **Results.** 37 (20.7 %) patients were unable to complete treatment due to intolerance and the development of severe complications of CRT. Hematological toxicity of grade 3–4 was noted in 21 patients (14.8 %). Non-hematological complications of grade 2–4 were noted in 109 patients (77.3 %). The 5-year relapse-free survival rates in patients undergoing and non-undergoing to surgery were 23.0 and 25.0 %, respectively ($p=0.018$). Overall 5-year survival rates were 24 and 27 %, respectively ($p=0.020$). The rate of pathological complete response (pCR) was 43.5 % (in 20 of 46 patients who underwent surgery after CRT). The median survival time in patients with clinical complete response (cCR) was 24.0 months and the median survival time in patients with pCR was 29.0 months. The 3-year survival rates were 21 and 45 %, respectively ($p=0.050$). **Conclusion.** The combination of chemoradiotherapy and surgery in patients with thoracic esophageal cancer demonstrated an increase in overall survival in our study. If there is a complete clinical response to CRT and contraindications for surgery or the patient's refusal to undergo surgery, it is advisable to use the “wait & watch” tactic.

Key words: esophageal cancer, chemoradiation treatment of esophageal cancer, thoracic surgery.

Введение

Рак пищевода является одним из самых агрессивных и прогностически неблагоприятных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. В Российской Федерации в 2020 г. заболеваемость РП составила 10,2 на 100 000 населения, из которых III–IV стадия – 63,1 %, годовая летальность – 57,5 % [1].

За последние 20 лет применение комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода привело к улучшению общей выживаемости, ведущую роль в этом отводят сочетанию предоперационной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением [2]. В ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска химиолучевая терапия (ХЛТ) местнораспространенного рака пищевода является стандартным

методом лечения, отобранным больным на втором этапе выполняется оперативное вмешательство.

Цель исследования – изучить эффективность химиолучевой терапии как в самостоятельном варианте, так и в качестве предоперационного воздействия в лечении больных раком грудного отдела пищевода.

Материал и методы

В период с 01.01.12 по 31.12.21 в региональном канцер-регистре взято на учет 940 больных раком грудного отдела пищевода, из них отобрано 178 пациентов, получавших одновременную ХЛТ по поводу РП I–III клинической стадии. При оценке непосредственных и отдаленных результатов данные пациентов ($n=37$), у которых на фоне ХЛТ возникли осложнения, требующие прерывания

Таблица 1/Table 1

Описательная статистика исследуемых пациентов

Descriptive statistics of patients

Показатели/Parameters		Число больных/Number of patients
Стадия/Stage	I	3 (2,1 %)
	II	40 (28,4 %)
	III	98 (69,5 %)
Операция/Surgery	Нет/No	89 (63,1 %)
	Да/Yes	52 (36,9 %)
Пол/Gender	Мужчины/Males	121 (85,8 %)
	Женщины/Females	20 (14,2 %)
Локализация опухоли в пищеводе/ Location of the tumor in the esophagus	Верхняя треть/Upper third	15 (10,6 %)
	Средняя треть/Middle third	65 (46,1 %)
	Нижняя треть/Lower third	61 (43,3 %)
Гистологический тип опухоли/ Histological type of the tumor	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	24 (17,0 %)
	Плоскоклеточный/Squamous cell carcinoma	117 (83,0 %)
Дисфагия/Dysphagia	I	23 (16,3 %)
	II	37 (26,2 %)
	III	67 (47,5 %)
	IV	14 (9,9 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распределение по стадиям заболевания в зависимости от вида химиотерапии

Distribution by disease stage depending on the type of chemotherapy

Стадия/Stage	ХЛТ/CRT			P
	CF	CC	Cross	
I стадия/Stage I	1 (1,6 %)	2 (6,7 %)	0 (0,0)	0,179
II стадия/Stage II	14 (23,0 %)	8 (26,7 %)	18 (36,0 %)	
III стадия/Stage III	46 (75,4 %)	20 (66,7 %)	32 (64,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

лечения, не учитывались. В окончательный анализ включены сведения о 141 больном РП (табл. 1, 2). Проведены анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни), а также оценка общей и безрецидивной выживаемости. Средний возраст пациентов составил 60 ± 8 лет, остальные характеристики представлены в табл. 1.

Всем больным проводили радиотерапию РОД 1,8 Гр, СОД 45–60 Гр (в зависимости от того, планировалась неоадьювантная или радикальная программа) на фоне химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) плюс равномерное расширение РТВ на 0,5–1,0 см (в зависимости от выбранного аппарата) с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр. Химиотерапия проводилась по следующим схемам (рис. 1): паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин АUC 2, еженедельно во время лучевой

терапии (50 пациентов); цисплатин 75–100 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил, длительные инфузии 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни, каждые 4 нед (2 цикла с лучевой терапией и 2 цикла – после) (61 пациент); цисплатин – 30 мг/м², 1 раз в нед + капецитабин 800 мг/м², 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, каждую неделю, в течение 5 нед с лучевой терапией (30 пациентов). Распределение пациентов в зависимости от применяемой схемы химиотерапии носит исторический характер, вначале основными препаратами являлись цисплатин + 5-фторурацил, затем при появлении препарата капецитабин, с 2017–18 гг., у больных с дисфагией I степени стали использовать эту схему лекарственной терапии; после включения режима паклитаксел + карбоплатин в клинические рекомендации эта схема химиотерапии стала назначаться чаще всего.

Стадирование проведено, согласно 7-й редакции классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC). Основные характеристики больных РП в зависимости от использованной схемы химиотерапии представлены в табл. 3–6.

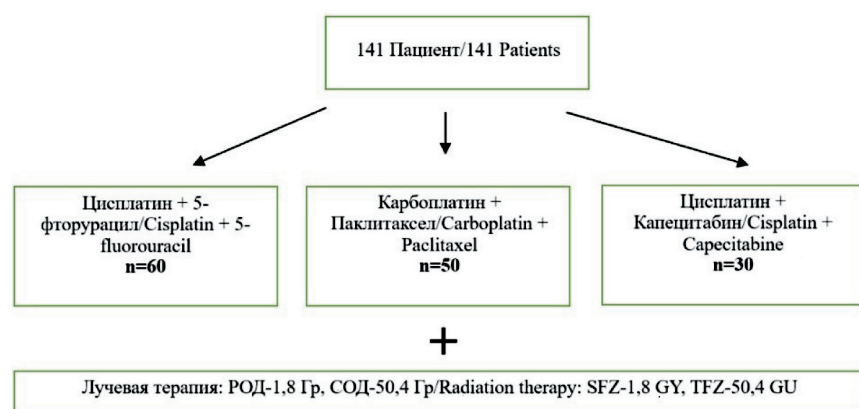


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от схемы химиотерапии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Distribution of patients by the chemotherapy regimen. Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Распределение по группам в зависимости от ведения пациентов после завершения химиолучевого лечения (операция или отказ от операции)

Distribution by groups after completion of chemoradiotherapy (surgery or refusal of surgery)

Операция/Surgery	CF	ХЛТ/CRT CC	Cross	P
Да/Yes	18 (29,5 %)	12 (40,0 %)	22 (44,0 %)	0,267
Нет/No	43 (70,5 %)	18 (60,0 %)	28 (56,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Возрастные показатели исследуемых групп

Age of patients in the study groups

ХЛТ/CRT	Me	Возраст/Age Q1–Q3	n	P
CF	60	55–65	61	0,342
СК	63	55–70	30	
Cross	60	55–65	50	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Распределение больных по полу в зависимости от вида химиотерапии

Distribution of the patients by sex depending on the type of chemotherapy

Пол/Gender	CF	ХЛТ/CRT CC	Cross	P
Женщины/Female	7 (11,5 %)	6 (20,0 %)	7 (14,0 %)	0,548
Мужчины/Male	54 (88,5 %)	24 (80,0 %)	43 (86,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Распределение больных по гистологическому типу опухоли в зависимости от вида химиотерапии

Distribution of the patients by histological type of cancer depending on the type of chemotherapy

Гистотип опухоли/Histological subtype	CF	ХЛТ/CRT CC	Cross	P
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	13 (21,3 %)	4 (13,3 %)	7 (14,0 %)	0,495
Плоскоклеточный/Squamous cell carcinoma	48 (78,7 %)	26 (86,7 %)	43 (86,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Частота встречаемости негематологических осложнений

Frequency of non-hematological complications

Вид осложнений/Type of complications	II степень/Grade II	III степень/Grade III	IV степень/Grade IV
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	17 (12 %)	11 (7,8 %)	4 (2,8 %)
Диарея/Diarrhea	7 (5 %)	4 (2,8 %)	0
Нейропатия/ Neuropathy	5 (3,5 %)	2 (1,4 %)	0
Анорексия/ Anorexia	18 (12,8 %)	2 (1,4 %)	0
Эзофагит/ Esophagitis	56 (39,7 %)	10 (7 %)	5 (3,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные переменные, такие как возраст или рост, лабораторные и функциональные показатели выражались как среднее $\pm$ стандартное отклонение и анализировались с помощью параметрического критерия t-критерия Стьюдента. Категориальные переменные, такие как пол или статус курения, были представлены по частоте (%). Значение $p < 0,05$ считалось значимым для всех исследуемых параметров. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Не смогли завершить лечение по причине непереносимости и тяжелых осложнений химиолучевого лечения 37 (20,7 %) пациентов. Гематологическая токсичность III–IV степени на фоне лечения отмечена у 21 (14,8 %) пациента, включая лейкопению (82 %), тромбоцитопению (7 %), анемию (11 %). Среднее время начала гематологической токсичности III–IV степени составило 12–13 дней от начала лечения. При анализе не отмечено значимых различий в частоте гематологической токсичности в зависимости от использованной схемы химиотерапии. Коррекцию данных осложнений осуществляли путем введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (лейкостим), глюкокортикостероидов; при анемии и тромбоцитопении использовали с

заместительной целью гемотрансфузию. Летальных исходов, связанных с гематологическими осложнениями, не было. Однако у 11 пациентов лечение было прервано, и в дальнейшем проводилась только лучевая терапия.

Негематологические осложнения II–IV степени возникли у 109 (77,3 %) пациентов (табл. 7). У 32 (22,7 %) пациентов осложнения были I степени. Наиболее частым негематологическим осложнением была дисфагия, возникающая на фоне развивающегося эзофагита. Для коррекции дисфагии III–IV степени пациентам устанавливали назогастральный зонд для длительной нутритивной поддержки или проводили стентирование зоны опухолевого стеноза.

После ХЛТ пациентам проводили комплексное исследование с целью оценки эффективности лечения. Для оценки эффективности лечения проводилась мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением и эзофагоскопия с обязательной биопсией для подтверждения остаточной опухоли. Далее пациенты были разделены на 4 группы (рис. 2):

– I группа – пациенты, которым проведено радикальное хирургическое лечение после химиолучевой терапии;

– II группа – пациенты, у которых по данным исследования (МСКТ с внутривенным контрастным усилением и фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией, при получении сомнительных данных для более точного исключения наличия резидуальной опухоли проводилась ПЭТ/КТ всего тела) получена информация о полном регрессе опухолевого процесса («clinical complete response», cCR). Относительно

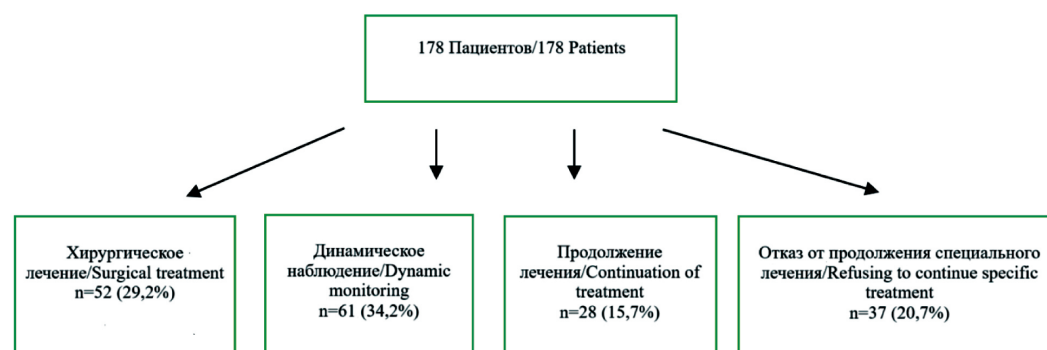


Рис. 2. Распределение больных по группам в зависимости от результатов проведенной ХЛТ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Distribution of patients into groups depending on CRT outcomes. Note: created by the authors

Таблица 8/Table 8

Причины снятия пациентов с лечения
Reasons for treatment discontinuation in patients

Вид осложнений/Type of complications	Количество пациентов/ Number of patients
Тошнота, рвота (III–IV степени)/Nausea, vomiting (grade III–IV)	8 (21,6 %)
Анорексия (III степени)/Anorexia (grade III)	2 (5,4 %)
Эзофагит (IV степени)/Esophagitis (grade IV)	5 (13,6 %)
Тромбоцитопения (IV степени)/Thrombocytopenia (grade IV)	7 (18,9 %)
Лейкопения (IV степени)/Leukopenia (grade IV)	8 (21,6 %)
Пищеводно-бронхиальный свищ/Esoophageal-bronchial fistula	3 (8,1 %)
Пневмония/Pneumonia	4 (10,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

больных с полным клиническим ответом повторно проводился мультидисциплинарный консилиум с участием торакального хирурга, химиотерапевта и анестезиолога, на котором оценивались риски оперативного вмешательства, пациенты информировались о степени операционного риска, и в качестве варианта им предлагалось строгое динамическое наблюдение. В этой группе также представлены пациенты, отказавшиеся от операции в пользу строгого динамического наблюдения;

– III группа – пациенты, у которых по данным клинических исследований получена информация о наличии резидуальной опухоли (и наличии противопоказаний для радикального хирургического лечения) или прогрессировании опухолевого процесса, этой категории была назначена дальнейшая полихимиотерапия, согласно рекомендациям АОР;

– IV группа – пациенты, которые были сняты с лечения на фоне ХЛТ ввиду некорректируемой гематологической токсичности, а также негематологических осложнений (табл. 8).

Критерии отказа от хирургического лечения: прогрессирование опухоли после неоадьювантного лечения; ограниченный функциональный статус пациента (индекс Карновского $<60\%$, ECOG ≥ 2); выраженная сопутствующая патология; индекс коморбидности Charlson >7 ; полный клинический ответ, зарегистрированный при обследовании после завершения ХЛТ; отказ больного от операции в пользу динамического наблюдения.

Выбор вида хирургического вмешательства (операция Льюиса или Мак-Кьюэна) зависел от локализации опухоли: при локализации в нижней трети пищевода выполняли вмешательство в объеме операции Льюиса, при раке среднегрудного отдела – в объеме операции Мак-Кьюэна. После ХЛТ оперативное лечение проведено 45 пациентам, из них операция Льюиса выполнена в 18 (40 %), операция Мак-Кьюэна – в 27 (60 %) наблюдениях. Послеоперационные осложнения возникли у 14 (28,8 %) пациентов, 90-дневная летальность составила 17 % (8 пациентов).

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в целом представлены на рис. 3, 4. Медиана срока дожития составила 10,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 4,0–14,0), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 24 %.

При оценке общей и безрецидивной выживаемости пациентов после химиолучевого лечения в самостоятельном варианте и больных, которым после ХЛТ выполнено оперативное вмешательство (рис. 5, 6), установлено, что медиана срока дожития в группе без операции составила 11,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 6,0–15,0), медиана срока дожития в группе оперированных пациентов – 25,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 12,0–38,0). Общая 5-летняя выживаемость – 24 и 27 % соответственно. Различия показателей общей выживаемости статистически значимы ($p=0,020$).

Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов без операции составила 5,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 2,0–10,0), медиана безрецидивной выживаемости в группе оперированных пациентов – 21,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,0–52,0). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе неоперированных и оперированных больных составила 23,0 и 25,0 % соответственно. Различия показателей безрецидивной выживаемости статистически значимы ($p=0,018$).

Частота полного патоморфологического ответа (по классификации ВОЗ) составила 43,5 % (у 20 из 46 оперированных пациентов после ХЛТ). Проведена сравнительная оценка выживаемости у пациентов с полным клиническим ответом (сCR) после ХЛТ, которых не оперировали ($n=46$), в сравнении с группой больных, у которых при плановом гистологическом исследовании удаленного препарата диагностирован полный морфологический ответ ($n=20$). Общая выживаемость представлена на рис. 7. Медиана срока дожития в группе динамического наблюдения с сCR составила 24,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 17,0–142,0), медиана срока дожития в группе хирургического лечения –

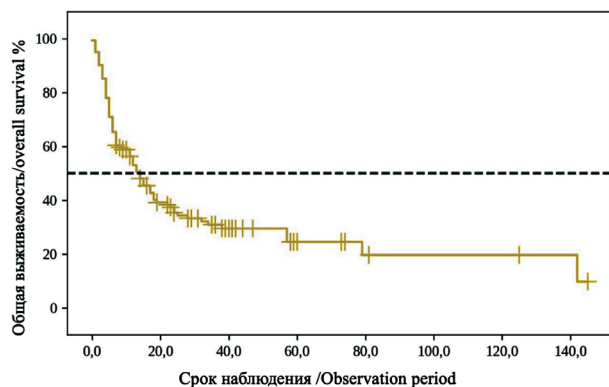


Рис. 3. Общая выживаемость у больных раком грудного отдела пищевода в целом по группе. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Overall survival of patients with cancer of the thoracic esophagus. Note: created by the authors

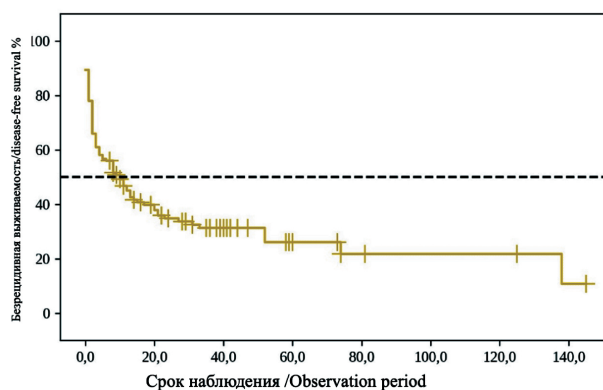


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость у больных раком грудного отдела пищевода в целом по группе. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Relapse-free survival in patients with cancer of the thoracic esophagus. Note: created by the authors

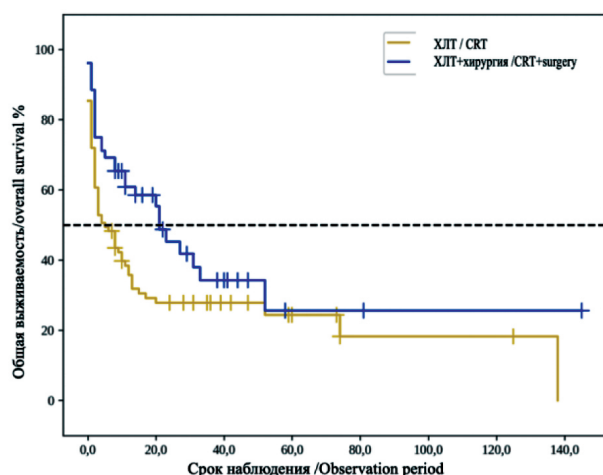


Рис. 5. Общая выживаемость у больных раком пищевода после химиолучевого лечения и химиолучевого лечения с последующей радикальной операцией. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Overall survival in patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy and chemoradiotherapy followed by radical surgery. Note: created by the authors

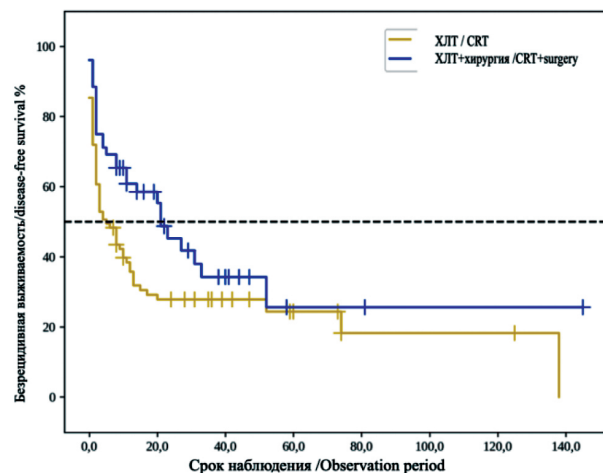


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость у больных раком пищевода после химиолучевого лечения и химиолучевого лечения с последующей радикальной операцией. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Disease-free survival in patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy and chemoradiotherapy followed by radical surgery. Note: created by the authors

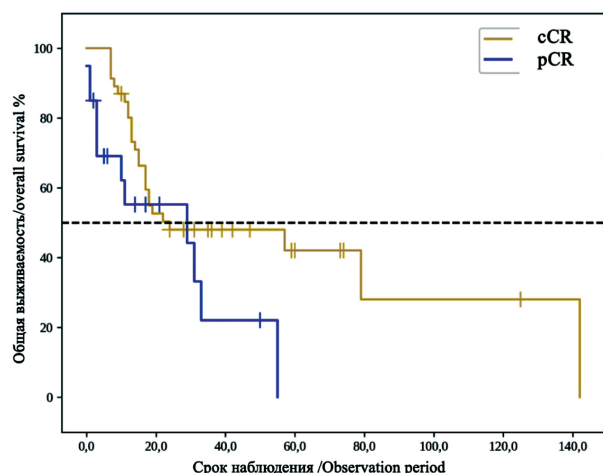


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с полным клиническим и полным морфологическим ответом. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Overall survival of patients with complete clinical response and complete pathological response. Note: created by the authors

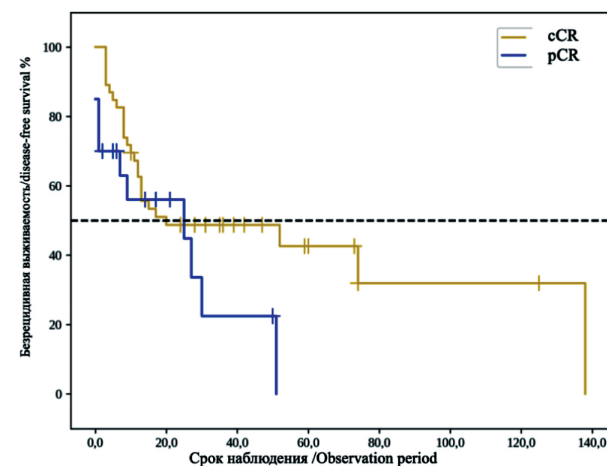


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость пациентов с полным клиническим и полным морфологическим ответом. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Disease-free survival of patients with complete clinical response and complete pathological response. Note: created by the authors

29,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 3,0 – 33,0). Трехлетняя выживаемость составила 21 и 45 % соответственно, 5-летняя выживаемость у пациентов не достигнута ввиду малого срока наблюдения. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были значимыми ($p=0,050$).

При оценке показателей безрецидивной выживаемости (рис. 8) установлено, что медиана срока дожития в группе полного клинического ответа составила 20,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 12,0–138,0), медиана срока дожития в группе хирургического лечения – 25,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 1,0–51,0). Трехлетняя выживаемость составила 23 и 49 %, 5-летняя выживаемость не достигнута ввиду малого срока наблюдения. Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были значимыми ($p=0,103$).

При анализе выживаемости в зависимости от морфологического типа опухоли (рис. 9) выявлено, что медиана срока дожития при аденокарциноме пищевода составила 12,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 4,0–18,0 мес.), при плоскоклеточном раке – 14,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,0–22,0 мес). Показатели общей 5-летней выживаемости составили 19 и 26 % соответственно, различия не были значимыми ($p=0,249$). Различия в безрецидивной выживаемости также не были достигнуты ($p=0,209$).

Обсуждение

В настоящее время преимущества мультимодальной терапии при лечении РП, включающей неoadъювантную химиолучевую терапию или периоперационную химиотерапию (при аденокарциноме пищевода), по сравнению с хирургическим

вмешательством подтверждены многочисленными исследованиями и метаанализами [3]. При этом объем необходимой суммарной очаговой дозы остается предметом дискуссий, СОД 50,4 Гр за 28 фракций обычно считается стандартной в США и странах Азии при трехмодальной терапии. Однако в исследовании CROSS использовалась СОД 41,4 Гр в 23 фракциях [4]. При данной схеме полный патологический ответ получен в 29 %, с частотой локорегионарных рецидивов, равной 14 %, и медианой выживаемости 49,4 мес. Таким образом, по данным многочисленных исследований, повышение дозы выше 50,4 Гр увеличивает токсичность, без существенного выигрыша в выживаемости пациентов [5]. Мы использовали режим СОД 50,4 Гр, большой дозировка не применялась ввиду доказанной токсичности и отсутствия значимого выигрыша в общей и безрецидивной выживаемости, по данным литературы.

Характер лимфогенного распространения зависит от локализации первичной опухоли, поскольку опухолевые клетки могут перемещаться по пищеводу на значительном протяжении, прежде чем попасть в регионарные лимфатические узлы. Существующие стандарты полей облучения напрямую зависят от локализации опухоли, а также распространенности опухоли (по полученным данным КТ, ПЭТ-КТ). Текущий протокол RTOG требует проведения СТВ на 4 см выше/ниже и СТВ на 1,0–1,5 см в радиальном направлении плюс равномерное расширение РТВ на 0,5–1,0 см до 45 Гр с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр [6]. По данным J. Wang et al., 96 % локорегионарных рецидивов возникали в пределах поля облучения, и, значит, они не были бы предотвращены более крупными полями облучения. Таким образом, выбор объема лучевой терапии, а также размеров полей должен быть индивидуальным в зависимости от локализации опухоли в пищеводе и распространенности лимфогенного метастазирования [7].

Выбор схемы химиотерапии напрямую зависит от объективного состояния пациента, а также стратегии лечения. В настоящее время наиболее изучены несколько схем химиотерапии при проведении совместной лучевой терапии. В частности, режим паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин АUC 2 еженедельно во время лучевой терапии подробно изучен в исследовании CROSS. Авторами по итогам 10-летнего наблюдения получены следующие отдаленные результаты: в группе химиолучевой терапии и последующей хирургии умерли 117 из 178 пациентов, в группе только хирургии – 144 из 188 пациентов. Пациенты, получавшие химиолучевую терапию и операцию, имели лучшую 10-летнюю общую выживаемость по сравнению с больными РП из группы хирургии – 38 и 25 % соответственно. Данный протокол входит в стандарт лечения ESMO

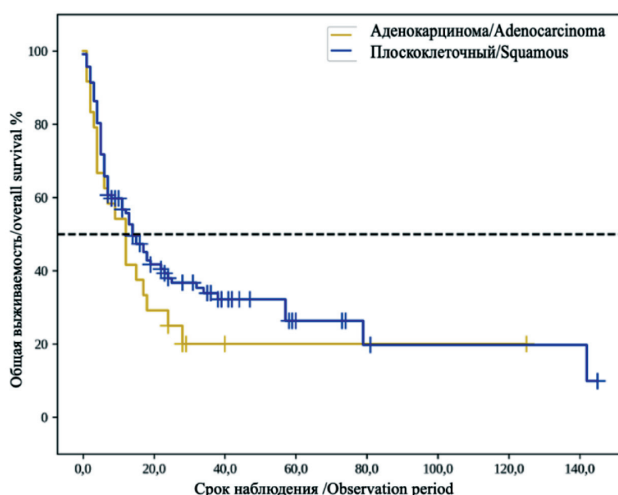


Рис. 9. Общая выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Overall survival depending on the histological type of the tumor. Note: created by the authors

и АОР у пациентов с местнораспространенным раком пищевода [4].

Схема тримодальной терапии CF: цисплатин 75–100 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил длительные инфузии 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни, каждые 4 нед (2 цикла с лучевой терапией и 2 цикла – после), используется с конца XX века. При ее применении, по данным JCOG9516, получены следующие результаты: общая частота ответа составила 68,3 % (41/60), частота полного патоморфологического ответа – 15 % (9/60). Медиана выживаемости – 305,5 сут, 2-летняя выживаемость – 31,5 %. При проспективном анализе схемы CF и паклитаксел + карбоплатин последняя ассоциировалась с большей потерей массы тела, но лучшим патоморфологическим ответом. При этом не получено значимых различий в общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, а также послеоперационной летальности в зависимости от режима химиотерапии [8].

В ранее проведенных исследованиях показано, что комбинация СС, включающая цисплатин – 30 мг/м² 1 раз в нед + капецитабин – 800 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, каждую неделю, в течение 5 нед с лучевой терапией, обладает схожей со схемой CF противоопухолевой и радиосенсибилизирующей активностью, однако меньшей токсичностью. Авторы связывают данный факт с еженедельным введением цисплатина, а также лучшей переносимостью капецитабина по сравнению с 5-фторурацилом. В исследовании F. Chen et. al. медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 24,7 и 30,6 мес соответственно [9].

Мы использовали все три режима химиотерапии, которые продемонстрировали удовлетворительную переносимость пациентов, а также сопоставимые результаты в общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с ранее опубликованными данными.

Вопрос о целесообразности химиолучевой терапии при аденокарциноме пищевода остается дискуссионным. Так, в исследовании CROSS у 42 пациентов с плоскоклеточным РП, получавших химиолучевую терапию, медиана выживаемости составила 81,6 мес, тогда как у 134 пациентов с аденокарциномой пищевода этот показатель равнялся 43,2 мес. При этом частота полного патологического ответа составила 49 и 23 % соответственно [4]. В настоящий момент продолжается набор пациентов в исследование ESOPEC – проспективное многоцентровое исследование фазы III, которое проводится 16 германскими исследовательскими центрами. В исследовании сравнивается режим CROSS с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT (4 цикла до и после операции) при аденокарциноме пищевода и кардиоэзофагеальном раке (включая Siewert III). Результаты данного исследования позволят получить определенный ответ об эффективности мультимодального лечения аденокарциномы пищевода [10].

В нашем исследовании хирургическое лечение выполнено у 46 пациентов, выживаемость в данной группе была значимо лучше, чем у больных без операции, наши данные соответствуют многочисленным исследованиям, в которых было продемонстрировано улучшение выживаемости больных РП при включении хирургического этапа в мультимодальное лечение.

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы сравнивали наблюдение с хирургическим вмешательством у больных РП с полным клиническим ответом после неоадьювантного лечения. В нерандомизированном исследовании II фазы RTOG 0246 проанализированы результаты лечения 41 пациента, которые на первоначальном этапе были оценены как операбельные, и им на первом этапе назначена химиолучевая терапия, далее у 23 пациентов получен полный клинический ответ, у 18 – имелись данные о наличии остаточной опухоли. Пациентам с остаточной опухолью выполнено хирургическое вмешательство, 23 пациента с полным ответом оставлены под строгим динамическим наблюдением. В обеих группах одногодичная общая выживаемость составила 71 %. Показатели 5-летней выживаемости составили 51 %, из них 13 пациентов получили химиолучевую терапию с последующей операцией, 8 пациентов – только ХЛТ [11]. По данным метаанализа, общая выживаемость у пациентов с сCR после химиолучевой терапии, находящихся под активным наблюдением, была сопоставима с аналогичными показателями у пациентов, которым после ХЛТ выполнена стандартная эзофагэктомия. Частота локорегионарных рецидивов в группе с сCR составила 40 %, из них в 95 % случаев удалось выполнить радикальную операцию [12].

В нашем исследовании при оценке показателей выживаемости у больных с полным клиническим ответом и с лечебным патоморфозом IV степени получены данные, которые позволяют сделать выводы об изучении целесообразности выполнения эзофагэктомии у пациентов с сCR. По нашим данным, показатели 3-летней выживаемости у больных с полным патоморфологическим ответом, получавших хирургическое лечение, и у пациентов с полным клиническим ответом после химиолучевого лечения составили 21 и 45 %, при этом значимых различий не получено ($p=0,050$). Следует также учесть, что в раннем послеоперационном периоде при хирургическом лечении умерло 5 пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения составила 23 %, в группе динамического наблюдения – 49 %, значимых различий не получено ($p=0,103$). Отсутствие различий между группами мы связываем с эффективностью неоадьювантной терапии, а также имеющейся послеоперационной летальностью после эзофагэктомии (5 из 20 больных умерло в раннем послеоперационном периоде).

Таким образом, стратегия «wait&watch» может быть целесообразной в качестве органосохраняющего подхода у пациентов с полным клиническим ответом, поскольку позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов без операции с приемлемыми онкологическими результатами.

Заключение

Сочетание предоперационной ХЛТ с последующей операцией позволяет увеличить пока-

затели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с группой больных, которым была проведена только ХЛТ без операции. При наличии полного клинического ответа целесообразна тактика активного динамического наблюдения. Требуются дальнейшие исследования стратегии «wait&watch» у пациентов с полным клиническим ответом для определения значимых факторов отбора на хирургическое лечение или динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Shah M.A., Kennedy E.B., Catenacci D.V., Deighton D.C., Goodman K.A., Malhotra N.K., Willett C., Stiles B., Sharma P., Tang L., Wijnhoven B.P.L., Hofstetter W.L. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38(23): 2677–94. doi: 10.1200/JCO.20.00866. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3976.
3. Kumar T., Pai E., Singh R., Francis N.J., Pandey M. Neoadjuvant strategies in resectable carcinoma esophagus: a meta-analysis of randomized trials. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 59. doi: 10.1186/s12957-020-01830-x.
4. Eyck B.M., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van der Wilk B.J., Shapiro J., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Spillenaar Bilgen E.J., van der Sangen M.J.C., Rozema T., Ten Kate F.J.W., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS Study Group. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18): 1995–2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614.
5. Hulshof M.C.C.M., Geijssen E.D., Rozema T., Oppedijk V., Buijsen J., Neelissen K.J., Nuytens J.J.M.E., van der Sangen M.J.C., Jeene P.M., Reinders J.G., van Berge Henegouwen M.I., Thano A., van Hooft J.E., van Laarhoven H.W.M., van der Gaast A. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39(25): 2816–24. doi: 10.1200/JCO.20.03697.
6. Luo H.S., Huang H.C., Lin L.X. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2019; 14(1): 178. doi: 10.1186/s13014-019-1386-x.

7. Wang J., Milton D.R., He L., Komaki R., Liao Z., Crane C.H., Minsky B.D., Thall P.F., Lin S.H. Comparison of locoregional versus extended locoregional radiation volumes for patients with nonmetastatic gastro-esophageal junction carcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(3): 518–26. doi: 10.1097/JTO.0000000000000457.
8. Ishida K., Ando N., Yamamoto S., Ide H., Shinoda M. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34(10): 615–9. doi: 10.1093/jjco/hyh107. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35(2): 108.
9. Chen F., Luo H., Xing L., Liang N., Xie J., Zhang J. Feasibility and efficiency of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin versus radiotherapy alone for elderly patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Experience of two centers. *Thorac Cancer*. 2018; 9(1): 59–65. doi: 10.1111/1759-7714.12536.
10. Hoepfner J., Lordick F., Brunner T., Glatz T., Bronsert P., Röthling N., Schmoor C., Lorenz D., Ell C., Hopt U.T., Siewert J.R. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016; 16: 503. doi: 10.1186/s12885-016-2564-y.
11. Swisher S.G., Moughan J., Komaki R.U., Ajani J.A., Wu T.T., Hofstetter W.L., Konski A.A., Willett C.G. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 368–74. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.002.
12. van der Wilk B.J., Eyck B.M., Hofstetter W.L., Ajani J.A., Piessen G., Castoro C., Alfieri R., Kim J.H., Kim S.B., Furlong H., Walsh T.N., Nieboer D., Wijnhoven B.P.L., Lagarde S.M., Lanschot J.J.B.V. Chemoradiotherapy Followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022; 275(3): 467–76. doi: 10.1097/SLA.0000000000004930.

Поступила/Received 25.08.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 18.10.2023

Принята к публикации/Accepted 23.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, хирург хирургического торакального отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). E-mail: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий торакальным хирургическим отделением, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Деньгина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт, онколог, заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Мартынов Александр Александрович, торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Гальчин Андрей Викторович, радиотерапевт радиологического отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-9350-6785.

Исаев Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0001-9903-1816.

Фирстов Артемий Алексеевич, студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Прохоров Даниил Дмитриевич, студент факультета института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Самара, Россия). ORCID: 0000-0002-0827-0115.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: написание текста статьи.

Пикин Олег Валентинович: написание текста: обзор и редактирование.

Денгыня Наталья Владимировна: проверка критически важного содержания.

Рябов Андрей Борисович: проверка критически важного содержания.

Мартынов Александр Александрович: обзор публикаций по теме статьи.

Гальчин Андрей Викторович: обработка результатов исследования.

Исаев Дмитрий Николаевич: обработка результатов исследования.

Фирстов Артемий Алексеевич: статистическая обработка данных.

Прохоров Даниил Дмитриевич: статистическая обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Областного клинического онкологического диспансера (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90), протокол № 6 от 10.01.2023 г.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Toneev, MD, PhD, Surgeon of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Cancer Center; Assistant of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). E-mail: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Thoracic Surgical Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Radiotherapist, Oncologist, Head of Radiotherapy Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of the Department of Thoracoabdominal Cancer Surgery, 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); Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Alexander A. Martynov, MD, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Andrey V. Galchin, MD, Radiotherapist of the Radiotherapy Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9350-6785.

Dmitry N. Isaev, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9903-1816.

Artemiy A. Firstov, student of the Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Daniil D. Prokhorov, student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Samara, Russia). ORCID: 0000-0002-0827-0115.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniy A. Toneev: writing the text of the manuscript.

Oleg V. Pikin: text writing; review and editing.

Natalia V. Dengina: critical content review.

Andrey B. Ryabov: critical content review.

Alexander A. Martynov: review of publications on the topic of the manuscript.

Andrey V. Galchin: analysis of research results.

Dmitry N. Isaev: analysis of research results.

Artemiy A. Firsto: statistical data analysis.

Daniil D. Prokhorov: statistical data analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Regional Clinical Oncological Dispensary (12, September St., 90, Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 6 dated January 10, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-96-104
УДК: 616-006.327-08

Для цитирования: *Москвичева Л.И.* Возможности мини- и неинвазивных методов термической деструкции в лечении больных агрессивным фиброматозом. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-96-104

For citation: *Moskvicheva L.I.* Minimally-invasive and non-invasive methods of thermal destruction in the treatment of patients with aggressive fibromatosis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-96-104

ВОЗМОЖНОСТИ МИНИ- И НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ТЕРМИЧЕСКОЙ ДЕКТРУКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМ ФИБРОМАТОЗОМ

Л.И. Москвичева

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

Аннотация

Цель исследования – характеристика различных методов локальной физической деструкции, применяемых в лечении больных агрессивным фиброматозом, и демонстрация международного опыта их применения. **Материал и методы.** Обзор отечественных и зарубежных научных источников, представленных в базах данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) и NCBI (National Center for Biotechnology Information) в период с 2002 по 2022 г., посвященных особенностям методов термической абляции (таких как радиочастотная и микроволновая абляция, криодеструкция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия), применяющихся в терапии пациентов с десмоидными фибромами различной локализации, их безопасности и эффективности. **Результаты.** В обзоре представлены современные данные по безопасности и эффективности применения мини- и неинвазивных методов гипо- и гипертермической локальной деструкции у больных агрессивным фиброматозом, даны характеристики воздействия и указаны биологические эффекты при выполнении радиочастотной и микроволновой абляции, криодеструкции, высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии, описаны основные ограничения методов, показания и противопоказания к их применению, а также используемые в клинической практике способы профилактики развития осложнений. **Заключение.** Описанные способы локальной деструкции применяют в клинической практике в основном с паллиативной и симптоматической целью, при упорном росте или рецидивировании опухоли, неэффективности других вариантов лечения или наличии противопоказаний к ним со стороны сопутствующей соматической патологии или функционального статуса пациента. Включение рассмотренных методов в план лечения больных агрессивным фиброматозом может способствовать снижению болевого синдрома, улучшению функционального статуса пациентов, а также достижению длительного периода жизни без прогрессирования опухолевого процесса.

Ключевые слова: десмоидная фиброма, агрессивный фиброматоз, радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криодеструкция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, MRgHIFU, USgHIFU.

MINIMALLY-INVASIVE AND NON-INVASIVE METHODS OF THERMAL DESTRUCTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AGGRESSIVE FIBROMATOSIS

L.I. Moskvicheva

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The purpose of the study was to characterize various methods of local physical destruction used in the treatment of patients with aggressive fibromatosis and demonstrate international experience of their use. **Material and Methods.** Literature search was conducted in the electronic databases RSCI (Russian Science Citation Index) and NCBI (National Centre for Biotechnology Information) in the interval time between 2002 and 2022. The review was devoted to the thermal ablation modalities (radiofrequency, microwave ablation, cryodestruction, high-intensity focused ultrasound ablations) used in therapy of patients with desmoid fibromas of various locations, as well as their safety and efficacy. **Results.** The review presents the current data on safety and efficacy of minimally-invasive and non-invasive methods of hypo- and hyperthermic local destruction in patients with aggressive fibromatosis, gives the characteristics of exposure and biological effects when performing radiofrequency and microwave ablation, cryodestruction, high-intensity focused ultrasound therapy, describes the main limitations of the methods, indications and contraindications for their application, as well as the methods of prevention of the development of desmoid fibromas. **Conclusion.** The described methods of local destruction are used in clinical practice mainly for palliative and symptomatic purposes, in case of persistent tumor growth or recurrence, ineffectiveness of other treatment options or contraindications to them due to concomitant somatic pathology or functional status of the patient. Inclusion of these methods in the treatment plan of patients with aggressive fibromatosis can contribute to the reduction of pain syndrome, improvement of functional status of patients as well as long survival with no evidence of tumor progression.

Key words: desmoid fibroma, aggressive fibromatosis, radiofrequency ablation, microwave ablation, cryodestruction, high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU therapy, MRgHIFU, USgHIFU.

Введение

Десмоидная фиброма (десмоид, агрессивный фиброматоз, фиброматоз десмоидного типа) представляет собой редкую (3–3,5 % опухолей мягких тканей и 0,03–0,13 % среди всех новообразований) опухоль, возникающую из веретенообразных мезенхимальных фибробластоподобных клеток, наиболее часто встречающуюся у женщин 35–40 лет [1–3].

Десмоидные фибромы не метастазируют (в связи с чем их относят к доброкачественным), однако отличаются местно-деструктивным ростом, высокой частотой рецидивирования после хирургического лечения (до 77 %) и значительным влиянием на функциональный статус пациентов [4]. В зависимости от локализации выделяют абдоминальные (передняя брюшная стенка), интраабдоминальные (брюшная полость и забрюшинное пространство, малый таз), экстраабдоминальные (верхние и нижние конечности, грудная стенка, голова, шея), мультифокальные десмоидные фибромы [5]. В качестве основных факторов развития десмоидных опухолей описывают травматическое повреждение мягких тканей, эндокринные нарушения и различные хромосомные аномалии [6–8].

Основные варианты лечения десмоидной фибромы включают оперативное вмешательство, лучевую терапию, системное лекарственное лечение

с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональной, таргетной терапии или химиотерапии. Хирургическое лечение все реже применяется на первом этапе терапии в связи с высокой частотой местных рецидивов и неудовлетворительными функциональными результатами [9]. Сейчас показаниями для оперативного вмешательства являются локализованный характер абдоминального десмоида, его небольшие размеры, наличие выраженной симптоматики, риск развития функциональных нарушений [10]. Активное наблюдение становится все более предпочтительным, особенно при опухолях, резекция которых привела бы к значительной частоте осложнений [11]. Консервативная терапия рекомендуется для пациентов с десмоидами, расположенными в анатомически сложных областях, например в брыжейке кишки [12].

Лучевую терапию рассматривают в качестве альтернативы хирургическому лечению в ситуациях, когда размер или расположение десмоида определяют высокие риски оперативного вмешательства, а также применяют в случаях остаточной опухоли или рецидива заболевания [13]. Частота 5-летнего локального контроля при выполнении данного вида лечения достигает 71 %, однако ряд авторов отмечают выраженную токсичность

радиотерапии и наличие риска развития радиоиндуцированных злокачественных новообразований, особенно у молодых пациентов [14–16].

По данным литературы, химиотерапия в различных режимах способствует долгосрочному контролю над заболеванием у 50–70 % пациентов [17]. Однако данное лечение связано со значительной частотой развития токсических явлений III–IV степени (17–93 %), включая миелосупрессию, периферическую нейротоксичность, кардио- и гепатотоксичность, мукозиты [17, 18]. Среди таргетных препаратов наиболее активно применяются ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сорафениб, пазопаниб) и гамма-секретазы [19–21]. Наиболее обнадеживающие результаты у больных с прогрессирующим, симптоматическим и рецидивирующим десмоидом продемонстрировал сорафениб в исследовании M.M. Gounder et al. (2018). Частота объективного ответа опухоли при данной терапии достигла 33 %, 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 81 %, среднее время до достижения ответа – 9,6 мес. Среди наиболее распространенных нежелательных явлений отмечены кожная сыпь (73 %), ладонно-подошвенный синдром I–II степени (69 %), общая слабость (67 %), артериальная гипертензия (55 %), диарея (51 %) и тошнота (49 %) [21].

В 2022 г. S. Testa et al. провели оценку 5-летней выживаемости без прогрессирования и медианы времени до возобновления лечения у 262 больных десмоидной фибромой, получавших различные виды лечения. В группе первичного оперативного вмешательства данные показатели составили 50,6 % и 69,1 мес; у больных, получавших комбинированное лечение, включающее операцию и адъювантную лучевую терапию, – 64,9 % и 149,5 мес; при комбинации операции и адъювантной системной лекарственной терапии – 57,1 % и 44,7 мес; в группе самостоятельной химиотерапии – 24,9 % и 4,4 мес; гормональной терапии – 26,7 % и 5,3 мес; таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы – 41,3 % и 29,6 мес; для физических локальных методов (криоабляция или высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия) – 44,4 % и 8,9 мес; для активного наблюдения – 43,1 % и 32,7 мес [22].

Изучаются возможности применения у больных агрессивным фиброматозом различных методов физической деструкции: радиочастотной и микроволновой абляции, криодеструкции и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии [23, 24]. Данные абляционные методики наиболее активно применяются в лечении злокачественных новообразований печени, поджелудочной железы и почки [25, 26].

Целью исследования является оценка междоународного опыта применения мини- и неинвазивных методов термической деструкции у больных десмоидной фибромой.

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) – метод локального термического воздействия, основанный на действии переменного электрического поля на ионы ткани, в конечном счете, вызывающем выделение тепла, денатурацию белков и развитие коагуляционного некроза. При выполнении РЧА используется электрический ток с частотой 375–500 кГц. Процедура может быть проведена с применением одного или нескольких тонкоигольных электродов, миниинвазивным, эндоскопическим или открытым доступом, под контролем ультразвукового исследования или компьютерной томографии [26]. Ограничениями применения метода являются высокий импеданс тканей, явления испарения и карбонизации, препятствующие распространению тепла, а также снижение интенсивности нагрева в зонах высокой васкуляризации и теплоотведения [27]. Осложнения РЧА связаны с самим термическим воздействием, а также размещением электродов и заземляющей площадки и представлены гриппоподобным синдромом, инфекционными процессами и некрозом мягких тканей зоны доступа, болью в области воздействия, кровотечением, повреждением рядом расположенных органов и структур [28].

Первое сообщение об использовании РЧА для лечения рецидивной экстраабдоминальной десмоидной фибромы с получением полного некроза опухоли и развитием послеоперационных инфекционных осложнений было опубликовано T. Tsz-Kan et al. в 2007 г. [29]. Позднее ряд авторов описали единичные наблюдения применения РЧА с паллиативной и симптоматической целью у больных агрессивным фиброматозом передней брюшной стенки, экстра- и интраабдоминальной локализации, в которых основным видом нежелательных явлений были ожоги кожи [30–32].

В 2014 г. L. Cobiainchi et al. продемонстрировали методику радикальной РЧА у 39-летнего мужчины с синдромом Гарднера и десмоидными фибромами, расположенными в корне брыжейки тонкой кишки, передней брюшной стенке и мягких тканях спины. Опухоли первых двух локализаций были удалены хирургическим путем, оставшиеся два очага (в правой надлопаточной и левой подлопаточной области) подвергнуты чрескожной РЧА. Использовали радиочастотный генератор (модель TAG 100, Invatec Srl, Roncadelle, Italy или модель RF 3000, Boston Scientific, Natick, MA, USA), заземляющую площадку (проводящие пластины размером 8×16,5 см; GPS Srl, Mozzo, Italy) и активные электроды. При лечении первой опухоли применяли монополярный охлаждающийся электрод диаметром 2,8 мм, при РЧА второго очага – расширяемый игольчатый электрод диаметром 2,5 мм (калибр 17) со стержнями из нержавеющей стали длиной от 15 до 25 см. Процедуру проводили под общим наркозом, под контролем УЗИ. В первом случае наконечник электрода вводили в опухоль вдоль основной оси

поражения, генератор включали на мощность 70–100 Вт в течение 3–6 мин. Когда гиперэхогенная зона вокруг наконечника электрода достигала размеров опухоли, процедуру прекращали и извлекали электрод. При использовании электрода 17-го калибра наконечник вводили перпендикулярно поражению, располагали в центре опухоли. Затем включали радиочастотный генератор на мощность 20–50 Вт, на 6–12 мин. Для профилактики ожогов кожу в проекции опухоли охлаждали льдом на протяжении всей процедуры. После обоих сеансов РЧА пациент отмечал умеренную боль в области воздействия. Отмечено развитие ожога кожи I степени. За период наблюдения в 18 мес рецидива опухоли в зонах РЧА по данным УЗИ не отмечено [33].

Микроволновая абляция

Микроволновая абляция (МВА) – локальный метод термической деструкции, основанный на гибели опухолевых клеток вследствие влияния электромагнитных колебаний на биологические структуры, содержащие полярные молекулы (главным образом воду). Микроволны – неионизирующие волны, лежащие в пределах электромагнитного спектра, частота которого колеблется от 900 до 2450 МГц. В зоне их действия полярные молекулы вынуждены непрерывно перестраиваться (явление ажитации), что приводит к увеличению их кинетической энергии, росту температуры ткани, денатурации внутриклеточных белков и клеточных мембран [6]. Распространение микроволн не зависит от электропроводности, поэтому, в отличие от РЧА, МВА применима ко всем биологическим тканям, обеспечивает более быстрый нагрев и высокие температуры, характеризуется более равномерным и предсказуемым распределением тепла, позволяет получить более крупные зоны некроза, а также эффективна в зонах расположения крупных сосудов, областях высокой перфузии, при лечении кистозных образований [34, 35].

Аппараты для МВА состоят из генератора с частотой электромагнитных волн 915 МГц или 2,45 ГГц и различного вида аппликаторов. Дополнительно могут присутствовать температурный датчик и система жидкостного охлаждения аппликатора [36]. Для проведения МВА могут быть применены различные интервенционные подходы (чрескожный, лапароскопический или открытый) и методы наведения (КТ, МРТ и УЗИ). Процедура может быть выполнена с помощью одного или нескольких аппликаторов (для получения сферического или трехмерного некроза) [37].

Оценка эффективности абляции может быть осуществлена при УЗИ (зона повышенной эхогенности), КТ (гиподенсивный участок), МРТ (снижение степени перфузии и изменение интенсивности сигнала), ПЭТ-КТ (увеличение степени поглощения радиофармпрепарата). Технически успешной абляцией считается ситуация, при ко-

торой полученная зона деструкции охватывает всю опухоль и 5–10 мм окружающей визуально здоровой ткани [38].

Абсолютными противопоказаниями для МВА считают острые или активные хронические воспалительные и инфекционные процессы любой локализации, относительными – расположение опухоли вблизи жизненно важных структур (кишечник, желчный пузырь, крупные желчные протоки или кровеносные сосуды). Металлические материалы и устройства, такие как хирургические зажимы и кардиостимуляторы, не являются противопоказаниями для выполнения данной процедуры [35, 37]. В качестве основных осложнений МВА описывают боль, постабляционный синдром (субфебрильная температура, тошнота, слабость в течение 1 нед), реакцию плевры или брюшины, визуализационные свидетельства бессимптомного минимального теплового повреждения соседних органов и структур [39].

В 2021 г. А. Martínez-Martínez et al. провели ретроспективный анализ безопасности и эффективности чрескожной МВА (12 процедур) с паллиативной и симптоматической целью у 9 пациентов в возрасте 21–76 лет (в среднем – 46,6 года) с морфологически подтвержденным экстраабдоминальным агрессивным фиброматозом. В исследование включены больные с прогрессирующим ростом опухоли на фоне стандартных методов лечения или с выраженной симптоматикой. Средний диаметр новообразований составил 10,4 см, средний объем – 212,7 см³. У 3 пациентов десмоидная фиброма располагалась в мышцах бедра, у 2 – в ягодичной мышце, у 2 – в мягких тканях голени, у 2 – в перискапулярной области. Среднее расстояние от опухоли до кожи составило 10,3 мм, до крупных сосудисто-нервных пучков – 13,9 мм. Микроволновую абляцию проводили под наркозом, региональной или местной анестезией в зависимости от локализации и размера опухоли. Для навигации применяли КТ. В качестве вводных троакаров использовали иглы для вертебропластики длиной 100 мм. Во всех случаях использовалась микроволновая система HS Amica MW & RF generator (Mermaid Medical) с выходной мощностью до 140 Вт на частоте волны 2450 МГц с зондом калибра 16 G длиной 200 мм. После процедуры пациенты находились под наблюдением в дневном хирургическом стационаре или отделении реанимации. Ранний постпроцедурный контроль осуществляли также посредством КТ, для дальнейшего наблюдения использовали МРТ. Период выполнения контрольного обследования после МВА составил 1–6 мес (в среднем – 3,7 мес). До лечения у 6 пациентов функциональный статус по шкале ECOG составлял 2 балла, у 3 пациентов – 1 балл. После абляции у 8 (88,9 %) пациентов наблюдалось улучшение показателей по шкале ECOG. Средний объем опухоли после процедуры составил 78,9 см³, среднее уменьшение объема опу-

холи – 70,4 % от исходного объема. В дальнейшем 4 больным выполнен второй курс лечения с целью воздействия на остаточную опухоль (через 3 мес), 2 пациентам – по поводу рецидива заболевания (через 2 и 3 года после первой абляции). При оценке безопасности всех проведенных 12 процедур наблюдались следующие побочные эффекты: у 1 пациента развилась послеоперационная гематома, у 1 – поражение надлопаточного и подмышечного нервов с неврологической двигательной дисфункцией конечности. Авторы сделали вывод о том, что МВА является эффективным методом локального контроля десмоидной фибромы и улучшения качества жизни больных агрессивным фиброматозом [40].

Криодеструкция

Криодеструкция (криоабляция) – инвазивный метод локального воздействия, основанный на эффекте Джоуля–Томсона, который описывает способность газа извлекать тепловую энергию из окружающей области при быстром расширении [24]. Выраженность повреждения ткани зависит от степени колебания температуры в процессе чередующихся циклов замораживания и оттаивания. Биологические явления, характерные для криодеструкции, включают внеклеточную кристаллизацию воды при замораживании ткани, осмотический сдвиг и первоначальное обезвоживание клеток, внутриклеточную кристаллизацию воды с разрушением клеточных органелл и мембраны. Во время этапа оттаивания вода поступает из гипотонического интерстиция в клетки, что приводит к их дальнейшему повреждению [41]. Данные процессы проходят как в клетках опухоли, так и в эндотелии мелких сосудов, что способствует развитию тромбоза и локальной ишемии ткани [42].

На эффективность криодеструкции влияют тип ткани, скорость, продолжительность и количество процессов замораживания и оттаивания (наиболее эффективно выполнение минимум двух циклов с быстрым замораживанием и медленным оттаиванием), а также захват 5–8 мм окружающей опухоль нормальной ткани, поскольку граница видимого ледяного шара не соответствует границе эффективной зоны абляции [43].

В современных системах криодеструкции для замораживания применяют газы с высокой температурой инверсии (азот или аргон), которые охлаждаются при расширении до -185 – (-160) °C. Оттаивание ткани может происходить спонтанно или под действием газов с низкой температурой инверсии (гелия) [28]. Криоабляция может быть выполнена как открытым, так и чрескожным доступом. В клинической практике наиболее широко применяют системы Visual Ice (Galil – BTG, Farnham, UK) и Endocare Cryocare (Health Tronics, Austin, TX, USA), зонды 17-го калибра (Ice-Seed, Ice-Sphere, Ice-Rod – SeedNet, Galil Medical Ltd., Yokneam Illit, Israel) [44]. Для визуализации об-

разующегося ледяного шара могут быть использованы УЗИ (картина ограничена поверхностью льда), КТ или МРТ с термометрией [44]. В качестве преимуществ криодеструкции описывают обезболивающий эффект низких температур, возможность непрерывного мониторинга процесса в режиме реального времени. Основным недостатком метода является относительно высокая стоимость оборудования [45].

Местные реакции после выполнения процедуры включают умеренную боль и отек мягких тканей. Частота нежелательных явлений I–II степени по классификации Clavien–Dindo при криоабляции десмоидных опухолей составляет 4,8–84 %, III–IV степени – 2,4–30 % [46, 47]. В качестве основных осложнений описывают нарушение функции двигательных или чувствительных нервов, рабдомиолиз, некроз кожи, кишечный свищ, инфекционные процессы [48–52].

Для профилактики нежелательных явлений при расположении опухолевого образования на расстоянии менее 1–2 см от кожи, сосудисто-нервного пучка или органа брюшной полости и забрюшинного пространства рекомендуют использовать различные способы смещения (гидродиссекция, карбодиссекция), электростимуляцию и нейромониторинг [46, 50].

В связи с местноагрессивным характером роста десмоидных фибром данный метод применяется в основном с паллиативной и симптоматической целью, при упорном росте или рецидивировании опухоли, неэффективности других вариантов лечения или наличии противопоказаний к ним со стороны сопутствующей соматической патологии или функционального статуса пациента. По данным последних исследований, систематических обзоров и метаанализа (2020–22), 1- и 3-летняя выживаемость без прогрессирования при криодеструкции экстраабдоминальных десмоидных фибром достигает 84,5–85,8 и 77,3–82,9 % соответственно, частота полного ответа опухоли на лечение колеблется в диапазоне 0–43,3 %, частичного ответа – 26,2–73,9 %, через 6 мес после лечения наблюдается значимое снижение уровня выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (5,7 vs 2,4 баллов, $p < 0,001$), уменьшение выраженности боли на минимум 3 балла по ВАШ достигается у 96,7 %, а полное купирование болевого синдрома наблюдается у 40–66,7 % пациентов [46, 47, 49, 53].

В 2021 г. J.E. Kurtz et al. опубликовали результаты единственного проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы CRYODESMO-01, включавшего 50 пациентов с рефрактерными к лечению или симптоматическими десмоидными опухолями. Средний возраст пациентов составил 41 год (диапазон 19–73 года), 78 % больных являлись женщинами. Среднее число примененных ранее методов лечения составило 2,0 (диапазон 1–4), включая нестероидные противо-

воспалительные препараты, гормональную, антиангиогенную терапию. Десмоидные опухоли были расположены в мягких тканях конечностей у 36 %, туловища – у 60 %, полости малого таза – у 4 % пациентов. Медиана диаметра опухоли – 89 мм. В исследование были включены пациенты, у которых доля разрушенного в результате криодеструкции объема опухоли составляла 90 % и более. Лечение проводили с паллиативной и симптоматической целью. При оценке отдаленных результатов у 86 % больных наблюдалось отсутствие прогрессирования заболевания через 12 мес, частота полного ответа составила 29 %, частичного – 29 %, стабилизации – 31 %. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования не достигнута, при среднем сроке наблюдения – 31 мес. Токсичность I и II степени по классификации Clavien–Dindo отмечена у 32,8 и 44,5 % пациентов, III–IV степени – у 22 % больных [54].

Среди неблагоприятных факторов рецидива после криоабляции выделяют лечение десмоидной фибромы диаметром более 5 см ($p=0,033$), возраст пациентов до 25 лет ($p=0,010$) и предшествующее рецидивирование опухоли на фоне других методов лечения ($p=0,053$) [55].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (high-intensity focused ultrasound, HIFU) – метод дистанционного неинвазивного локального термического воздействия на опухоли различной локализации, основой которого является возможность фокусирования ультразвуковых лучей высокой интенсивности (1–20 кВт/см²) в одной зоне, где возникают явления термического и кавитационного повреждения клеток [56]. В качестве методов визуализации при проведении HIFU-терапии могут быть использованы магнитно-резонансная томография (Magnetic resonance guided high-intensity focused ultrasound, MRgHIFU) или ультразвуковое исследование (Ultrasound guided high-intensity focused ultrasound, USgHIFU) [57]. Наиболее важными преимуществами MRgHIFU являются более четкая разметка зоны воздействия, возможность оценки изменений в ткани в режиме реального времени и осуществления термометрии. Однако данный вид лечения не показан в случае наличия у больных кардиостимулятора, металлических эндопротезов или других инородных тел [58]. Проведение USgHIFU отличается относительной технической простотой и более низкой стоимостью, но имеет свои недостатки в виде невозможности непосредственной и ранней постпроцедурной оценки эффективности абляции, а также оценки степени нагрева целевой зоны [58, 59].

По сравнению с другими малоинвазивными методами локальной деструкции HIFU-терапия характеризуется низкой частотой осложнений, связанной с неинвазивным характером воздействия,

а также прецизионностью воздействия, возможностью многократного выполнения процедур в случае лечения как первичных, так и метастатических или рецидивных опухолей [60, 61]. На настоящем этапе USgHIFU десмоидных опухолей проводят на аппаратах JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (Chongqing Haifu Medical Technology Co., Ltd., Chongqing, China) и FEP-BY02 (Beijing Yuande Biomedical Engineering, Beijing, China); MRgHIFU выполняют на оборудовании ExAblate 2000 MR guided focused ultrasound system (InSightec, Tirat-Carmel, Israel) и Sonalleve (Philips Medical Systems, Vantaa, Finland) [62–68].

Данный метод воздействия применяется с паллиативной и симптоматической целью. При лечении больных агрессивным фиброматозом критериями отбора являются наличие нерезектабельной первичной или рецидивной опухоли; отказ пациента от хирургического лечения; гистологическая верификация диагноза; удовлетворительная визуализация десмоида при УЗИ; расположение новообразования на глубине более 2 см от поверхности кожи и не менее 1,5 см от окружающих органов или структур, функциональный статус по шкале Карновского $>50\%$ [62–65]. В качестве критериев исключения учитывают лучевые, рубцовые, воспалительные и травматические поражения кожи в области акустического доступа, муфтообразное вовлечение крупных нервных стволов, невозможность сохранения требуемого положения тела во время процедуры, декомпенсированные сопутствующие заболевания, наличие аллергических реакций на контрастные препараты для МРТ, противопоказания к проведению седации и наркоза, беременность и период лактации [64–66].

Перед лечением всем пациентам выполняется строгая подготовка кишечника (с применением раствора электролита полиэтиленгликоля) и кожи (бритье волос, обезжиривание и дегазация кожи брюшной стенки с помощью вакуумного устройства) [63]. Процедуры могут проводиться под наркозом, внутривенной седацией, региональной или местной анестезией [62, 67]. Требуемое число сеансов определяют в зависимости от полученного объема некровоснабжаемой зоны в опухоли по данным МРТ с контрастным усилением: при размере новообразования 10 см и менее достаточным считают объем абляции, составляющий 60–80 % от объема опухоли, при диаметре образования более 10 см – 30–50 % [65].

При HIFU-терапии на аппаратах под УЗ-контролем в области акустического доступа у всех пациентов отмечают отек кожи и мягких тканей, а также умеренные болевые ощущения в зоне обработки (2–4 балла по ВАШ) [62, 63]. Частота развития нежелательных явлений локального лечения не превышает 33,3 % [66]. В качестве основных осложнений USgHIFU описывают лихорадку – 38,5 °C и более, парестезии конечности без нарушения двигательной функции, ожоги кожи I–III

степени, повреждение нервных стволов с неврологической дисфункцией, перфорацию кишечника, макрогематурию, бессимптомную травму крестца, внутриопухолевое кровоизлияние, инфекционные осложнения [62–66]. При этом существенной разницы в частоте нежелательных явлений у пациентов с различной локализацией опухоли ($p=0,846$), при однократном или многократном проведении процедур ($p=0,561$), после первой и последующей абляции ($p=0,383$) не отмечается [64, 65].

Признаки деструкции опухоли по данным МРТ с контрастным усилением сразу после USgHIFU наблюдаются у 92,5–100 % пациентов [63, 64]. При контрольном обследовании через 1 мес средняя доля некровоснабжаемого в результате обработки объема опухоли достигает 69,5–89,5 % [62, 64, 65]. Степень регрессии объема десмоида через 6 и 12 мес составляет 34,8 и 58,2 % соответственно, частота объективного ответа опухоли – 47,3 %, показатель контроля заболевания – 96,7 % [63, 65].

Выполнение MRgHIFU у больных агрессивным фиброматозом способствует уменьшению среднего уровня болевого синдрома с $6 \pm 2,3$ балла по ВАШ до $1,3 \pm 2$ баллов ($p=0,021$) за период наблюдения в 8 мес [67]. Полная абляция достигается у пациентов с опухолями объемом до 23 мл [68]. Однако, по данным исследований, частота развития осложнений MRgHIFU достигает 66,7 %, основными из которых являются ожоги кожи II степени, повреждение нервных стволов, термическое повреждение рядом расположенных органов и структур с развитием тромбоза перипоухолевых сосудов, гипоперфузии ягодичной мышцы и клиничко-лабораторной картины острого панкреатита [67, 68].

Заключение

Высокая частота рецидивирования десмоидных фибром после хирургического лечения, низкая

чувствительность к лекарственной терапии, а также частое инвалидизирующее течение данных опухолей определяют высокую значимость изучения и внедрения в практику дополнительных методов локального контроля и повышения качества жизни таких больных. В связи с низкой частотой встречаемости агрессивного фиброматоза число клинических исследований, посвященных изучению абляционных методов воздействия при данной патологии, также достаточно ограничено. Большинство научных работ представляют собой клинические случаи или анализ результатов лечения малых групп пациентов. Наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность выполнения криодеструкции и HIFU-терапии у больных агрессивным фиброматозом.

Описанные в статье мини- и неинвазивные методы гипер- и гипотермической деструкции достаточно широко применяются при лечении злокачественных новообразований других локализаций. В случае с десмоидными фибромами данные способы абляции применяют преимущественно для паллиативного и симптоматического лечения рецидивирующих или рефрактерных к другим методам терапии экстраабдоминальных опухолей. Данные методы деструкции способствуют снижению болевого синдрома, улучшению функционального статуса, а также достижению длительного периода жизни без прогрессирования опухолевого процесса, однако характеризуются значительным числом осложнений, связанных с характером воздействия, а также расположением опухолевых очагов. Строгое соблюдение методики выполнения, а также критериев отбора пациентов на каждый вид абляции может способствовать снижению частоты нежелательных явлений, более широкому внедрению данных методов в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martínez Trufero J., Pajares Bernad I., Torres Ramón I., Hernando Cubero J., Pazo Cid R. Desmoid-Type Fibromatosis: Who, When, and How to Treat. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(5): 29. doi: 10.1007/s11864-017-0474-0.
2. Kasper B. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as a Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer: A Commentary. *Oncologist.* 2020; 25(4): 610–1. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0749.
3. van Broekhoven D.L., Grünhagen D.J., den Bakker M.A., van Dalen T., Verhoef C. Time trends in the incidence and treatment of extra-abdominal and abdominal aggressive fibromatosis: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(9): 2817–23. doi: 10.1245/s10434-015-4632-y.
4. Li Destri G., Ferraro M.J., Calabrini M., Pennisi M., Magro G. Desmoid-type fibromatosis of the mesentery: report of a sporadic case with emphasis on differential diagnostic problems. *Case Rep Med.* 2014. doi: 10.1155/2014/850180.
5. Alman B., Attia S., Baumgarten C., et al. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020; 127: 96–107. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.013.
6. Koskenvuo L., Ristimäki A., Lepistö A. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses. *J Surg Oncol.* 2017; 116(6): 716–21. doi: 10.1002/jso.24699.
7. Sanchez-Mete L., Ferraresi V., Caterino M., Martayan A., Terrenato I., Mannisi E., Stigliano V. Desmoid Tumors Characteristics, Clinical Management, Active Surveillance, and Description of Our FAP Case Series. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 4012. doi: 10.3390/jcm9124012.
8. Crago A.M., Chmielecki J., Rosenberg M., O'Connor R., Byrne C., Wilder F.G., Thorn K., Agius P., Kuk D., Succi N.D., Qin L.X., Meyerson M.,

- Hameed M., Singer S. Near universal detection of alterations in CTNBN1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015; 54(10): 606–15. doi: 10.1002/gcc.22272.
9. Skubitz K.M. Biology and Treatment of Aggressive Fibromatosis or Desmoid Tumor. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(6): 947–64. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.012.
10. Kasper B., Baumgarten C., Garcia J., Bonvalot S., Haas R., Haller F., Hohenberger P., Penel N., Messiou C., van der Graaf W.T., Gronchi A.; Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2399–408. doi: 10.1093/annonc/mdx323.
11. Penel N., Le Cesne A., Bonvalot S., Giraud A., Bompas E., Rios M., Salas S., Isambert N., Boudou-Rouquette P., Honore C., Italiano A., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S., Gouin F., Bertucci F., Ryckewaert T., Kurtz J.E., Ducimetiere F., Coindre J.M., Blay J.Y. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2017; 83: 125–31. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.017.
12. Choi S.H., Yoon H.I., Kim S.H., Kim S.K., Shin K.H., Suh C.O. Optimal radiotherapy strategy for primary or recurrent fibromatosis and long-term results. *PLoS One.* 2018; 13(5). doi: 10.1371/journal.pone.0198134.
13. Janssen M.L., van Broekhoven D.L., Cates J.M., Bramer W.M., Nuytens J.J., Gronchi A., Salas S., Bonvalot S., Grünhagen D.J., Verhoef C. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy

- on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg*. 2017; 104(4): 347–57. doi: 10.1002/bjs.10477.
14. Bishop A.J., Zarzour M.A., Ratan R., Torres K.E., Feig B.W., Wang W.L., Lazar A.J., Moon B.S., Roland C.L., Guadagnolo B.A. Long-Term Outcomes for Patients With Desmoid Fibromatosis Treated With Radiation Therapy: A 10-Year Update and Re-evaluation of the Role of Radiation Therapy for Younger Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(5): 1167–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.012.
 15. Bishop A.J., Landry J.P., Roland C.L., Ratan R., Feig B.W., Moon B.S., Zarzour M.A., Wang W.L., Lazar A.J., Lewis V.O., Torres K.E., Guadagnolo B.A. Certain risk factors for patients with desmoid tumors warrant reconsideration of local therapy strategies. *Cancer*. 2020; 126(14): 3265–73. doi: 10.1002/cncr.32921.
 16. Gronchi A., Colombo C., Le Pécoux C., Dei Tos A.P., Le Cesne A., Marrari A., Penel N., Grignani G., Blay J.Y., Casali P.G., Stoeckle E., Gherlinzoni F., Meus P., Mussi C., Gouin F., Duffaud F., Fiore M., Bonvalot S.; ISG and FSG. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm—a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014; 25(3): 578–83. doi: 10.1093/annonc/mdt485.
 17. Болотина Л.В., Новикова О.В., Прокофьева Е.А. Роль химиотерапии в лечении агрессивного фиброматоза. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2012; 1(3): 72–6. [Bolotina L.V., Novikova O.V., Prokof'eva E.A. Role of chemotherapy in the treatment of aggressive fibromatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2012; 1(3): 72–6. (in Russian)].
 18. Palassini E., Frezza A.M., Mariani L., Lalli L., Colombo C., Fiore M., Messina A., Casale A., Morosi C., Collini P., Stacchiotti S., Casali P.G., Gronchi A. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J*. 2017; 23(2): 86–91. doi: 10.1097/PPO.0000000000000254.
 19. Toulmonde M., Pulido M., Ray-Coquard I., Andre T., Isambert N., Chevreau C., Penel N., Bompas E., Saada E., Bertucci F., Lebbe C., Le Cesne A., Soulie P., Piperno-Neumann S., Sweet S., Cecchi F., Hembrough T., Bellera C., Kind M., Crombe A., Lucchesi C., Le Loarer F., Blay J.Y., Italiano A. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1263–72. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30276-1.
 20. Kumar S., O'Sullivan Coyne G., Do K.T., Turkbey B., Meltzer P.S., Polley E., Choyke P.L., Meehan R., Vilimas R., Horneffer Y., Juwara L., Lih A., Choudhary A., Mitchell S.A., Helman L.J., Doroshow J.H., Chen A.P. Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). *J Clin Oncol*. 2017; 35(14): 1561–9. doi: 10.1200/JCO.2016.71.1994.
 21. Gounder M.M., Mahoney M.R., Van Tine B.A., Ravi V., Attia S., Deshpande H.A., Gupta A.A., Milhem M.M., Conry R.M., Movva S., Pishvaian M.J., Riedel R.F., Sabagh T., Tap W.D., Horvat N., Basch E., Schwartz L.H., Maki R.G., Agaram N.P., Lefkowitz R.A., Mazaheri Y., Yamashita R., Wright J.J., Dueck A.C., Schwartz G.K. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2417–28. doi: 10.1056/NEJMoa1805052.
 22. Testa S., Bui N.Q., Charville G.W., Avedian R.S., Steffner R., Ghanouni P., Mohler D.G., Ganjoo K.N. Management of Patients with Newly Diagnosed Desmoid Tumors in a First-Line Setting. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(16): 3907. doi: 10.3390/cancers14163907.
 23. Mikhael R., Smith M., Tzanis D., Watson S., Miah A.B., Bonvalot S. Desmoid tumors: who, when and how to treat? *Curr Opin Oncol*. 2022; 34(4): 335–41. doi: 10.1097/CCO.0000000000000854.
 24. Zhou M.Y., Bui N.Q., Charville G.W., Ghanouni P., Ganjoo K.N. Current management and recent progress in desmoid tumors. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 31. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100562.
 25. Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Забелин М.В. Современные методы абляции злокачественных новообразований печени. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(4): 58–71. [Moskvicheva L.I., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Zabelin M.V. Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(4): 58–71. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6.
 26. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(2): 86–99. [Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(2): 86–99. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.
 27. Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemiencz T.J., Lee F.T., Brace C.L. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics*. 2014; 34(5): 1344–62. doi: 10.1148/rg.345140054.
 28. Zhang Z., Shi J., Yang T., Liu T., Zhang K. Management of aggressive fibromatosis. *Oncol Lett*. 2021; 21(1): 43. doi: 10.3892/ol.2020.12304.
 29. Tsz-Kan T., Man-Kwong C., Shu Shang-Jen J., Ying-Lee L., Wai Man-Wah A., Hon-Shing F. Radiofrequency ablation of recurrent fibromatosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18(1 Pt 1): 147–50. doi: 10.1016/j.jvir.2006.08.001.
 30. Ilaslan H., Schils J., Joyce M., Marks K., Sundaram M. Radiofrequency ablation: another treatment option for local control of desmoid tumors. *Skeletal Radiol*. 2010; 39(2): 169–73. doi: 10.1007/s00256-009-0807-6.
 31. Barrow E., Newton K., Rajashanker B., Lee S., Evans D.G., Hill J. Successful radiofrequency ablation of an anterior abdominal wall desmoid in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(3): 160–3. doi: 10.1111/codi.12064.
 32. Wang L., Xu D., Chen L., Huang P. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation for giant desmoid tumors of the intra-abdominal cavity in a patient with Gardner syndrome. *J Cancer Res Ther*. 2021; 17: 1286–8. doi: 10.4103/jert.jert_316_21.
 33. Cobianchi L., Ravetta V., Viera F.T., Filisetti C., Siri B., Segalini E., Maestri M., Dominioni T., Alessiani M., Rossi S., Dionigi P. The challenge of extraabdominal desmoid tumour management in patients with Gardner's syndrome: radiofrequency ablation, a promising option. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 361. doi: 10.1186/1477-7819-12-361.
 34. Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw J.L., Lee F.T. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21 (8s): 192–203. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007.
 35. Facciorusso A., Di Maso M., Muscatello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(3): 339–44. doi: 10.3109/02656736.2015.1127434.
 36. Sun Y., Cheng Z., Dong L., Zhang G., Wang Y., Liang P. Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine livers. *Eur J Radiol*. 2012; 81(3): 553–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.02.013.
 37. Yu N.C., Lu D.S., Raman S.S., Dupuy D.E., Simon C.J., Lassman C., Aswad B.I., Ianniti D., Busutil R.W. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters—pilot comparison with pathologic findings. *Radiology*. 2006; 239(1): 269–75. doi: 10.1148/radiol.2383041592.
 38. Sainani N.I., Gervais D.A., Mueller P.R., Arellano R.S. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings. *Am J Roentgenol*. 2013; 200(1): 184–93. doi: 10.2214/AJR.12.8478.
 39. Vogl T.J., Nour-Eldin N.A., Hammerstingl R.M., Panahi B., Naguib N.N.N. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms – Review Article. *Rofo*. 2017; 189(11): 1055–66. doi: 10.1055/s-0043-117410.
 40. Martínez-Martínez A., García-Espinoza J., Láinez Ramos-Bossini A.J., Ruiz Santiago F. Percutaneous Microwave Ablation of Desmoid Fibromatosis. *Korean J Radiol*. 2021; 22(6): 944–50. doi: 10.3348/kjr.2020.0768.
 41. Goldberg D., Woodhead G., Hannallah J., Young S. Role of the Interventional Radiologist in the Treatment of Desmoid Tumors. *Life (Basel)*. 2023; 13(3): 645. https://doi.org/10.3390/life13030645.
 42. Hoffmann N.E., Bischof J.C. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002; 60(2s1): 40–9. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01683-7.
 43. Gage A.A., Guest K., Montes M., Caruana J.A., Whalen D.A. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985; 22(2): 175–82. doi: 10.1016/0011-2240(85)90172-5.
 44. Mahnken A.H., König A.M., Figiel J.H. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo*. 2018; 190(9): 836–46. doi: 10.1055/a-0598-5134.
 45. Seifert J.K., Morris D.L. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg*. 1999; 23(2): 109–13; discussion 113–4. doi: 10.1007/pl00013173.
 46. Vora B.M.K., Munk P.L., Somasundaram N., Ouellette H.A., Malins P.I., Sheikh A., Abdul Kadir H., Tan T.J., Yan Y.Y. Cryotherapy in extra-abdominal desmoid tumors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(12). doi: 10.1371/journal.pone.0261657.
 47. Cazzato R.L., Gantzer J., de Marini P., Garnon J., Koch G., Buy X., Atrusseau P.A., Auloge P., Dalili D., Kurtz J.E., Gangi A. Sporadic Desmoid Tumours: Systematic Review with Reflection on the Role of Cryoablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022; 45(5): 613–21. doi: 10.1007/s00270-022-03091-5.
 48. Efrima B., Ovadia J., Druksman I., Khoury A., Rath E., Dadia S., Gortzak Y., Albagli A., Sternheim A., Segal O. Cryo-surgery for symptomatic extra-abdominal desmoids. A proof of concept study. *J Surg Oncol*. 2021; 124(4): 627–34. doi: 10.1002/jso.26528.
 49. Auloge P., Garnon J., Robinson J.M., Thenint M.A., Koch G., Caudrelier J., Weiss J., Cazzato R.L., Kurtz J.E., Gangi A. Percutaneous cryoablation for advanced and refractory extra-abdominal desmoid

tumors. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26(6): 1147–58. doi: 10.1007/s10147-021-01887-y.

50. Saltiel S., Bize P.E., Goetti P., Gallusser N., Cherix S., Denys A., Becce F., Tsoumakidou G. Cryoablation of Extra-Abdominal Desmoid Tumors: A Single-Center Experience with Literature Review. *Diagnostics* (Basel). 2020; 10(8): 556. doi: 10.3390/diagnostics10080556.

51. Schmitz J.J., Schmit G.D., Atwell T.D., Callstrom M.R., Kurup A.N., Weisbrod A.J., Morris J.M. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *Am J Roentgenol*. 2016; 207(1): 190–5. doi: 10.2214/AJR.15.14391.

52. Redifer Tremblay K., Lea W.B., Neilson J.C., King D.M., Tutton S.M. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. *J Surg Oncol*. 2019; 120(3): 366–75. doi: 10.1002/jso.25597.

53. Bouhamama A., Lame F., Mastier C., Cuinet M., Thibaut A., Beji H., Ricoeur A., Blay J.Y., Pilleul F. Local Control and Analgesic Efficacy of Percutaneous Cryoablation for Desmoid Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020; 43(1): 110–9. doi: 10.1007/s00270-019-02323-5.

54. Kurtz J.E., Buy X., Deschamps F., Sauleau E., Bouhamama A., Toulmonde M., Honoré C., Bertucci F., Brahmi M., Chevreau C., Duffaud F., Gantzer J., Garnon J., Blay J.Y., Gangi A. CRYODESMO-O1: A prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. *Eur J Cancer*. 2021; 143: 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.035.

55. Mandel J.E., Kim D., Yarmohammadi H., Ziv E., Keohan M.L., D'Angelo S.P., Gounder M.M., Whiting K., Qin L.X., Singer S., Crago A.M., Erinjeri J.P. Percutaneous Cryoablation Provides Disease Control for Extra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis Comparable with Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(1): 640–8. doi: 10.1245/s10434-021-10463-7.

56. Izadifar Z., Izadifar Z., Chapman D., Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 460. doi: 10.3390/jcm9020460.

57. Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(3): 67–76. [Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(3): 67–76. (in Russian)] doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6.

58. Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E., Grinstein O., Bratke G., Heneweer C., Poesken M., Persigehl T., Mainz D., Grüll H. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). *Rofo*. 2019; 191(6): 522–30. doi: 10.1055/a-0817-5645.

59. Elhelfi A.S., Albahar H., Shah U., Oto A., Cressman E., Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications

and research trends. *Diagn Interv Imaging*. 2018; 99(6): 349–59. doi: 10.1016/j.diii.2018.03.001.

60. Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниенко А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(3): 18–27. [Bolotina L.V., Moskvicheva L.I., Kornetskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 18–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27.

61. Москвичева Л.И. Применение HIFU-терапии в онкологии (2000–2021 гг.). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11(1): 64–74. [Moskvicheva L.I. Application of HIFU therapy in oncology (2000–2021). *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(1): 64–74. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20221101164.

62. Wang Y., Wang W., Tang J. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound treatment for extra-abdominal desmoid tumours: preliminary results. *Int J Hyperthermia*. 2011; 27(7): 648–53. doi: 10.3109/02656736.2011.597047.

63. Zhao W.P., Han Z.Y., Zhang J., Yu X.L., Cheng Z.G., Zhou X., Liang P. Early experience: high-intensity focused ultrasound treatment for intra-abdominal aggressive fibromatosis of failure in surgery. *Br J Radiol*. 2016; 89(1062). doi: 10.1259/bjr.20151026.

64. Zhang R., Chen J.Y., Zhang L., Li K.Q., Xiao Z.B., Mo S.J., Chen L., Chen W.Z. The safety and ablation efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for desmoid tumors. *Int J Hyperthermia*. 2021; 38(2): 89–95. doi: 10.1080/02656736.2021.1894359.

65. Zhong X., Hu X., Zhao P., Wang Y., Fang X.F., Shen J., Shen H., Yuan Y. The efficacy of low-power cumulative high-intensity focused ultrasound treatment for recurrent desmoid tumor. *Cancer Med*. 2022; 11(10): 2079–84. doi: 10.1002/cam4.4573.

66. Yang Y., Zhang J., Pan Y. Management of unresectable and recurrent intra-abdominal desmoid tumors treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound: A retrospective single-center study. *Medicine* (Baltimore). 2022; 101(34). doi: 10.1097/MD.00000000000030201.

67. Ghanouni P., Dobrotwir A., Bazzocchi A., Bucknor M., Bittan R., Rosenberg J., Telischak K., Busacca M., Ferrari S., Albinini U., Walters S., Gold G., Ganjoo K., Napoli A., Pauly K.B., Avedian R. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of extra-abdominal desmoid tumors: a retrospective multicenter study. *Eur Radiol*. 2017; 27(2): 732–40. doi: 10.1007/s00330-016-4376-5.

68. Najafi A., Fuchs B., Binkert C.A. Mid-term results of MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for relapsing superficial desmoids. *Int J Hyperthermia*. 2019; 36(1): 538–42.

Поступила/Received 31.08.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 27.09.2023

Принята к публикации/Accepted 11.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Москвичева Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8321-3464. Author ID (Scopus): 57194061497. ORCID: 0000-0002-5750-8492. E-mail: ludamed16@mail.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Liudmila I. Moskvicheva, MD, PhD, Oncologist, Ultrasound 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): 57194061497. ORCID: 0000-0002-5750-8492. E-mail: ludamed16@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Замай Т.Н., Дымова М.А., Народов А.А., Кошманова А.А., Грек Д.С., Воронковский И.И., Горбушин А.К., Кичкайло А.С., Кулигина Е.В., Рихтер В.А., Зуков Р.А. Аптамеры для диагностики и лечения глиальных опухолей человека. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 105–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-105-117

For citation: Zamay T.N., Dymova M.A., Narodov A.A., Koshmanova A.A., Grek D.S., Voronkovskii I.I., Gorbushin A.K., Kichkailo A.S., Kuligina E.V., Richter V.A., Zukov R.A. Aptamers for the diagnosis and treatment of human glial tumors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 105–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-105-117

АПТАМЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Т.Н. Замай^{1,2}, М.А. Дымова³, А.А. Народов¹, А.А. Кошманова¹, Д.С. Грек¹,
И.И. Воронковский¹, А.К. Горбушин¹, А.С. Кичкайло^{1,2}, Е.В. Кулигина³,
В.А. Рихтер³, Р.А. Зуков¹

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1¹

ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, Россия, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50²
ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Россия, 630090,
г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, 8³

Аннотация

Цель исследования – оценить возможность использования функциональных аналогов белковых антител – ДНК/РНК-аптамеров в диагностике, лечении и прогнозировании развития глиальных опухолей головного мозга человека. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников литературы проводили в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с 2000 по 2023 г. В обзоре представлены данные из 60 статей. **Результаты.** Проведен анализ литературы, посвященной классификации, диагностике и терапии глиобластом головного мозга и изучению возможности использования для *in vivo* диагностики и терапии этого заболевания аптамеров, которые представляют собой молекулярные распознающие элементы на основе ДНК/РНК-олигонуклеотидов, способных связываться с заданными молекулярными мишенями и различать в них даже отдельные функциональные группы. Приведен список из аптамеров к глиальным опухолям головного мозга человека и их молекулярных мишеней, которые могут быть использованы для диагностики и терапии глиобластомы, в том числе для визуализации опухоли методами ПЭТ/КТ, МРТ, плазмонного резонанса, флуоресцентной и конфокальной микроскопии и др. Данные литературы свидетельствуют о том, что с помощью ДНК/РНК-аптамеров можно осуществлять поиск циркулирующих опухолевых клеток в крови больных глиобластомой, адресную доставку к опухоли терапевтических препаратов и подавлять опухолевый рост. **Заключение.** Глиобластома головного мозга – гетерогенная опухоль, состоящая из клеток, находящихся на разной стадии злокачественности и, соответственно, с различным набором онкогенов. Именно поэтому для терапии этого заболевания должна быть предложена мультитаргетная стратегия, которая включает в себя комбинированное подавление ангиогенеза, инвазии, метастазирования, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Подходящими кандидатами для реализации мультитаргетной терапии глиобластомы головного мозга могут стать ДНК/РНК-аптамеры, подобранные к ключевым белкам, участвующим в онкогенной трансформации.

Ключевые слова: глиома, глиобластома головного мозга, аптамеры, молекулярная мишень, онкомаркер, таргетная терапия, диагностика.

APTAMERS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HUMAN GLIAL TUMORS

**T.N. Zamay^{1,2}, M.A. Dymova³, A.A. Narodov¹, A.A. Koshmanova¹, D.S. Grek¹,
I.I. Voronkovskii¹, A.K. Gorbushin¹, A.S. Kichkailo^{1,2}, E.V. Kuligina³,
V.A. Richter³, R.A. Zukov¹**

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,

1, P. Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia¹

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,

50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia²

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia³

Abstract

Purpose of the study: to evaluate the feasibility of using functional analogues of protein antibodies – DNA/RNA aptamers in diagnostics, treatment and prognosis of human brain glial tumors. **Material and Methods.** The relevant literature sources were searched in Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary with inclusion of publications from 2000 to 2023. Sixty articles are presented in the review. **Results.** The analysis of the literature devoted to classification, diagnostics and therapy of brain glioblastomas was carried out and the feasibility of using for in vivo diagnostics and therapy of this disease aptamers, which are molecular recognition elements based on DNA/RNA oligonucleotides, capable of binding to the given molecular targets and distinguishing even separate functional groups in them, was studied. A list of aptamers to human glial brain tumors and their molecular targets that can be used for diagnostics and therapy of glioblastoma, including tumor imaging by PET/CT, MRI, plasmon resonance, fluorescence and confocal microscopy, etc., is presented. Literature data suggest that DNA/RNA aptamers can be used to search for circulating tumor cells in the blood of glioblastoma patients, to target therapeutic drugs to the tumor and to inhibit tumor growth. **Conclusion.** Brain glioblastoma is a heterogeneous tumor consisting of cells at different stages of malignancy and, accordingly, with a different set of oncogenes. For this reason, a multitarget strategy that includes combined suppression of angiogenesis, invasion, metastasis, proliferation and survival of tumor cells should be proposed for the therapy of this disease. DNA/RNA aptamers tailored to key proteins involved in oncogenic transformation may be suitable candidates for the implementation of multitarget therapy for brain glioblastoma.

Key words: glioma, brain glioblastoma, aptamers, molecular target, oncomarker, target therapy, diagnostics.

Введение

Глиомы головного мозга – первичные опухоли центральной нервной системы, характеризующиеся распространенной инфильтрацией опухолевых клеток, проявляющих цитологические и гистологические особенности глиальной дифференцировки [1, 2]. Границы, размер, форма и локализация опухоли, наличие или отсутствие зоны отека определяют методом магнитно-резонансной томографии, которая позволяет дифференцировать популяции мягких тканей на основе клеточной плотности [3].

Современная классификация глиом основывается на морфологическом описании опухоли и ее молекулярной структуре. Выделяют две основные группы глиальных опухолей – IDH-дикие и IDH-мутантные, которые далее делятся на более узкие подтипы. Согласно новой классификации, степень тяжести глиом может оцениваться внутри каждого типа опухоли. Такой подход улучшает прогноз развития опухолевого процесса [1].

В настоящее время одним из широко используемых методов лечения больных опухолями голов-

ного мозга является хирургический. Подсчитано, что глиальная опухоль средних размеров включает в себя примерно 100 млрд клеток. Обычно при оперативном лечении глиобластомы удаляется не более 92 % опухоли, следовательно, в головном мозге человека после операции остается более миллиарда клеток, способных пролиферировать, что может способствовать дальнейшему развитию опухолевого процесса [4]. Исследование на 41 117 больных с глиальными опухолями головного мозга показало, что существует четкая зависимость между радикальностью хирургического удаления опухоли и выживаемостью пациентов [5]. Неполное удаление опухолевого очага с неизбежностью вызывает рецидив заболевания.

При химиотерапии глиобластомы используют темозоломид, стимулирующий апоптоз опухолевых клеток [6]. При рецидивировании глиобластомы рекомендована терапия моноклональными антителами – бевацизумабом. Однако несмотря на появление новых методов диагностики, а также подходов в хирургии, радио- и химиотерапии, показатели смертности от глиобластом остаются вы-

сокими. Это делает актуальным разработку новых препаратов для диагностики и таргетного лечения (тераностиков) этого агрессивного заболевания. Основой для тераностиков могут стать аптамеры, короткие РНК- или ДНК-олигонуклеотиды, способные с высокой аффинностью связываться с различными молекулярными мишенями.

Цель исследования – оценить возможности использования функциональных аналогов моноклональных антител – ДНК/РНК-аптамеров в диагностике, лечении и прогнозировании развития глиальных опухолей головного мозга человека.

Поиск соответствующих источников литературы проводили в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с 2000 по 2023 г. В обзоре представлены данные из 60 статей.

Аптамеры представляют собой молекулярные распознающие элементы на основе ДНК/РНК-олигонуклеотидов, способных связываться с заданными молекулярными мишенями и различать в них даже отдельные функциональные группы. Зачастую при использовании клеточных культур и тканей исследователи ставят перед собой цель выявить особенности патологической клетки, а не получить аптамер к определенному белку, что объясняется отсутствием специфических био-

маркеров. В этом случае с помощью аптамеров осуществляется поиск уникальных особенностей, позволяющих отличать патологическую клетку или ткань от нормальной. И уже на следующем этапе с помощью определенных технологий пытаются определить мишень аптамера, которая в последующем может выполнять роль биомаркера. Аптамеры, выбранные к глиальным клеткам головного мозга человека, представлены в таблице.

Молекулярные мишени аптамеров к настоящему времени определены не для всех аптамеров, в частности, при селекции аптамеров к клеткам глиальных опухолей головного мозга человека было получено около 2 десятков олигонуклеотидов (таблица, рис. 1), которые эффективно находят глиальные опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo* и даже способствуют их гибели, но молекулярная мишень которых неизвестна [38–42].

Все же большинство аптамеров получено к уже известным биомаркерам глиомы головного мозга, селекция к которым осуществлялась с использованием как клеточных культур и послеоперационных материалов, так и рекомбинантных белков. Одним из наиболее хорошо представленных в опухолевых тканях онкомаркеров, в том числе в глиоме головного мозга, является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), представляющий

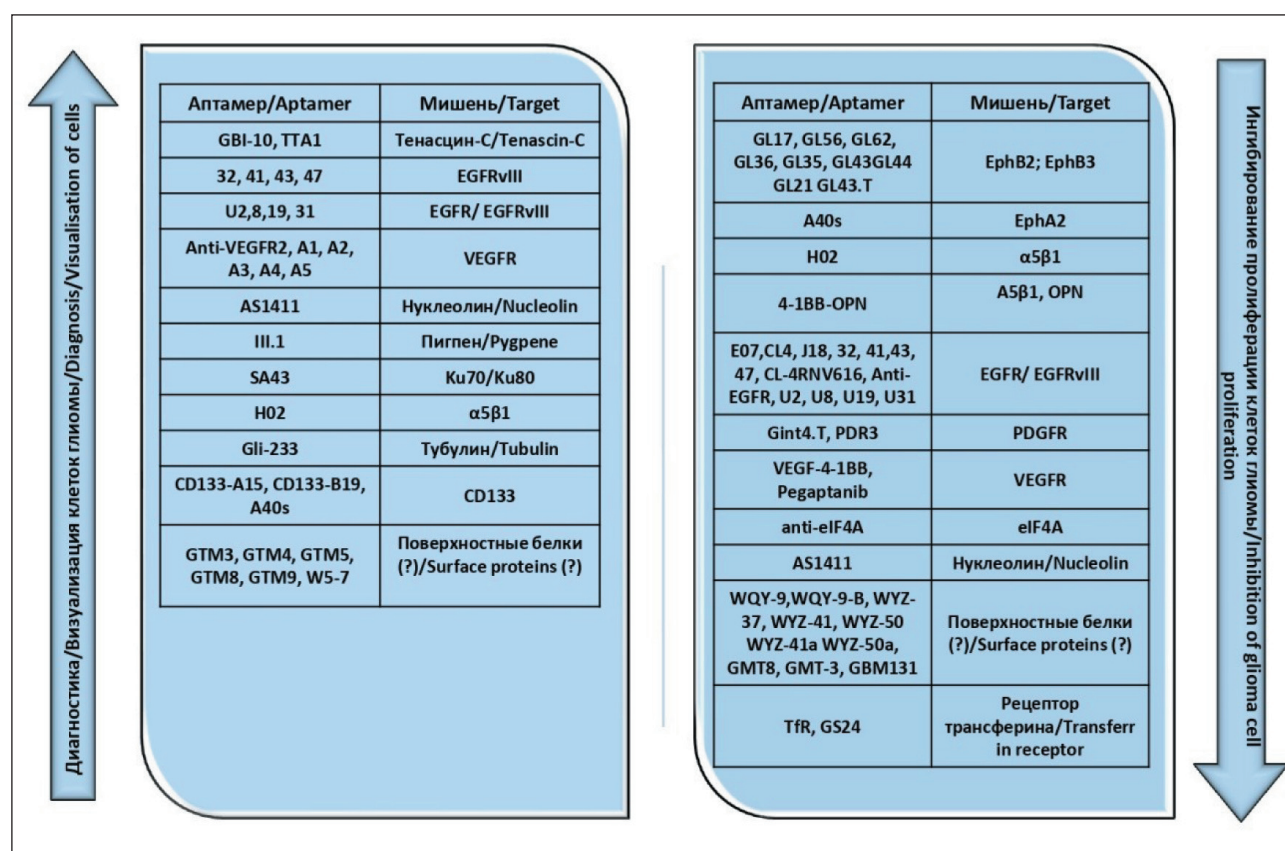


Рис. 1. Аптамеры и их молекулярные клеточные мишени для диагностики и терапии глиальных опухолей головного мозга человека. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Aptamers and their molecular cellular targets for the diagnosis and therapy of glial tumors of the human brain.

Note: created by the authors

Таблица /Table

Аптамеры для диагностики и терапии глиальных опухолей головного мозга человека
Aptamers for the diagnosis and therapy of glial tumors of the human brain

Аптамер/ Aptamer	Мишень/ Target	Модификация/ Modification	Использование/ Application	Источник/ Reference
GBI-10	Клетки глиомы линии C6 и линии U251/ Glioma cell line C6 and line U251	Молекулярная мишень – тенаascin-C/Molecular target-tenascin C ⁸ F; ⁶⁴ Cu; 2'-дезоксининозин и D-/L-изонуклеозид; квантовые точки; аденовирус; магнитные наночастицы/ ⁸ F; ⁶⁴ Cu; 2'-deoxyinosine and D-/L-isonucleoside; quantum dots; adenovirus; magnetic nanoparticles	Идентификация глиальных клеток; ПЭТ; повышение стабильности; определение силы взаимодействия между аптамерами и молекулярной мишенью; идентификация <i>in vitro</i> для клеток глиомы человека линии U251; генная терапия; МРТ – диагностика опухоли/ Identification of glial cells; PET; increasing stability; determining the strength of interaction between aptamers and the molecular target; <i>in vitro</i> identification for human glioma cell line U251; gene therapy; MRI tumor diagnosis	[7, 8]
		Клетки ГБМ человека линии U251; Белок тенаascin C/ Glioma cell line U251; tenascin C	Визуализация опухоли <i>in vivo</i> методом плазмонного резонанса, флуоресцентной (Red) и радиоизотопной (^{90m} Tc) метки/ Visualization of a tumor <i>in vivo</i> using plasmon resonance, fluorescent (Red) and radioisotope (^{90m} Tc) labels	
TTA1	Glioma cell line U251;	Флуоресцентные метки; фосфор-32; золотые наностержни/ Fluorescent labels; phosphorus-32; gold nanorods		[9]
GL17, 21, 35, 36, 43, 43.T, 44, 56, 62	EphB3 и EphB2; U87-MG	Молекулярная мишень – рецепторы EphB3, EphB2, EphA2/Molecular target – receptors EphB3, EphB2, EphA2	Ингибирование ERK 1/2 и циклина D1; блокада пролиферации и миграции клеток Inhibition of ERK 1/2 and cyclin D1; blockade of proliferation and migration of GBM cells	[10]
A40s	Стволовые глиальные клетки/ Glial stem cells	Укорочение/ Truncation	Подавление роста опухоли; подавление миграции/ Suppression of tumor growth; suppression of migration	[11]
E07	Белки EGFR, EGFRvIII/ Proteins EGFR, EGFRvIII	FAM	Молекулярная мишень – EGFR/EGFRvIII/Molecular target – EGFR/EGFRvIII Ингибирование рецептора; подавление аутофосфорилирования EGFR и пролиферации в культуре; сортировка и детекция опухолевых клеток; идентификация клеток опухоли головного мозга <i>in vitro</i> с помощью флуоресцентной микроскопии; динамическая морфология; идентификация ЦОК/ Receptor inhibition; suppression of EGFR autophosphorylation and proliferation in culture; sorting and detection of tumor cells; identification of brain tumor cells <i>in vitro</i> using fluorescence microscopy; dynamic morphology; CTC identification	[12, 13]
CL4	A549 клетки/ Cell line A549	–	Ингибитор EGFR; стимуляция апоптоза глиальных клеток; подавление пролиферации/ EGFR inhibitor; stimulation of apoptosis of glial cells; proliferation suppression	[14]
J18	Белок EGFR/Protein EGFR	–	Выделение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК); адресная доставка золотых наночастиц/ Isolation of circulating tumor cells; targeted delivery of gold nanoparticles	[15]
CL-4RNV616	U87MG клетки/Cell line U87MG	–	<i>In vitro</i> подавление роста опухоли; индукция апоптоза/ <i>In vitro</i> suppression of tumor growth; induction of apoptosis	[16]

Продолжение таблицы /Table

U87MG–EGFRvIII клетки/ Cell line U87MG EGFRvIII cells 32, 41, 43, 47	Флуоресцентная метка; ¹⁸⁸ Re; миРНК; квантовые точки/ Fluorescent labels; ¹⁸⁸ Re; miRNA; quantum dots	Визуализация опухолевых клеток; визуализация глиобластомы <i>in vivo</i> ; адресная доставка миРНК путем эндоцитоза; подавление экспрессии гена–мишени c–Met и модуляция апоптоза и пролиферации клеток U87–EGFRvIII; интраоперационная визуализация/ Tumor cell imaging; <i>in vivo</i> imaging of glioblastoma; targeted delivery of siRNA by endocytosis; suppression of c–Met target gene expression and modulation of apoptosis and proliferation of U87–EGFRvIII cells; intraoperative imaging	[17, 18]
Anti–EGFR	Клеточная линия ГБМ человека/ U87 MG	Динамическая морфология/ Dynamic morphology	[19]
U2,8,19, 31	¹⁸⁸ Re; золотые наночастицы/ ¹⁸⁸ Re; Au nanoparticles	Визуализация опухоли у мышей методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии; подавление пролиферации, миграции, инвазии и передачи сигналов от клеток U87 MG; ингибирование роста опухоли <i>in vitro</i> и увеличение продолжительности жизни <i>in vivo</i> / Tumor imaging in mice using single–photon emission computed tomography; suppression of proliferation, migration, invasion and signaling from U87 MG cells; inhibition of tumor growth <i>in vitro</i> and increase in lifespan <i>in vivo</i>	[20]
Молекулярная мишень – PDGFRβ/PDGFRα/Molecular target – PDGFRβ/PDGFRα			
Gint4.T	Клеточная линия ГБМ человека U87 MG; стволовые глиальные клетки/ Cell line U87MG; glial stem cells	Подавление передачи сигнала, миграции, роста опухоли, индукция дифференцировки <i>in vivo</i> ; адресная доставка микроРНК к клеткам глиобластомы; ингибирование STAT3 <i>in vivo</i> ; индукция апоптоза/ Suppression of signal transduction, migration, tumor growth, induction of differentiation <i>in vivo</i> ; targeted delivery of microRNA to glioblastoma cells; inhibition of STAT3 <i>in vivo</i> ; induction of apoptosis	[21]
PDR3	PDGFRα	Ингибирование экспрессии фактора транскрипции STAT3/ Inhibition of transcription factor expression STAT3	[22]
Anti–VEGFR2	Молекулярная мишень – VEGFR/Molecular target – VEGFR Матнитные наночастицы/ Magnetic nanoparticles Глиальные клетки/ Glial stem cells	Определение онкогенного потенциала опухолевых стволовых клеток с помощью МРТ/ Determining the oncogenic potential of tumor stem cells using MRI	[21]
A1, A2, A3, A4, A5	Стволовые глиальные клетки; клеточная линия ГБМ человека U87 MG; CD133+ клетки/ Glial stem cells; cell line U87MG; CD133+ cells	Визуализация клеток U87 MG <i>in vivo</i> с помощью МРТ и флуоресцентной микроскопии/ <i>In vivo</i> imaging of U87 MG cells using MRI and fluorescence microscopy	[23]
VEGF–4–1BB	Глиальная опухоль/ Glial tumor	Противоопухолевая иммунотерапия/ Antitumor immunotherapy	[24]
Pegaptanib	Белок VEGF/ Protein VEGF	<i>In vivo</i> уменьшение плотности опухолевых кровеносных сосудов/ <i>In vivo</i> decreasing the density of tumor blood vessels	[25]

Молекулярная мишень – нуклеолин/Molecular target –nucleolin			
AS1411	Магнитные наночастицы; флуоресцентная метка Cy3; TGN–пептид; доцетаксел; золотые наночастицы; квантовые точки/ Magnetic nanoparticles; Fluorescent label Cy3; TGN–peptide; docetaxel; Au nanoparticles; quantum dots Модели глиомы C6; клеточная линия GBM человека U87 MG/ Cell line C6; U87 MG	Визуализация глиомы C6 <i>in vivo</i> методом флуоресценции и МРТ; адресная доставка паклитаксела; увеличение выживаемости крыс с глиомами C6; транспорт через ГЭБ и адресная доставка химиопрепарата; активный транспорт в ткань GBM <i>in vivo</i>; проапоптотический эффект; нанозонд с квантовыми точками для молекулярной визуализации клеток U87 MG/ Visualization of C6 glioma <i>in vivo</i> using fluorescence and MRI; targeted delivery of paclitaxel; increased survival of rats with C6 gliomas; transport across the BBB and targeted delivery of chemotherapy; active transport into GBM tissue <i>in vivo</i>; proapoptotic effect; quantum dot nanoprobe for molecular cell imaging U87 MG	[26, 27]
Молекулярная мишень – эндотелиальный белок пиптин/Molecular target – endothelial protein pignen			
Аптамер III.1/ Aptamer III.1	Трансформированные эндотелиальные клетки крысы/ Transformed rat endothelial cells	Идентификация микрососудов опухолей для характеристики перехода из состояния покоя к ангиогенезу/ Identification of tumor microvessels to characterize the transition from quiescence to angiogenesis	[28]
Молекулярная мишень – репаративные белки ДНК Ku 70 и Ku 80/Molecular target – DNA repair proteins Ku 70, Ku 80			
SA43	Клеточная линия GBM человека U87MG/ Cell line U87MG	Дифференцировка клеток глиобластомы и незлокачественных клеток/ Differentiation of glioblastoma cells and non-cancerous cells	[29]
Молекулярная мишень – мидкин/Molecular target – midkin			
Антимидкин/ Antimidkin	Хеликаза/ Helicase	Ингибитор мидкина; подавление конформационных изменений доменов хеликазы eIF4A/ Midkine inhibitor; suppression of conformational changes in helicase domains eIF4A	[30]
Молекулярная мишень – интегрин $\alpha 5 \beta 1$ /Molecular target – integrin $\alpha 5 \beta 1$			
H02	Флуоресцентные метки Cy5, Alexa564/ Fluorescent labels Cy5, Alexa564 U87MG $\alpha 5+$	Визуализация <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> с помощью конфокальной микроскопии, плазмонный резонанс/ <i>In vitro</i> and <i>ex vivo</i> imaging with confocal microscopy, plasmon resonance	[31]
Молекулярная мишень – тубулин/Molecular target – tubulin			
Gli-233	Послеоперационные ткани глиальной опухоли человека/ Postoperative human glial tumor tissues	Детекция ЦОК; аптагистохимия; идентификация глиобластомы ПЭТ/КТ <i>in vivo</i>/ Detection of CTCs; apathistochemistry; identification of glioblastoma PET/CT <i>in vivo</i>	[32]
Молекулярная мишень – рецептор трансферина/Molecular target – transferrin receptor			
Аптамер TTR/ Aptamer TTR	Клеточная линия GBM человека U87 MG/ Cell line U87MG	Подавление экспрессии miR-21/ Suppression of expression miR-21	[33]
GS24	Глиальная опухоль/ Glial tumor	Подавление роста опухоли <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>/ Suppression of tumor growth <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>	[34]

Оконтнение таблицы /End of Table

Молекулярная мишень – CD133/Molecular target – CD133		
HEK293T–CD133; стволовые глиальные клетки/ HEK293T–CD133; Glial stem cells	–	Визуализация клеток глиобластомы/ Imaging of glioblastoma cells
CD133–A15, CD133–B19		[35]
Глиальные опухоли головного мозга/ Glial tumor		
A40s	miRNA; anti-miRNA; Cy5; Alexa 488	Визуализация клеток глиобластомы/ Imaging of glioblastoma cells
		[36]
Бивалентный аптамер. Молекулярные мишени – остеопонтин и интегрин/Bivalent aptamer. Molecular targets – osteopontin and integrin		
4–1BB–OPN	–	<i>In vivo</i> иммуностимуляция; увеличение выживаемости/ <i>In vivo</i> immunostimulation; increase in survival rate
		[37]
Молекулярная мишень – поверхностные клеточные белки или ассоциированные с ними молекулы/ Molecular target – cell surface proteins or molecules associated with them		
GTM3, 4, 5, 8, 9	Флуоресцентные метки/ Fluorescent labels	Визуализация опухоли <i>in vitro</i> / Imaging of tumor <i>in vitro</i>
		[38]
W5–7	Молекулярный зонд/ Molecular probe	Обнаружение и выделение клеток глиобластомы/ Detection and isolation of glioblastoma cells
		[39]
Аптамеры, проходящие внутрь клетки, мишень не идентифицирована/Aptamers pass into the cell. Target not identified		
WQY–9, 9–B	–	Интернализация в клетки-мишени/Internalization into target cells
		[39]
Аптамеры с неизвестной мишенью/Target not identified		
WYZ–37, 41, 50, 41a, 50a	Флуоресцентные метки Cy5, FITC/ Fluorescent labels Cy5, FITC	Распознавание клеток-мишеней T98G/ Recognition of T98G target cells
		[40]
GMT8	Наночастицы из полиэтиленгликоль– поли-ε-капролактона/ Nanoparticles from polyethylene glycol–poly-ε-caprolactone	Адресная доставка доцетаксела; апоптоз клеток U87 MG <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , подавление роста опухоли/ Targeted delivery of docetaxel; apoptosis of U87 MG cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> , suppression of tumor growth
		[41]
GMT–3	Доксорубин/ Doxorubicin	Адресная доставка доксорубина/ Targeted delivery of doxorubicin
		[42]
GBM128и 131	Флуоресцентная метка/ Fluorescent labels	Визуализация глиобластомы/ Imaging of glioblastoma
		[43]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

собой трансмембранный гликопротеин и являющийся членом надсемейства тирозинкиназных рецепторов. Передача сигналов EGFR приводит к внутриклеточной активации пути MAPK и в последующем активирует киназы PI3K и Src и фактор транскрипции STAT3. Нисходящие пути ведут к синтезу ДНК и клеточной пролиферации. EGFR является мощным онкогеном и модифицирован несколькими способами при различных стадиях астроцитомы, глиобластомы, в том числе путем сверхэкспрессии, амплификации, возникновения делеционных мутантов. Изменения EGFR способствуют пролиферации, выживанию, ангиогенезу и инвазии опухолевых клеток [44]. Наиболее распространенным мутантом EGFR является EGFRvIII [45]. Повышенная экспрессия EGFRvIII влияет на выживаемость, пролиферацию клеток, подвижность и инвазивность, а также резистентность к лечению. К настоящему времени подобрано более 10 аптамеров к EGFR/EGFRvIII (таблица, рис. 1), использование которых позволяет не только идентифицировать глиальные клетки головного мозга человека, но и подавлять рост опухоли [12, 13, 46–50].

Другими не менее распространенными онкомаркерами глиобластомы являются рецепторы EphB3, EphB2, EphA2, принадлежащие к семейству тирозинкиназ Eph, которые гиперэкспрессированы в глиомах и вызывают пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, развитие опухоли, ангиогенез и метастазы [51]. Таким образом, рецепторы Eph могут служить в качестве основы для разработки препарата для терапии глиомы. Полученные к рецепторам Eph аптамеры подавляют пролиферацию и миграцию клеток глиобластомы *in vitro* и рост опухоли *in vivo* [10, 11].

Удобной мишенью для терапии глиобластомы являются также рецепторы с тирозинкиназной активностью, активируемые сигнальным белком VEGF [11, 23–25], представляющим собой фактор роста эндотелия сосудов, вырабатываемый клетками с целью стимуляции ангиогенеза. Проведение клеточных сигналов рецептором VEGFR играет ключевую роль в неопластическом ангиогенезе [52].

Глиома часто сопровождается увеличением экспрессии белков PDGFR β /PDGFR α и усилением передачи сигналов тромбоцитарного фактора роста PDGF. Адресная доставка микроПНК к рецепторам тромбоцитарного фактора роста PDGFR β /PDGFR α с помощью аптамеров подавляет миграцию и инвазию опухолевых клеток, рост опухоли, ингибирует экспрессию фактора транскрипции STAT3, индуцирует дифференцировку, стимулирует апоптоз [21, 22].

Немаловажное значение в канцерогенезе играют процессы адгезии и миграции клеток, огромную роль в которых играют белки внеклеточного

матрикса, в том числе белок тенасцин-С [53]. При глиоме тенасцин-С экспрессируется опухолевыми и стромальными клетками, причем уровень его экспрессии коррелирует с прогрессированием опухоли и неблагоприятным прогнозом. При этом тенасцин-С не только стимулирует рост опухоли, но и влияет на морфологию и функцию ассоциированных с опухолью микроглии и макрофагов. Клинически этот белок может служить биомаркером опухолевой прогрессии. Тенасцин-С действует как онкогенный фактор, способствуя пролиферации и стволовости раковых клеток, ингибируя апоптоз и химиочувствительность к паклитакселу при глиоме посредством модуляции передачи сигналов PI3K/AKT [54], что делает его потенциальной терапевтической мишенью при глиобластоме [55]. Однако аптамеры, выбранные к тенасцину-С, до настоящего времени были использованы только для визуализации опухоли *in vitro* и *in vivo* в качестве онкомаркера для идентификации опухоли и прогноза ее развития [56].

Характерным онкомаркером опухолевой клетки является нуклеолин. Нуклеолин – белок ядрышка, принимающий участие в процессе образования рибосом. При этом белок является мультифункциональным, универсальность которого заключается в том, что он участвует во многих клеточных процессах, в том числе регулирует эндоцитоз и клеточный цикл. Нуклеолин, находящийся на поверхности клеточной мембраны, управляет дифференцировкой и клеточной адгезией, способствует воспалению, ангиогенезу и развитию опухолей. Однако этот белок оказывается на клеточной мембране только при его сверхэкспрессии и выявляется только в эндотелиальных и злокачественных клетках. Наиболее успешным с точки зрения применения аптамеров в противоопухолевой терапии, в том числе глиомы, является аптамер AS1411 к нуклеолину, прошедший к настоящему времени I и II стадии клинических испытаний [57].

Подобраны аптамеры, специфичные к внутриядерным белкам системы репарации ДНК – Ku 70 и Ku 80, играющим важную роль в прогрессировании опухоли [30]; гепарин-связывающему белку мидкину, способствующему делению и росту клеток и отвечающему за регенерацию поврежденных тканей [30].

Гораздо в меньшем количестве представлены аптамеры к интегринам, представляющему собой трансмембранный гетеродимерный клеточный рецептор, взаимодействующий с внеклеточным матриксом и передающий различные межклеточные сигналы, от которых зависят форма клетки, ее подвижность и др. На данный момент к интегринам $\alpha 5 \beta 1$ глиомы был получен аптамер – H02 [31], способный лишь идентифицировать опухоль. Интегрин может стать хорошей терапевтической мишенью, поскольку бивалентный аптамер

4-1BB-OPN с двумя мишенями – остеопонтином и интегрином – проявлял хороший терапевтический эффект, увеличивающий выживаемость при внутричерепной глиоме в экспериментах *in vivo* [37]. Белки цитоскелета, контролирующие важные клеточные функции – форму, подвижность, клеточный цикл и т.д., – также являются хорошими потенциальными мишенями для терапии глиомы, в частности, аптамер Gli233, мишенью которого является тубулин [32]. В клетках глиомы тубулин имеет посттрансляционные модификации, способствующие онкогенной прогрессии.

В последнее время доказана важная роль железа в процессах развития злокачественной опухоли, поскольку оно не только необходимо для многих клеточных процессов, таких как синтез ДНК и клеточная пролиферация, но и для защиты опухолевых клеток от воздействия естественных киллеров, оно также участвует в ингибировании апоптоза. Рецепторы трансферрина (TfR) обеспечивают транспорт железа через клеточную мембрану путем эндоцитоза [58]. Их экспрессия в клетках глиобластомы увеличивается, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB в злокачественных клетках посредством взаимодействия аптамера с ингибитором комплекса киназы NF-κB, тем самым увеличивая выживаемость раковых клеток. На данный момент получено два аптамера к рецептору трансферрина (TfR) [33] – потенциальной мишени для лечения глиобластомы.

В развитии глиобластомы важную роль играют стволовые глиальные клетки, маркером которых является белок CD133, его содержание в глиомах

головного мозга возрастает с повышением степени анаплазии опухоли [59]. Существует противоречивая информация о корреляции между количеством в опухоли CD133⁺ клеток, продолжительностью жизни больных и степенью злокачественности глиомы. В связи с ключевой ролью стволовых опухолевых клеток в развитии опухоли и ее лекарственной резистентности к настоящему времени получено несколько аптамеров, специфически связывающихся с CD133 [36], которые могут стать основой для разработки эффективного препарата для лечения глиобластомы головного мозга.

Заключение

Глиобластома головного мозга – гетерогенная опухоль, состоящая из клеток, находящихся на разной стадии злокачественности и, соответственно, с различным набором онкогенов. Для терапии глиобластомы используют такое моноклональное антитело, как бевацизумаб, ингибирующее активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и, таким образом, подавляющее рост глиобластомы [60]. Для повышения эффективности терапии, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных должна быть предложена мультитаргетная стратегия, включающая комбинированное подавление различных нарушений: ангиогенеза, инвазии, метастазирования, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Аптамеры, подобранные к ключевым, участвующим в онкогенной трансформации белкам, являются хорошими кандидатами для мультитаргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park Y.W., Vollmuth P., Foltyn-Dumitru M., Sahm F., Ahn S.S., Chang J.H., Kim S.H. The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 1-Key Points of the Fifth Edition and Summary of Imaging Findings on Adult-Type Diffuse Gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2023; 58(3): 677–89. doi: 10.1002/jmri.28743.
2. Сергеев Н.И., Ребрикова В.А., Котляров П.М., Солодкий В.А. Магнитно-резонансная томография с перфузионной визуализацией в диагностике глиобластом головного мозга (Обзор литературы). *Вестник Российского научного центра рентгенологии*. 2021; 2(1): 45–59. [Sergeev N.I., Rebrikova V.A., Kotlyarov P.M., Solodkii V.A. Magnetic resonance imaging with perfusion imaging in the diagnosis of cerebral glioblastomas (literature review). *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology*. 2021; 2(1): 45–59. (in Russian)].
3. Aquino D., Di Stefano A.L., Scotti A., Cuppini L., Anghileri E., Finocchiaro G., Bruzzone M.G., Eoli M. Parametric response maps of perfusion MRI may identify recurrent glioblastomas responsive to bevacizumab and irinotecan. *PLoS One*. 2014; 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0090535.
4. Розуменко В.Д. Опухоли головного мозга: современное состояние проблемы [Internet]. Алушта: III съезд нейрохирургов Украины, 2003. [Rozumenko V.D. Brain tumors: current state of the problem. Alushta: III Congress of Neurosurgeons of Ukraine, 2003]. [cited 2023 Aug 1]. URL: <https://health-ua.com/article/18896-opuholi-golovnogomozga-sovremennoe-sostoyanie-problemy>. (in Russian)].
5. Brown T.J., Brennan M.C., Li M., Church E.W., Brandmeir N.J., Rakaszewski K.L., Patel A.S., Rizk E.B., Suki D., Sawaya R., Glantz M. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(11): 1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.
6. Yung W.K., Albright R.E., Olson J., Fredericks R., Fink K., Prados M.D., Brada M., Spence A., Hohl R.J., Shapiro W., Glantz M., Greenberg H., Selker R.G., Vick N.A., Rampling R., Friedman H., Phillips P., Bruner J., Yue N., Osoba D., Zaknoen S., Levin V.A. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000; 83(5): 588–93. doi: 10.1054/bjoc.2000.1316.
7. Jacobson O., Yan X., Niu G., Weiss I.D., Ma Y., Szajek L.P., Shen B., Kiesewetter D.O., Chen X. PET Imaging of Tenascin-C with a Radiolabeled Single-Stranded DNA Aptamer. *J Nucl Med*. 2015; 56(4): 616–621. doi: 10.2967/jnumed.114.149484.
8. Gu M.J., Li K.F., Zhang L.X., Wang H., Liu L.S., Zheng Z.Z., Han N.Y., Yang Z.J., Fan T.Y. In vitro study of novel gadolinium-loaded liposomes guided by GBI-10 aptamer for promising tumor targeting and tumor diagnosis by magnetic resonance imaging. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 5187–204. doi: 10.2147/IJN.S84351.
9. Hicke B.J., Stephens A.W., Gould T., Chang Y.F., Lynott C.K., Heil J., Borkowski S., Hilger C.S., Cook G., Warren S., Schmidt P.G. Tumor targeting by an aptamer. *J Nucl Med*. 2006; 47(4): 668–78.
10. Amero P., Esposito C.L., Rienzo A., Moscato F., Catuogno S., de Francis V. Identification of an Interfering Ligand Aptamer for EphB2/3 Receptors. *Nucleic Acid Ther*. 2016; 26(2): 102–10. doi: 10.1089/nat.2015.0580.
11. Affinito A., Quintavalle C., Esposito C.L., Roscigno G., Giordano C., Nuzzo S., Ricci-Vitiani L., Scognamiglio I., Minic Z., Pallini R., Pallini R., Berezovski M.V., de Francis V., Condorelli G. Targeting Ephrin Receptor Tyrosine Kinase A2 with a Selective Aptamer for Glioblastoma Stem Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020; 20: 176–85. doi: 10.1016/j.omtn.2020.02.005.
12. Li N., Nguyen H.H., Byrom M., Ellington A.D. Inhibition of cell proliferation by an anti-EGFR aptamer. *PLoS One*. 2011; 6(6). doi: 10.1371/journal.pone.0020299.
13. Hasan M.R., Hassan N., Khan R., Kim Y.T., Iqbal S.M. Classification of cancer cells using computational analysis of dynamic morphology. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 156: 105–12. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.12.003.

14. Camorani S, Crescenzi E, Colechia D, Carpentieri A, Amore-sano A, Fedele M, Chiariello M, Cerchia L. Aptamer targeting EGFRvIII mutant hampers its constitutive autophosphorylation and affects migration, invasion and proliferation of glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2015; 6(35): 37570–87. doi: 10.18632/oncotarget.6066.
15. Wan Y, Tan J, Asghar W, Kim Y.T, Liu Y, Iqbal S.M. Velocity effect on aptamer-based circulating tumor cell isolation in microfluidic devices. *J Phys Chem B*. 2011; 115(47): 13891–6. doi: 10.1021/jp205511m.
16. Wang T, Philippovich S, Mao J, Veedu R.N. Efficient Epidermal Growth Factor Receptor Targeting Oligonucleotide as a Potential Molecule for Targeted Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4700. doi: 10.3390/ijms20194700.
17. Wu X, Liang H, Tan Y, Yuan C, Li S, Li X, Li G, Shi Y, Zhang X. Cell-SELEX Aptamer for Highly Specific Radionuclide Molecular Imaging of Glioblastoma In Vivo. *PLoS One*. 2014; 9(6). doi:10.1371/journal.pone.0090752.
18. Tang J, Huang N, Zhang X, Zhou T, Tan Y, Pi J, Pi L, Cheng S, Zheng H, Cheng Y. Aptamer-conjugated PEGylated quantum dots targeting epidermal growth factor receptor variant III for fluorescence imaging of glioma. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 3899–911. doi:10.2147/IJN.S133166.
19. Mahmood M.A.I., Hasan M.R., Khan U.J.M., Allen P.B., Kim Y, Ellington A.D., Iqbal S.M. One-step tumor detection from dynamic morphology tracking on aptamer-grafted surfaces. *Technology (Singap World Sci)*. 2015; 3(4): 194–200. doi: 10.1142/S2339547815500089.
20. Peng L, Liang Y, Zhong X, Liang Z, Tian Y, Li S, Liang J, Wang R, Zhong Y, Shi Y, Zhang X. Aptamer-Conjugated Gold Nanoparticles Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Variant III for the Treatment of Glioblastoma. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 1363–72. doi: 10.2147/IJN.S238206.
21. Shi S, Fu W, Lin S, Tian T, Li S, Shao X, Zhang Y, Zhang T, Tang Z, Zhou Y, Lin Y, Cai X. Targeted and effective glioblastoma therapy via aptamer-modified tetrahedral framework nucleic acid-paclitaxel nanoconjugates that can pass the blood brain barrier. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2019; 21. doi: 10.1016/j.nano.2019.102061.
22. Yoon S, Wu X, Armstrong B, Habib N, Rossi J.J. An RNA Aptamer Targeting the Receptor Tyrosine Kinase PDGFR α Induces Anti-tumor Effects through STAT3 and p53 in Glioblastoma. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019; 14: 131–41. doi: 10.1016/j.omtn.2018.11.012.
23. Kim Y, Wu Q, Hamerlik P, Hitomi M, Sloan A.E., Barnett G.H., Weil R.J., Leahy P, Hjelmeland A.B., Rich J.N. Aptamer Identification of Brain Tumor-Initiating Cells. *Cancer Res*. 2013; 73: 4923–36. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4556.
24. McNamara J.O., Kolonias D., Pastor F, Mittler R.S., Chen L, Giangrande P.H., Sullenger B, Gilboa E. Multivalent 4-1BB binding aptamers costimulate CD8 $^{+}$ T cells and inhibit tumor growth in mice. *J Clin Invest*. 2008; 118(1): 376–86. doi: 10.1172/JCI33365.
25. Verhoeff J.J.C., Stalpers L.J.A., Claes A., Hovinga K.E., Musters G.D., Vandertop P.W., Richel D.J., Leenders W.P.J., van Furth W.R. Tumour control by whole brain irradiation of anti-VEGF-treated mice bearing intracerebral glioma. *Eur J Cancer*. 2009; 45(17): 3074–80. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.004.
26. Luo Z, Yan Z, Jin K, Pang Q, Jiang T, Lu H, Liu X, Pang Z, Yu L, Jiang X. Precise glioblastoma targeting by AS1411 aptamer-functionalized poly (L- γ -glutamylglutamine)-paclitaxel nanoconjugates. *J Colloid Interface Sci*. 2017; 490: 783–96. doi:10.1016/j.jcis.2016.12.004.
27. Alibolandi M, Abnous K, Ramezani M, Hosseinkhani H, Hadizadeh F. Synthesis of AS1411-Aptamer-Conjugated CdTe Quantum Dots with High Fluorescence Strength for Probe Labeling Tumor Cells. *J Fluoresc*. 2014; 24(5): 1519–29. doi: 10.1007/s10895-014-1437-5.
28. Blank M, Weinschenk T, Priemer M, Schluesener H. Systematic evolution of a DNA aptamer binding to rat brain tumor microvessels. selective targeting of endothelial regulatory protein p16. *J Biol Chem*. 2001; 276(19): 16464–8. doi: 10.1074/jbc.M100347200.
29. Aptekar S, Arora M, Lawrence C.L., Lea R.W., Ashton K, Dawson T, Alder J.E., Shaw L. Selective Targeting to Glioma with Nucleic Acid Aptamers. *PLoS One*. 2015; 10(8). doi: 10.1371/journal.pone.0134957.
30. Oguro A., Ohtsu T., Svitkin Y.V., Sonenberg N., Nakamura Y. RNA aptamers to initiation factor 4A helicase hinder cap-dependent translation by blocking ATP hydrolysis. *RNA*. 2003; 9(4): 394–407. doi: 10.1261/rna.2161303.
31. Fechter P, Cruz Da Silva E, Mercier M.C., Noulet F, Etienne-Seloun N, Guenot D, Lehmann M, Vauchelles R, Martin S, Lelong-Rebel I, Ray A.-M., Seguin C., Dontenwill S, Choulier L. RNA Aptamers Targeting Integrin $\alpha 5 \beta 1$ as Probes for Cyto- and Histofluorescence in Glioblastoma. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019; 17: 63–77. doi: 10.1016/j.omtn.2019.05.006.
32. Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova, M.A., Zamay T.N., Zamay G.S., Kolovskaya O.S., Erakhtin E.E., Glazyrin Y.E., Veprintsev D.V., Moryachkov R.V., Zablude V.N., Shchugoreva I., Artyushenko P., Mironov V.A., Morozov D.I., Khorzhevskii V.A., Gorbushin A.V., Koshmanova A.A., Nikolaeva E.D., Grinev I.P., Voronkovskii I.I., Grek D.S., Belugin K.V., Volzhentsev A.A., Badmaev O.N., Luzan N.A., Lukyanenko K.A., Peters G., Lapin I.N., Kirichenko A.K., Konarev P.V., Morozov E.V., Mironov G.G., Gargaun A., Muharemagic D., Zamay S.S., Kochkina E.V., Dymova M.A., Smolyarova T.E., Sokolov A.E., Modestov A.A., Tokarev N.A., Shepelevich N.V., Ozerskaya A.V., Chanchikova N.G., Krat A.V., Zukov R.A., Bakhtina V.I., Shnyakin P.G., Shesterneva P.A., Svetlichnyi V.A., Petrova M.M., Artyukhov I.P., Tomilin F.N., Berezovski M.V. Development of DNA aptamers for visualization of glial brain tumors and detection of circulating tumor cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023; 32: 267–88. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.
33. Larcher L.M., Wang T, Veedu R.N. Development of novel anti-mirzymes for targeted inhibition of miR-21 expression in solid cancer cells. *Molecules*. 2019; 24(13). doi: 10.3390/molecules24132489.
34. Fu W, You C, Ma L, Li H, Ju Y, Guo X, Shi S, Zhang T, Zhou R, Lin Y. Enhanced Efficacy of Temozolomide Loaded by a Tetrahedral Framework DNA Nanoparticle in the Therapy for Glioblastoma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11(43): 39525–33. doi: 10.1021/acsami.9b13829.
35. Shigdar S, Qiao L, Zhou S.-F., Xiang D, Wang T, Li Y, Lim L.Y., Kong L, Li L, Duan W. RNA aptamers targeting cancer stem cell marker CD133. *Cancer Lett*. 2013; 330(1): 84–95. doi: 10.1016/j.canlet.2012.11.0320.
36. Affinito A., Quintavalle C., Esposito, C.L., Roscigno G., Vilardo C., Nuzzo S, Ricci-Vitiani L., De Luca G., Pallini R., Kichkailo A.S., Lapin I.N., de Francis V., Condorelli G. The Discovery of RNA Aptamers that Selectively Bind Glioblastoma Stem Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019; 18: 99–109. doi: 10.1016/j.omtn.2019.08.015.
37. Wei J, Marisetty A., Schrand B., Gabrusiewicz K., Hashimoto Y, Ott M., Grami Z, Kong L.-Y., Ling X, Caruso H, Zhou S, Wang A, Fuller G.N., Huse J., Giboa E., Kang N, Huang X, Verhaak R., Li S, Heimberger A.B. Osteopontin mediates glioblastoma-associated macrophage infiltration and is a potential therapeutic target. *J Clin Invest*. 2018; 129(1): 137–49. doi: 10.1172/JCI121266.
38. Bayrac A.T., Sefah K., Parekh P., Bayrac C., Gulbakan B., Oktem H.A., Tan W. In Vitro Selection of DNA Aptamers to Glioblastoma Multiforme. *ACS Chem. Neurosci*. 2011; 2(3): 175–81. doi: 10.1021/cn100114k.
39. Wu Q, Lin N, Tian T, Zhu Z, Wu L, Wang H, Wang D, Kang D, Tian R, Yang C. Evolution of Nucleic Acid Aptamers Capable of Specifically Targeting Glioma Stem Cells via Cell-SELEX. *Anal Chem*. 2019; 91(13): 8070–7. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05941.
40. Wu Q, Wang Y, Wang H, Wu L, Zhang H, Song Y, Zhu Z, Kang D, Yang C. DNA aptamers from whole-cell SELEX as new diagnostic agents against glioblastoma multiforme cells. *Analyst*. 2018; 143(10): 2267–75. doi: 10.1039/c8an00271a.
41. Gao H, Qian J, Yang Z, Pang Z, Xi Z, Cao S, Wang Y, Pan S, Zhang S, Wang W, Jiang X, Zhang O. Whole-cell SELEX aptamer-functionalized poly(ethyleneglycol)-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for enhanced targeted glioblastoma therapy. *Biomaterials*. 2012; 33(26): 6264–72. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.020.
42. Bayrac A.T., Akca O.E., Eyidoğan F.I., Oktem H.A. Target-specific delivery of doxorubicin to human glioblastoma cell line via ssDNA aptamer. *J Biosci*. 2018; 43: 97–104. doi:10.1007/s12038-018-9733-x.
43. Kang D, Wang J, Zhang W, Song Y, Li X, Zou Y, Zhu M, Zhu Z, Chen F, Yang C.J. Selection of DNA Aptamers against Glioblastoma Cells with High Affinity and Specificity. *PLoS One*. 2012; 7(10). doi: 10.1371/journal.pone.0042731.
44. Miratashi Yazd, S.A., Bakhshi N., Nazar E., Moradi Tabriz H, Gorji R. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in high grade glioma and relationship with histopathologic findings, a cross sectional study. *Int J Surg Open*. 2022; 46. doi:10.1016/j.ijso.2022.100527.
45. Hatanpaa K.J., Burma S., Zhao D. Habib A.A. Epidermal Growth Factor Receptor in Glioma: Signal Transduction, Neuropathology, Imaging, and Radioresistance. *Neoplasia*. 2010; 12(9): 675–84. doi: 10.1593/neo.10688.
46. Wan Y, Liu Y, Allen P.B., Asghar W, Mahmood M.A.I., Tan J, Duhon H, Kim Y, Ellington A.D., Iqbal S.M. Capture, isolation and release of cancer cells with aptamer-functionalized glass bead array. *Lab Chip*. 2012; 12(22): 4693–701. doi:10.1039/c2lc21251j.
47. Wan Y, Mahmood M.A.I., Li N, Allen P.B., Kim Y, Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M. Nanotextured substrates with immobilized aptamers for cancer cell isolation and cytology. *Cancer*. 2012; 118(4): 1145–54. doi:10.1002/cncr.26349.
48. Wan Y, Tamuly D., Allen P.B., Kim Y.T., Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M. Proliferation and migration of tumor cells in tapered channels. *Biomed Microdevices*. 2013; 15(4): 635–43. doi: 10.1007/s10544-012-9721-0.

49. Wang L., Zheng Q., Zyang Q., Xu H., Tong J., Zhu C., Wan Y. Detection of single tumor cell resistance with aptamer biochip. *Oncol Lett.* 2012; 4(5): 935–40. doi: 10.3892/ol.2012.890.
50. Wan Y., Kim Y., Li N., Cho S.K., Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M. Surface-Immobilized Aptamers for Cancer Cell Isolation and Microscopic Cytology. *Cancer Res.* 2010; 70(22): 9371–80. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0568.
51. Nakada M., Hayashi Y., Hamada J.I. Role of Eph/ephrin tyrosine kinase in malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2011; 13(11): 1163–70. doi: 10.1093/neuonc/nor102.
52. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. *Вестник РАМН.* 2013; 68(11): 104–14. [Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., Chekhonin V.P. VEGFRs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. *Ann Russ Acad Med Sci.* 2013; 68(11): 104–14. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn.v68i11.851.
53. Yalcin F., Dzaye O., Xia S. Tenascin-C Function in Glioma: Immunomodulation and Beyond. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1272: 149–72. doi: 10.1007/978-3-030-48457-6_9.
54. Zhang Q., Xu B., Hu F., Chen X., Liu X., Zhang Q., Zuo Y. Tenascin C Promotes Glioma Cell Malignant Behavior and Inhibits Chemosensitivity to Paclitaxel via Activation of the PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Mol Neurosci.* 2021; 71(8): 1636–47. doi: 10.1007/s12031-021-01832-8.
55. Angel I., Pilo Kerman O., Rouso-Noori L., Friedmann-Morvinski D. Tenascin C promotes cancer cell plasticity in mesenchymal glioblastoma. *Oncogene.* 2020; 39(46): 6990–7004. doi: 10.1038/s41388-020-01506-6.
56. Chen H., Zheng X., Di B., Wang D., Zhang Y., Xia H., Mao Q. Aptamer modification improves the adenoviral transduction of malignant glioma cells. *J Biotechnol.* 2013; 168(4): 362–6. doi: 10.1016/j.jbiotec.2013.10.024.
57. Ma H., Gao Z., Yu P., Shen S., Liu Y., Xu B. A dual functional fluorescent probe for glioma imaging mediated by Blood-brain barrier penetration and glioma cell targeting. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 449(1): 44–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.148.
58. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н. Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы. *Современная онкология.* 2022; 24(3): 355–60. [Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V., Stilidi I.S., Tupitsyn N.N. The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study. *Modern Oncology.* 2022; 24(3): 355–60. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.3.201821.
59. Ahmed S.I., Javed G., Laghari A.A., Bareeqa S.B., Farrukh S., Zahid S., Samar S.S., Aziz K. CD133 Expression in Glioblastoma Multiforme: A Literature Review. *Cureus.* 2018; 10(10). doi: 10.7759/cureus.3439.
60. Gasser M., Waaga-Gasser A.M. Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2016. doi: 10.1007/978-3-319-32805-8_6.

Поступила/Received 03.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 19.10.2023

Принята к публикации/Accepted 25.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Замай Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН (г. Красноярск, Россия). E-mail: tzamay@yandex.ru. SPIN-код: 8799-8497. ORCID: 0000-0002-7493-8742.

Дымова Майя Александровна, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-7281-9096.

Народов Андрей Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 9870-0131.

Кошманова Анастасия Андреевна, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Грек Даниил Сергеевич, студент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Воронковский Иван Игоревич, студент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Горбушин Антон Константинович, аспирант, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Кичкайло Анна Сергеевна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 5387-9071. ORCID: 0000-0003-0690-7837.

Кулигина Елена Владимировна, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-3145-1878.

Рихтер Владимир Александрович, заведующий лабораторией, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0001-5849-5892.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

ВКЛАД АВТОРОВ

Замай Татьяна Николаевна: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Дымова Майя Александровна: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Народов Андрей Аркадьевич: поиск и анализ литературы по теме обзора, оформление текста статьи.

Кошманова Анастасия Андреевна: поиск литературы по теме обзора.

Грек Даниил Сергеевич: поиск литературы по теме обзора.

Воронковский Иван Игоревич: поиск литературы по теме обзора.

Горбушин Антон Константинович: поиск литературы по теме обзора.

Кичкайло Анна Сергеевна: планирование концепции обзора, поиск и анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Кулигина Елена Владимировна: поиск и анализ литературы по теме обзора, оформление текста статьи.

Рихтер Владимир Александрович: окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Зуков Руслан Александрович: планирование концепции обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-64-00041, URL: <https://rscf.ru/project/22-64-00041/>. Работа также поддержана в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121030200173-6.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana N. Zamay, DSc, Assistant Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Biomolecular and Medical Technologies, Professor of the Department of Normal Physiology, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Leading Researcher of the Laboratory of Digital Guided Drugs and Theranostics, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: tzamay@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7493-8742.

Maya A. Dymova, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7281-9096.

Andrey A. Narodov, MD, DSc, Professor, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Anastasia A. Koshmanova, Junior Researcher, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Daniil S. Grek, student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Ivan I. Voronkovskii, student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Anton K. Gorbushin, graduate student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Anna S. Kichkailo, DSc, Head of the Laboratory of Biomolecular and Medical Technologies, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of the Laboratory of Digital Guided Drugs and Theranostics, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0690-7837.

Elena V. Kuligina, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3145-1878.

Vladimir A. Richter, Head of the Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5849-5892.

Ruslan A. Zukov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a PO Course, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7210-3020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatiana N. Zamay: planning the concept of the review, analysis of the literature on the topic of the review, writing the text of the article, final editing and approval of the published version of the manuscript.

Maya A. Dymova: planning the concept of the review, analysis of the literature on the topic of the review, writing the text of the article, final editing and approval of the published version of the manuscript.

Andrey A. Narodov: search and analysis of literature on the topic of the review, design of the text of the manuscript.

Anastasia A. Koshmanova: literature search on the topic of the review.

Daniil S. Grek: literature search on the topic of the review.

Ivan I. Voronkovskii: literature search on the topic of the review.

Anton K. Gorbushin: literature search on the topic of the review.

Anna S. Kichkailo: planning the concept of the review, searching and analyzing the literature on the topic of the review, writing the text of the manuscript, final editing and approval of the published version of the manuscript.

Elena V. Kuligina: search and analysis of literature on the topic of the review, design of the text of the manuscript.

Vladimir A. Richter: final editing and approval of the published version of the manuscript.

Ruslan A. Zukov: planning the concept of the review, final editing and approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-64-00041, URL: <https://rscf.ru/project/22-64-00041/>. This study was supported by the Russian state-funded project for ICBFM Siberian branch of the Russian Academy of Sciences (grant No 121030200173-6).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Для цитирования: *Кагирова Э.М., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р.* Диагностика и лечение рака яичников в свете современных молекулярно-генетических достижений. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 118–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-118-133

For citation: *Kagirova E.M., Khusainova R.I., Minniakhmetov I.R.* Diagnosis and treatment of ovarian cancer in the light of modern molecular genetic achievements. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 118–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-118-133

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДОСТИЖЕНИЙ

Э.М. Кагирова¹, Р.И. Хусаинова^{1,2}, И.Р. Миннихметов^{1,2}

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3¹
ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, Россия, 115478, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11²

Аннотация

Цель исследования – систематизация и обобщение литературных данных по изучению клинико-генетических аспектов, молекулярного патогенеза, а также новых тенденций диагностики и лечения злокачественных новообразований яичников. **Материал и методы.** Поиск литературных источников производился по базам данных Web of Science, Scopus, Medline, PubMed, eLibrary. **Результаты.** Рак яичников занимает 1-е место в структуре смертности среди гинекологических злокачественных новообразований и является гетерогенной группой опухолей, каждая из которых имеет различия в патогенезе, спектре и частоте мутаций вовлеченных генов, ответе на терапию и прогнозе течения заболевания. Более 80 % всех злокачественных опухолей яичников имеют эпителиальное происхождение (карциномы), около 26 % всех случаев рака яичников обусловлены герминальными мутациями, встречающимися в генах *BRCA1/BRCA2*. Приоритетными направлениями в изучении рака яичников являются совершенствование методов диагностики, алгоритма обследования, выявление новых биомаркеров, изучение микроокружения опухоли и состава асцитической жидкости для выявления рака на ранних стадиях и назначения соответствующей терапии. Благодаря современным терапевтическим агентам, основанным на молекулярном профиле опухоли, стало возможным персонифицировать лечение и повысить его эффективность. Достижения молекулярно-генетических, цитологических, иммунологических и биохимических исследований способствуют формированию современных подходов к диагностике и лечению рака яичников. **Заключение.** Зарубежные и отечественные работы содержат сведения по данной проблеме и дают возможность оценить современные подходы в диагностике и лечении рака яичников. С появлением новых данных становятся более понятными клеточный состав и роль микроокружения опухоли в появлении резистентности к той или иной терапии. Появляются новые биомаркеры, которые помогут выявить наилучших кандидатов для лечения рака яичников. Необходимо продолжать фундаментальные и прикладные исследования по изучению возможностей применения различных диагностических и терапевтических агентов при раке яичников.

Ключевые слова: рак яичников, мутации, *BRCA1*, *BRCA2*, таргетная терапия, микроокружение опухоли.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OVARIAN CANCER IN THE LIGHT OF MODERN MOLECULAR GENETIC ACHIEVEMENTS

E.M. Kagirova¹, R.I. Khusainova^{1,2}, I.R. Minniakhmetov^{1,2}

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia¹
Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
71, October Ave., Ufa, 450054, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to systematize and summarize the literature data on the study of clinical and genetic aspects, molecular pathogenesis, as well as new trends in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Web of Science, Scopus, Medline, PubMed, and eLibrary databases. **Results.** Ovarian cancer is the leading cause of death in women diagnosed with gynecological cancer. Ovarian cancer is a heterogeneous disease composed of different types of tumors, each of which has differences in pathogenesis, spectrum and mutation frequencies in characteristic genes, response to therapy and prognosis of the disease. More than 80 % of all malignant ovarian tumors are of epithelial origin (carcinomas) and about 26 % of all cases of ovarian cancer are caused by germline mutations found in the *BRCA1/BRCA2* genes. To date, the priority areas in the study of ovarian cancer are the improvement of diagnostic methods, algorithm of examination of women, identification of new biomarkers, study of tumor microenvironment and composition of ascitic fluid to detect cancer at early stages and prescribe appropriate therapy. Recent advances in targeted therapy based on the molecular profile of the tumor have made it possible to personalize treatment and increase its effectiveness. Achievements in molecular genetic, cytological, immunological and biochemical studies contribute to the development of novel approaches to the diagnosis and treatment of ovarian cancer. **Conclusion.** With the advent of new novel approaches to the diagnosis and treatment of ovarian cancer, it is becoming increasingly clear that the tumor microenvironment can significantly affect the success of chemotherapy. New biomarkers can help identify the best candidates for ovarian cancer treatment. Further basic and applied research is needed to explore the use of different diagnostic and therapeutic agents in ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, mutations, *BRCA1*, *BRCA2*, targeted therapy, tumour microenvironment.

Введение

Рак яичников (РЯ) является серьезной проблемой здравоохранения, оставаясь самой фатальной формой гинекологических злокачественных новообразований. Данное заболевание более уместно рассматривать как группу многофакторных злокачественных новообразований, различающихся по гистотипу, клиническому проявлению и молекулярно-генетическим особенностям. Рак яичников занимает 7-е место по распространенности и 8-е место по показателю смертности среди онкологических заболеваний, ежегодно в мире диагностируется примерно 314 000 случаев РЯ, он является причиной смерти около 207 000 женщин [1, 2]. Американский национальный институт рака (NCI) ежегодно регистрирует 11,6 случая РЯ на 100 000 женщин. Общая 5-летняя выживаемость при РЯ практически не изменилась, несмотря на то, что показатели выживаемости для ряда солидных опухолей значительно улучшились за последние 50 лет [3]. В России с каждым годом регистрируется все больше новых случаев злокачественных новообразований яичника. Распространенность РЯ в 2020 г. составила 80,4 на 100 000 женщин. При этом летальность пациенток с РЯ в течение года с момента установления диагноза (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в 2020 г. составила 19,4 %, занимая лидирующие позиции среди злокачественных опухолей женской половой сферы [4].

Изучение патогенеза рака яичников привело к более глубокому пониманию происхождения и молекулярных характеристик данной патологии. На протяжении десятилетий различные гистологические типы объединялись под термином «рак яичников» и лечились стандартным образом. Иден-

тификация молекулярных маркеров, связанных с различными гистотипами, привела к разработке новых стратегий терапии, появились различные агенты, нацеленные на саму опухоль либо на микросреду, в которой она растет.

Цель исследования – анализ и систематизация литературных данных, обобщение и оценка современного состояния клинко-генетических аспектов, а также новых тенденций в диагностике и лечении РЯ.

Эпидемиология рака яичников

Показатели заболеваемости и смертности от РЯ значительны в разных странах мира. По данным ВОЗ на конец 2021 г., самые высокие показатели распространенности РЯ отмечены в Северной и Восточной Европе и в Юго-Восточной Азии [1]. Пятилетняя выживаемость женщин при РЯ составляет 40 %, рецидив заболевания отмечается в 80 % случаев. По прогнозам Всемирной онкологической базы данных GLOBOCAN, частота РЯ будет неуклонно расти и к 2040 г. может вырасти на 47 % от общего числа. Наибольшее количество случаев РЯ в 2020 г. зарегистрировано в Китае, Индии и США, Россия находится на 4-м месте [2].

В России в 2020 г. зарегистрировано 12 444 случая РЯ, среди которых диагноз морфологически подтвержден у 94,9 % пациенток. Из них 28,5 % имели РЯ I стадии, 11,1 % – II стадии, 38,8 % – III стадии, 20,6 % – IV стадии, у 1 % пациенток не установлена стадия заболевания. В первый год после постановки диагноза летальность от РЯ составила 19,4 % [4].

В Республике Башкортостан в 2020 г. зафиксировано 323 случая РЯ, у 93,5 % женщин диагноз подтвержден морфологически. Превалирующее

число пациенток имели РЯ III стадии – 47,7 %, РЯ I стадии выявлен у 25,1 %, II стадии – у 11,8 %, IV стадии – у 15,5 %. Летальность в первый год с момента постановки диагноза составила 19,7 %, что совпадает с общероссийскими показателями [4].

Молекулярная и клинико-патологическая классификация рака яичников

В многочисленных исследованиях установлено, что РЯ является гетерогенным заболеванием как на молекулярном, так и на гистологическом уровне [5]. В одном из последних изданий ВОЗ по онкогинекологическим заболеваниям описаны основные гистотипы РЯ с интеграцией современных иммуно-молекулярных алгоритмов их раннего определения с высокой диагностической значимостью и вариантами лечения [6] (табл. 1).

Серозный тип РЯ делится на два подтипа: высокой (High Grade) и низкой (Low Grade) степени злокачественности, которые представляют собой два отдельных типа опухолей с различной морфологией, патогенезом, молекулярными особенностями и прогнозом. В рамках проекта «Атлас генома рака» (TCGA) с использованием технологии микрочипов и массового параллельного секвенирования всесторонне изучен молекулярный профиль опухоли при серозном типе РЯ высокой степени злокачественности [7]. Проведены комплексный анализ экспрессии мРНК, микроРНК, метилирования промоторов генов и оценка вариации числа копий (CNV) в 489 серозных карциномах высокой степени злокачественности, а также экзонов кодирующих генов в 316 из этих опухолей. Обнаружены мутации в гене *TP53* почти во всех опухолях (96 %), а также в генах *NF1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* и *CDK12*; выявлены 113 aberrаций числа копий ДНК и гиперметилирование промоторов 168 генов.

В 22 % случаев РЯ идентифицируются герминальные и соматические мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* [8]. Также выявлены соматические мутации изменений числа копий ДНК, которые коррелируют с геномной нестабильностью и мутацией в генах *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* и *RAR51D* [15]. Основной проблемой этих исследований является интерпретация патогенного значения некоторых вариантов и их клинической значимости.

Серозные карциномы высокой степени злокачественности (HG) гистологически неоднородны, недавно описаны 2 типа – классический и вариант SET (Solid, pseudoEndometrioid and Transitional) [6, 16]. Классический тип имеет различную архитектуру, выделяя папиллярный, микропапиллярный и солидный варианты роста опухоли. Опухолевые клетки обычно демонстрируют выраженный ядерный плеоморфизм с заметными нуклеолами, высокую митотическую активность (обычно >12 митозов на 10 полей высокой мощности), включая атипичные митозы. Вариант SET характеризуется

наличием сплошных слоев клеток, имитирующих эндометриоидные и/или переходноклеточные карциномы. Также могут наблюдаться микропапиллы и необычные гигантские клетки. В этих опухолях часто наблюдаются географический некроз и высокое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Вариант SET серозной карциномы высокой степени злокачественности чаще всего ассоциируется с герминальными и/или соматическими мутациями в генах *BRCA1/2* [17].

Серозный тип низкой степени злокачественности не связан с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* и не характеризуется хромосомной нестабильностью, наблюдаемой при серозном типе высокой степени злокачественности. Наиболее распространенные соматические мутации обнаруживаются в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *USP9X*, *EIF1AX* и *ERBB2*. Мутации в генах *BRAF* и *KRAS* встречаются в 30 и 35 % случаев соответственно, а в гене *ERBB2* встречаются редко (менее 5 % опухолей) [10]. Серозная карцинома низкой степени злокачественности (LG) состоит из однородной популяции мелких клеток со скудной цитоплазмой, расположенных в виде небольших сосочков, опухолевые клетки характеризуются легкой или умеренной ядерной атипией, без плеоморфизма и могут иметь заметные нуклеолы [18]. Серозные карциномы низкой степени злокачественности обычно экспрессируют WT1, CK7, PAX8, рецептор эстрогена (ER) и рецептор прогестерона (PR). В отличие от серозной карциномы высокой степени злокачественности, индекс пролиферации Ki67 низкий (обычно менее 3 %), а p53 экспрессирует дикий тип [19].

Наиболее распространенными мутациями при эндометриоидном раке яичников являются соматические мутации в генах *CTNNB1* и *PTEN*, регулирующие работу белка β-катенина. Мутации в гене *CTNNB1* встречаются в 38–50 % случаев и индуцируют цитоплазматическое и ядерное накопление белка β-катенина с последующим участием в передаче сигнала и активации транскрипции посредством образования комплексов с ДНК-связывающими белками. Мутации в гене *CTNNB1* связаны с опухолями низкой степени злокачественности и благоприятными исходами [12]. *PTEN* представляет собой ген-супрессор опухоли, расположенный на хромосоме 10q23.3, патогенные изменения в этом гене выявляются примерно у 20 % пациенток с эндометриоидным РЯ. Соматические мутации гена *PTEN* и потеря гетерозиготности (ЛОН) в регионе 10q23 часто выявляются вместе и приводят к активации сигнального пути PI3K/AKT, который ингибирует апоптоз. Другой механизм запуска передачи сигналов PIK3 обусловлен активирующими мутациями в гене *PIK3CA*, который кодирует каталитическую субъединицу p110 PI3K. Мутации в экзонах 9 и 20 гена *PIK3CA* были выявлены в 20 % случаев РЯ эндометриоидного типа и

Таблица 1/ Table 1

Молекулярная и клинико-патологическая классификация рака яичников

Molecular and clinicopathological classification of ovarian cancer

Параметр/ Parameter	Серозная карцинома высокой степени злокачественности/ High-grade serous carcinoma	Серозная карцинома низкой степени злокачественности/ Low-grade serous carcinoma	Эндометриоидная карцинома/ Endometrioid carcinoma	Светлоклеточная карцинома/ Clear cell carcinoma	Муцинозная карцинома/ Mucinous carcinoma
Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	70 %	<5 %	10 %	6–10 %	3–4 %
Локализация/ Location	Фаллопиевые трубы/ Fallopian tubes	Эндосальпингиоз/ фаллопиевы трубы/ Endosalpingiosis/ fallopian tubes	Эндометриоз/ Endometriosis	Эндометриоз/ Endometriosis	Тератома/ Teratoma
Предшествующее поражение/ Pre-existing lesion	Серозная трубная интраэпителиальная карцинома/ Serous tubal intraepithelial carcinoma	Серозная пограничная опухоль/ Serous borderline tumour	Атипичный эндометриоз; светлоклеточная пограничная опухоль/ Atypical endometriosis; clear cell borderline tumour	Атипичный эндометриоз; светлоклеточная пограничная опухоль/ Atypical endometriosis; clear cell borderline tumour	Муцинозная пограничная опухоль/ Mucinous borderline tumour
Наследственная онкопатология/ Hereditary cancer	<i>BRCA1/2</i> - ассоциированный наследственный рак молочной железы и яичников/ <i>BRCA1/2</i> -associated hereditary breast and ovarian cancers	—	Синдром Линча/ Lynch syndrome	Синдром Линча/ Lynch syndrome	—
Молекулярно-генетические изменения/ Molecular genetic alterations	<i>TP53</i> , <i>BRCA1/2</i> , <i>HRD</i> , хромосомная нестабильность, изменение числа копий генов/ <i>TP53</i> , <i>BRCA1/2</i> , <i>HRD</i> , chromosomal instability, gene copy number alteration	<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i>	<i>CTNNB1</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>KRAS</i> <i>ARID1A</i> <i>MSI</i> <i>POLE</i> <i>TP53</i>	<i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>MSI</i>	Потеря числа копий <i>CDKN2A</i> <i>KRAS</i> , амплификация <i>HER2</i> <i>TP53</i> / <i>CDKN2A</i> <i>KRAS</i> <i>CDKN2A</i> copy number loss, amplification <i>HER2</i> <i>TP53</i>
Потенциальная таргетная терапия/ Potential targeted therapy	Ингибиторы PARP; ингибиторы иммунных контрольных точек/ PARP inhibitors; immune checkpoint inhibitors	Ингибиторы MEK/ MEK inhibitors	Ингибиторы mTOR; ингибиторы иммунных контрольных точек/ mTOR inhibitors; immune checkpoint inhibitors	Ингибитор тирозинкиназы; ингибиторы иммунных контрольных точек/ Tyrosine kinase inhibitor; immune checkpoint inhibitors	Трастузумаб/ Trastuzumab
Источник/ Literature	[7–9]	[10, 11]	[11, 12]	[9, 11, 13]	[11, 14]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

связаны с неблагоприятным прогнозом [20]. Кроме того, при эндометриоидном раке яичников выявлены и другие мутации, затрагивающие сигнальный путь MAPK (в гене *KRAS* – 33 %) и комплекс SWI/SNF (в гене *ARID1A* – 30 %).

Гистологически эндометриоидная карцинома схожа с аденокарциномой эндометрия матки и ее вариациями. Большинство из них представляют собой карциномы низкой степени злокачественности, характеризующиеся железистым, криброзным и/или вилогландулярным рисунком [21]. Как правило, железы состоят из высоких стратифицированных столбчатых клеток с редкой эозинофильной цитоплазмой. Цитоплазма может быть с муцинозными очагами, накапливаясь в апикальной части, количество митозов составляет приблизительно 5–10 [22].

Примерно в половине случаев светлоклеточного типа РЯ выявляются мутации в гене *ARID1A*. Мутации в гене *PIK3CA* встречаются в 30–40 % случаев светлоклеточного РЯ и обычно сочетаются с мутациями в гене *ARID1A* [13]. Светлоклеточные карциномы яичников преимущественно визуализируются как крупные односторонние кистозные или солидные образования, часто содержат очаги эндометриоза и поверхностные спайки. Гистологически светлоклеточный тип характеризуется сочетанием разнообразных паттернов и типов клеток. Описаны три классических архитектурных паттерна: папиллярный, тубулоцистозный и солидный. Опухолевые клетки имеют прозрачную, эозинофильную или уплощенную цитоплазму, крупные атипичные ядра с выраженными нуклеолами, но без значительного плеоморфизма, атипия относительно равномерна. Митозы обычно составляют менее 5/10 полей высокой мощности, реже, чем в других типах карцином яичников [22].

Молекулярный профиль муцинозного типа отличается от других гистотипов РЯ. Наиболее распространенными мутациями являются потеря числа копий ДНК (CNV) в гене *CDKN2A* (76 %) и мутации в генах *KRAS* и *TP53* (суммарно 64 %). Амплификация *HER2* (26 % случаев) и мутации в генах *RNF43*, *BRAF*, *PIK3CA* и *ARID1A* встречаются в 8–12 % случаев РЯ муцинозного типа [14].

Муцинозные карциномы представляют собой крупные, односторонние, мультилокулярные или унилокулярные кистозные образования, содержащие муциновую жидкость, как правило, морфологически они неоднородны и могут содержать примесь доброкачественных, пограничных и карциноматозных компонентов. Они могут иметь два типа роста: (1) экспансивный тип без явной инвазии в строму, но с расположенными друг за другом или сложными злокачественными железами с минимальной или отсутствующей стромой; (2) инфильтративный тип с явной инвазией в строму и часто с десмопластической стромальной реакцией. Экспансивный тип роста ассоциируется с более

благоприятным прогнозом, чем инфильтративный [13, 14, 22].

Наследственные формы рака яичников

До 23 % карцином яичников являются наследственными формами рака. Наиболее часто герминальные мутации выявляются в генах *BRCA1* или *BRCA2*, которые обнаруживаются в 20–25 % случаев серозного РЯ высокой степени злокачественности. Кумулятивный риск развития РЯ составляет приблизительно 44 % для носителей мутаций в гене *BRCA1* и 17 % для носителей патогенных изменений в гене *BRCA2* [7]. В течение последних 20 лет мутации в генах *BRCA1/2* считались причиной большинства наследственных карцином яичников.

В результате использования технологии массового параллельного секвенирования (NGS) обнаружено, по меньшей мере, 16 других генов, связанных с наследственным РЯ, что привело к увеличению числа редких наследственных гинекологических синдромов [23]. Выявление герминальной мутации важно как для клинически здоровых носителей, так и для пациенток с РЯ. В первом случае можно назначить углубленное и персонализированное обследование и соответствующую профилактику, во втором случае обнаружение мутаций позволяет назначить таргетную терапию [24].

Результаты недавних исследований показали наличие герминальных и соматических мутаций в генах, которые регулируют процесс гомологичной рекомбинации, таких как *RAD51D*, *CHEK2*, *BARD1*, *ATM*, *ATR*, *EMSY*, белки анемии Фанкони (*BRIP1* и *PALB2*) и комплекс MRN (состоящий из белков MRE11, Rad50 и Nbs1). Другим важным геном является *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина) – ген-супрессор опухоли, который регулирует путь PI3K, участвующий в пролиферации клеток [23, 25]. Если в одном из белков, участвующих в гомологичной рекомбинации, имеется дефект, двухцепочечные разрывы восстанавливаются посредством негомологичной репарации соединения концов, что является ошибочным механизмом, приводящим к новым генетическим дефектам и, как следствие, развитию рака [26, 27] (табл. 2).

Согласно проекту TCGA, примерно 50 % пациенток с серозным типом РЯ высокой степени злокачественности характеризуются герминальными или соматическими мутациями в генах, вовлеченных в процесс гомологичной рекомбинации, включая мутации в генах *BRCA1/2* (20 %), эпигенетическое выключение (сайленсирование) гена *BRCA1* (11 %), амплификацию или мутацию гена *EMSY* (8 %), делецию гена *PTEN* (7 %), мутации в генах анемии Фанкони (5 %), гиперметилирование гена *RAD51C* (3 %) и мутации в генах *ATM* или *ATR* (2 %) [24].

Другие гены, такие как *TP53*, *STK11*, *EXT* и *PTCH1*, не вовлеченные напрямую в механизмы

Таблица 2/ Table 2

Клинически значимые герминальные мутации в генах рака яичников [26, 28]

Clinically significant germline mutations in ovarian cancer genes [26, 28]

Ген/Gene	Синдром/ Syndrome	Риск рака яичников (РЯ)/ Ovarian cancer (OC) risk	Стратегия уменьшения риска/ Risk mitigation strategy
<i>MLH1/MSH2/MSH6/EP-CAM/PMS2</i>	Синдром Линча/ Lynch syndrome	Повышен на 8–10 %/ Increased by 8–10 %	Снижение риска гистерэктомии и сальпингоофорэктомии после завершения родов/ Reducing the risk of hysterectomy and salpingo-oophorectomy after completion of childbearing
<i>TP53</i>	Синдром Ли–Фраумени/ Li–Fraumeni syndrome	Повышен, но конкретный диапазон неизвестен/ Elevated, but the specific range is unknown	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>PTEN</i>	Синдром Коудена/ Cowden's syndrome	Предрасположенность к РЯ не доказана/ Predisposition to OC has not been proven	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>STK11</i>	Синдром Пейтца–Егерса/ Peutz–Jeghers syndrome	Повышен на 18–21 %/ Increased by 18–21 %	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>EXTs</i>	Болезнь Олье/ Ollier's disease	Повышен на 2 % (опухоль гранулезных клеток)/ Elevated by 2 % (granulosa cell tumour)	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>Patch</i>	Синдром Горлина–Гольца/ Gorlin–Goltz syndrome	Повышен на 2 % (фибросаркома яичников)/ 2 % elevated (ovarian fibrosarcoma).	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>RAD51</i>	–	Повышен примерно на 9 %/ Raised by about 9 %	Снижение риска сальпингоофорэктомии (45–50 лет)/ Reducing the risk of salpingo-oophorectomy (45–50 years)
<i>CHEK2</i>	–	Потенциальное увеличение числа цистаденом яичников, пограничных опухолей яичников и инвазивного рака низкой степени злокачественности, но не рака яичников высокой степени злокачественности/ Potential increase in ovarian cystadenomas, borderline ovarian tumours and invasive low-grade malignant ovarian cancer, but not high-grade malignant ovarian cancer	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>BARD1</i>	–	Потенциальное повышение риска развития РЯ/ Potential increased risk of OC	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>ATM</i>	–	Повышен на 6–33 %/ Increased by 6–33 %	Снижение риска сальпингоофорэктомии: доказательств недостаточно; лечение на основании семейного анамнеза/ Reducing the risk of salpingo-oophorectomy: evidence is insufficient; treatment based on family history
<i>ATR</i>	–	Предрасположенность к РЯ не доказана/ Predisposition to OC has not been proven	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>EMSY</i>	–	Предрасположенность к РЯ не доказана/ Predisposition to OC has not been proven	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>BRIP1</i>	–	Повышен на 4–13 %/ Increased by 4–13 %	Снижение риска сальпингоофорэктомии (45–50 лет)/ Reducing the risk of salpingo-oophorectomy (45–50 years)

Окончание таблицы 2/End of Table 2

<i>PALB2</i>	—	Потенциальное повышение риска развития РЯ/ Potential increased risk of OC	Снижение риска сальпингоофорэк- томии: доказательств недостаточно; лечение на основании семейного анамнеза/ Reducing the risk of salpingo- oophorectomy: evidence insufficient; treatment based on family history
<i>Mre11/RAD50</i>	—	Потенциальное повышение риска развития РЯ/ Potential increased risk of OC	Конкретных рекомендаций нет/ No specific recommendations
<i>NBS1</i>	—	Повышен, но конкретный диапазон неизвестен/ Elevated, but the specific range is unknown	Снижение риска сальпингоофорэк- томии: доказательств недостаточно; лечение на основании семейного анамнеза/ Reducing the risk of salpingo- oophorectomy: evidence insufficient; treatment based on family history

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

гомологичной рекомбинации, также могут пред-
располагать к раку яичников. Они кодируют белки,
участвующие в клеточной пролиферации, апоптозе
и геномной стабильности. Например, ген *TP53*
кодирует транскрипционный белок-супрессор
опухоли (p53), участвующий в регуляции клеточ-
ного роста и апоптозе. Ген онкосупрессора *STK11*,
расположенный на хромосоме 19p13.3, кодирует
серин-треониновую протеинкиназу 11, которая
участвует в апоптозе и связывании мембран, а
также регулирует центральный элемент mTOR,
участвующий в контроле клеточного роста и про-
лиферации [29].

Таким образом, пациентки с наследственной
формой РЯ имеют генетическую предрасположен-
ность с высокой пенетрантностью, вызванную му-
тациями не только в генах *BRCA1/2*, но и в других
генах, участвующих в системах репарации ДНК,
клеточной пролиферации, апоптозе и геномной
стабильности. Американское общество клиниче-
ских онкологов рекомендует тестирование герми-
нальных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51D*,
BRIP1, *MLH1*, *MSH2*, *RAD51C*, *MSH6*, *PMS2* и
PALB2 для всех пациенток с эпителиальным РЯ
[29]. Известно, что эти гены репарации ДНК по-
вышают риск развития рака и чувствительность
к платине через пути репарации, опосредованной
гомологичной рекомбинацией. Знания о клиниче-
ской значимости мутаций в генах, вовлеченных в
процессы гомологичной рекомбинации, позволяют
персонализировать лечение РЯ [30].

Новые подходы к диагностике рака яичников

Согласно практическим рекомендациям
RUSSCO, диагноз РЯ устанавливается на осно-
вании гистологического исследования материала,
полученного во время операции или при биопсии

на дооперационном этапе. При невозможности
выполнения на первом этапе оперативного вме-
шательства или биопсии лечение начинается с
предоперационной химиотерапии, в этом случае
диагноз может быть установлен на основании
данных цитологического исследования, уровня
онкомаркера СА125 и клинической картины [31].

В настоящее время не существует точного
метода скрининга РЯ, рекомендуется регулярное
посещение гинеколога, выполнение УЗИ органов
малого таза. Помимо этого, для определения риска
развития РЯ рекомендуется анализ онкомаркеров
СА125, HE4, расчет индекса ROMA [32]. Однако
эти исследования не обладают высокой прогности-
ческой значимостью и специфичностью. Большой
интерес вызывает поиск эффективной стратегии
выявления РЯ на ранней стадии. Существует ряд
многообещающих новых биомаркеров и методов
визуализации.

Биомаркеры в диагностике РЯ

За последние 3 десятилетия более 100 био-
маркеров крови были протестированы в качестве
вероятных предикторов РЯ на ранней стадии как
индивидуально, так и в сочетании с маркером СА25
[33]. Белок HE4 (человеческий эпидидимальный
секреторный белок 4) имеет два домена сывороточ-
ного кислого белка (WAP) и 4-дисульфидных ядра
(WFDC2), который секретируется эпителиальными
клетками РЯ. Маркер повышается у 70 % больных
РЯ, но, в отличие от СА125, реже возрастает при
доброкачественных заболеваниях, можно диагно-
стировать рак, когда уровень СА125 в норме [8].
Выявлено, что одновременный скрининг маркеров
HE4 и СА125 показывает высокую чувствитель-
ность (76,4 %) при наличии опухолевого образова-
ния яичников (специфичность – 95 %) [34].

Повышение концентрации HE4 преимуще-
ственно обнаруживается при раке яичников, не-

мелкоклеточном раке легких и раке эндометрия. В связи с тем, что уровень HE4 может повыситься при доброкачественных опухолях, его нельзя использовать как единственный индикатор наличия или отсутствия онкопатологии. HE4 следует интерпретировать в комплексе с другими диагностическими тестами [35].

Существует алгоритм расчета риска злокачественной опухоли яичников (ROMA) на основе анализа антигена 125 (CA125), человеческого эпидидимального белка 4 (HE4) и менопаузального статуса для отнесения женщин с дополнительными образованиями к группе высокого или низкого риска обнаружения РЯ [36, 37].

Аутоантитела

Ограниченная способность белковых биомаркеров обнаруживать РЯ на ранней стадии может быть связана с небольшими размерами опухоли на ранних стадиях и/или их низкой экспрессией. Эту проблему могут решить аутоантитела, которые стимулируются на ранних стадиях заболевания [38]. У пациентов на всех стадиях уровень аутоантител к белку TP53 в сыворотке повышен на 20 %, а мутации в гене супрессора опухолей TP53 выявляются почти при всех серозных РЯ высокой степени злокачественности [39]. Примечательно, что уровень аутоантител к TP53 был повышен у 16 % пациентов, у которых рак не был обнаружен с помощью маркера CA125. Уровень аутоантител к TP53 повышался за 8 мес до обнаружения маркера CA125 и за 22 мес до постановки диагноза [34]. Выявлены дополнительные доказательства эффективности определения аутоантител к TP53, а также нескольких других кандидатных аутоантител, таких как анти-гомеобокс A7 (НОХА7) и анти-интерлейкин 8 (IL8), для раннего выявления РЯ [40, 41].

МикроРНК

МикроРНК циркулируют во многих жидкостях организма в виде стабильных единиц, связанных с белками (например, Argonaute 2) или упакованных в экзосомы, микровезикулы или апоптотические тельца [42]. МикроРНК представляют собой одноцепочечные короткие (~22 нуклеотида) некодирующие РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов, обычно приводящую к трансляционной репрессии. Поскольку уровень циркулирующих микроРНК изменяется в зависимости от патологического состояния, они считаются потенциальными биомаркерами РЯ. Например, четыре сывороточных микроРНК (miR-182, miR-200a, miR-200b, miR-200c) повышены в крови пациенток с серозным типом рака яичников. Комбинация miR-205 и let-7f показала высокую чувствительность (62,4 %) и специфичность (92,9 %), особенно у пациенток с I стадией заболевания. Панель из восьми микроРНК также выявила раннюю стадию рака яичников из доброкачественных опухолей с чувствительностью

86 % и специфичностью 83 % [43]. Комбинируя секвенирование малых РНК из 179 образцов сыворотки человека и анализ с помощью нейронной сети, создан алгоритм для диагностики РЯ с наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности – 95 %. Несмотря на то, что микроРНК имеет значительный потенциал в качестве биомаркера, необходимо провести проспективные комбинированные исследования.

Циркулирующая опухолевая ДНК

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) представляет собой фракцию внеклеточной ДНК, которая содержит опухолеспецифические соматические мутации, обнаруживаемые в кровотоке. Анализ цоДНК в сыворотке («жидкостная биопсия») представляет собой потенциальный неинвазивный метод обнаружения и мониторинга опухолей [44]. Такая диагностика особенно высокоинформативна при раковых заболеваниях, которые трудно поддаются биопсии. Первоначально было обнаружено, что опухолевая ДНК циркулирует в плазме крови больных раком более 40 лет, однако существуют различные гипотезы, и этот показатель варьирует в зависимости от лизиса клеток на границе опухоль-циркуляция до апоптоза опухолевых клеток. Изучаются изменения в ДНК или микроРНК, которые указывают на ранние изменения экспрессии в сторону злокачественности, либо реальные фрагменты циркулирующей опухолевой ДНК [45]. Потенциал «жидкостной биопсии» и цоДНК привлекает все больший интерес для скрининга, диагностики, лечения и мониторинга злокачественных новообразований [46]. В последнее десятилетие резко возросло число исследований, оценивающих диагностический потенциал цоДНК, чувствительность и специфичность которого варьирует от 0,70 до 0,90 в выявлении РЯ [47]. В одном из исследований у 80 % пациенток с РЯ обнаружена цоДНК. Однако они также были обнаружены у 8 (27 %) из 27 пациенток с доброкачественными образованиями [45].

Создана программа CancerSEEK, которая может обнаружить 8 белковых биомаркеров, включая CA125, и наличие мутаций в 1933 геномных позициях [48]. В одном из исследований, включающем 8 типов рака, CancerSEEK оказался наиболее точным при выявлении РЯ с чувствительностью 98 % и специфичностью >99 % среди 812 пациенток без известных видов онкопатологий. Однако большинство пациенток с РЯ имели III стадию заболевания, при которой маркер CA125, один из компонентов CancerSEEK, уже указывал на РЯ в 90 % случаев. Недостатками скрининга цоДНК являются обнаружение мутаций у пациентов, не болеющих раком, и малая информативность на ранних стадиях заболевания.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК – важный процесс регуляции экспрессии генов. В геноме клеток млекопитаю-

щих часть цитозинов в составе CpG-динуклеотидов содержат метильную группу в пятом положении кольца. Около 70 % CpG-динуклеотидов в геноме соматических клеток человека являются метилированными. Неметилированные CpG-динуклеотиды сгруппированы в специфических GC-богатых последовательностях длиной не менее 200 п.н., названных CpG-островками из-за высокого, по сравнению с остальным геном, содержания в них CpG-динуклеотидов. Регуляторные области (промоторы и первые экзоны) приблизительно 60 % генов располагаются в CpG-островках [49]. Известно, что гиперметилирование промотора ДНК генов-супрессоров опухолей происходит при большинстве видов рака, что приводит к их инактивации. Метилирование обычно происходит на ранней стадии канцерогенеза и, следовательно, является потенциальным ранним маркером опухоли [50].

Использование метилирования ДНК в качестве биомаркеров нового поколения имеет ряд преимуществ. Во-первых, метилирование ДНК – биологически и химически устойчивая модификация, сохраняющаяся в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови и других биологических жидкостях организма [51]. Во-вторых, для детекции aberrантного гиперметилирования достаточно проанализировать небольшие CpG-содержащие участки ДНК или определенный CpG-динуклеотид, а не прочитывать последовательность всего гена в поисках мутаций. В-третьих, исследование метилирования генов, вовлеченных в процесс инициации развития опухоли, в качестве маркеров может решить проблему ранней диагностики опухолевого процесса. Aberrантное метилирование ДНК наблюдается уже на ранних стадиях РЯ и может быть обнаружено в свободно циркулирующей ДНК крови и, следовательно, использовано для разработки неинвазивного диагностического теста для РЯ [47]. Выявление специфических эпигенетических изменений при РЯ может быть использовано также для молекулярной классификации данного заболевания. Однако вопрос выбора маркеров метилирования для РЯ стоит остро. В литературе описано огромное количество генов, aberrантно метилированных при РЯ, но большинство из них упоминаются только в единичных публикациях [52]. Кроме того, множество исследований демонстрируют результаты на малой выборке пациентов, а в качестве метода исследования используется низкочувствительная метилспецифичная ПЦР (MSP, Methylation-specific PCR). Наиболее изученными и хорошо описанными являются гены *RASSF1*, *BRCA1*, *MGMT*, *OPCML* и гены группы *HOX*. Например, из 59 пациентов с гиперметилированным геном *RASSF1* в опухолевой ткани только у 15 (25,4 %) человек удалось обнаружить метилированный ген в плазме [53]. При использовании метода MSP метилирование гена *RASSF1* выявлено у 54 из 106 (51 %) больных

серозным РЯ без уточнения подтипа опухоли. При этом у 20 (100 %) пациенток с гиперметилированным *RASSF1* в опухолевой ткани метилированный ген определялся в свободно циркулирующей ДНК крови, взятой до операции. Также в работе был проведен сравнительный анализ метилирования *RASSF1* в ткани и сыворотке больных с серозным РЯ III–IV стадии, у которых (n=9) обнаружено гиперметилирование гена *RASSF1* в опухолевой ткани и сыворотке крови. У 4 из 5 пациенток с ремиссией после завершения терапии наблюдалось снижение уровня метилирования *RASSF1* в сыворотке. У 3 из 4 пациенток с персистирующей или рецидивирующей формой заболевания уровень метилирования гена *RASSF1*, наоборот, возрастал [54].

Методом MethyLight ПЦР показано, что ген *HOXA10* был метилирован в 33 из 41 (80 %) случая серозного РЯ, а *HOXA11* – в 26 из 41 (78 %) случая. На выборке из 92 пациенток с различным гистотипом РЯ, 72 из которых получали терапию препаратами платины, показана прогностическая значимость метилирования гена *HOXA11*. Метилирование гена *HOXA11* в опухоли связано с плохим исходом заболевания [OR 3,4 (95 % ДИ 1,2–9,9; p=0,03)] [55].

Микроокружение опухоли

Постоянные взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением играют решающую роль в инициации опухоли, ее прогрессировании, метастазировании и ответе на терапию. Микроокружение опухоли как терапевтическая мишень при раке вызывает большой исследовательский и клинический интерес [56]. Сложность злокачественных новообразований возникает из-за особенностей микроокружения, на которое влияют изменения генетических факторов. Степень сложности варьируется в зависимости от изменений эпигенетических факторов. Микроокружение различается при разных типах РЯ, при этом изменения экспрессии генов приводят к появлению разных опухолевых маркеров.

Существуют многочисленные исследования, направленные на изучение микроокружения опухоли, так как понимание клеточного состава микроокружения опухоли и взаимодействия клеток необходимо для разработки успешной иммунотерапии рака. Секвенирование единичных клеток (Single-Cell RNA-Sequencing, scRNA-seq) дает возможность охарактеризовать гетерогенность опухолевой ткани у больных РЯ и открывает возможности для определения ключевых молекулярных свойств, влияющих на клинические исходы, включая прогноз и ответ на лечение [57]. Недавно в результате исследования scRNA-seq серозной карциномы высокой степени злокачественности были выявлены генетические особенности подгрупп иммунных клеток в микроокружении опухоли и определены кластеры NR1H2+ IRF8+

и CD274+ макрофагов, которые, как предполагается, обладают противоопухолевым ответом [58]. Другое исследование scRNA-seq показало, что ингибирование JAK/STAT-пути обладает потенциальной противоопухолевой активностью [59]. Гетерогенность опухолевых клеток и различных типов иммунных клеток в опухолевом микроокружении играет первостепенную роль в формировании поведения опухоли [60, 61]. Поэтому изучение сложного взаимодействия опухолевых клеток и фенотипа иммунных клеток в опухолях яичников будет полезно для поиска критических факторов канцерогенеза яичников, метастазирования и целенаправленного лечения.

Помимо этого, в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней для разработки онкоспецифической иммунотерапии или более эффективных комбинаций традиционной терапии и новых иммуномодулирующих подходов активно изучаются ассоциированные с опухолью макрофаги (ТАМ). ТАМ представляют собой высокогетерогенные клетки, происходящие из резидентных тканеспецифических макрофагов и вновь рекрутированных моноцитов. Вариативность ТАМ во многом зависит от типа и стадии рака, а также внутриопухолевой гетерогенности. Большинство ТАМ запрограммированы микроокружением опухоли на поддержку роста первичной опухоли и метастатического распространения, однако могут и ограничивать рост опухоли и метастазирование [62].

При РЯ можно выделить 2 основных направления поляризации ТАМ – классически активированный М1 (основной маркер – CD86) и альтернативно активированный М2 (основной маркер – CD204) фенотипы. М1-подобные макрофаги проявляют противоопухолевую активность, способствуя активации адаптивного иммунного ответа и воспаления, тогда как М2-подобные макрофаги, напротив, подавляют иммунную функцию в микроокружении опухоли, индуцируют ангиогенез, поддерживают рост опухоли и метастазирование [63].

Проводятся многочисленные исследования, в которых проанализирована корреляция ТАМ с клинико-патологическими параметрами (стадия TNM, гистотипы, метастазирование в лимфатические узлы, гематогенное метастазирование) и показателями выживаемости. У 332 пациенток с серозной карциномой яичников из британской когорты стромальная экспрессия CD68 положительно связана с показателями выживаемости [64]. В другом исследовании выявлено, что количество макрофагов CD68+, а также количество макрофагов, положительных по маркерам М2 (CD163 и CD204) в пограничных и злокачественных опухолях, было значительно выше как в серозных, так и в муцинозных опухолях яичников, чем в доброкачественных опухолях [65].

Особый интерес уделяется ТАМ в асците при метастазировании РЯ. В этом случае ТАМ имеют

клиническое значение не только за счет инфильтрации опухолевой массы, но и за счет тесного взаимодействия с раковыми клетками в асците, который содержит большое количество компонентов уникального перитонеального микроокружения, включая опухолевые сфероиды и иммунные клетки, такие как ТАМ и Т-клетки [66, 67]. При анализе клеточных компонентов в сфероидах, выделенных из асцитической жидкости у 128 пациенток с РЯ, обнаружено, что ТАМ поддерживают трансцеломические метастазы опухолевыми сфероидами, и более высокое количество CD68+ макрофагов было обнаружено при низкодифференцированном РЯ по сравнению с более дифференцированными РЯ, а их количество коррелировало с лимфоваскулярной инвазией и объемом асцита. Высокое количество макрофагов CD68+ в этих сфероидах было достоверно связано с более низкой 5-летней общей выживаемостью [68].

Таким образом, несмотря на обширные исследования, нет единого маркера для диагностики РЯ, особенно на ранней стадии. Однако маркер СА125 по-прежнему имеет доказанную чувствительность и специфичность, но необходимы дополнительные маркеры для того, чтобы избежать ошибок при диагностике, а специфичность тестов должна достигать более 99,6 %. Комбинированная диагностика с использованием маркеров HE4 и СА125 дает результат на 16 % выше, чем только один из этих маркеров. С помощью аутоантител TP53 удастся обнаружить в среднем на 18 % больных больше, чем использование только СА125, что может быть рекомендовано в качестве дополнения к стандартному скринингу. «Жидкостная биопсия» также является перспективным направлением, и наблюдается прогресс в обнаружении циркулирующей опухолевой ДНК. Другие тесты, основанные на анализах метилирования ДНК, микроРНК или цитологическом анализе, также являются перспективными инструментами для диагностики РЯ. Помимо этого, понимание микроокружения опухоли, изучение влияния опухоль-ассоциированных макрофагов на прогрессирование заболевания, а также использование асцитической жидкости в качестве малоинвазивного диагностического биоматериала являются перспективными и многообещающими методами диагностики РЯ.

Современные подходы к лечению рака яичников

Стратегии лечения различных типов РЯ зависят от стадии опухоли и гистотипа. Ранняя диагностика позволяет выбрать перспективные и эффективные варианты лечения. В ряде случаев современные стратегии позволяют говорить о целесообразности включения в схемы лечения таргетных, иммунотерапевтических и гормональных препаратов [69]. Понимание молекулярных характеристик и типов РЯ привело к разработке новых подходов

лечения. Создаются новые агенты, направленные на различные пути роста опухоли.

Стадия рака является одним наиболее важных параметров, используемых для прогноза результатов лечения. По данным FIGO, заболевание чаще выявляется на IIБ–IV стадиях [55]. При распространенных стадиях (IIБ–IV FIGO) эпителиального РЯ целесообразным считается проведение циторедуктивной операции, далее – курсов адъювантной химиотерапии [70]. Чаще всего используются платиносодержащие препараты (цисплатин и карбоплатин) и препараты семейства таксанов (паклитаксел и доцетаксел). Карбоплатин является более предпочтительным вариантом, чем цисплатин, вследствие меньшей токсичности при эквивалентной частоте ответов и показателях выживаемости [71]. Чувствительность химиотерапии имеет важное значение для лечения РЯ. Гемцитабин, доксорубин и бевацизумаб используются при лечении цисплатин- и карбоплатин-резистентного РЯ [72]. Клетки РЯ с течением времени претерпевают изменения на молекулярном уровне, что может привести к развитию резистентности к проводимой химиотерапии, поэтому для лечения РЯ требуется разработка новых терапевтических стратегий.

Ингибиторы PARP и антиангиогенные механизмы лечения РЯ

Большинство клинических исследований РЯ сосредоточены на ингибиторах PARP или антиангиогенных препаратах. Ингибиторы PARP – группа таргетных противоопухолевых препаратов, которые блокируют ферменты поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerase, сокращенно PARP). Эти многофункциональные ферменты играют важную роль в восстановлении повреждений ДНК и стабильности генома. Ингибиторы PARP подавляют пути репарации ДНК и вызывают апоптоз раковых клеток, особенно в клетках с дефицитом гомологичной рекомбинации. Ингибиторы PARP (PARPi) привлекают все большее внимание благодаря своей высокой эффективности и низкой токсичности при лечении РЯ с дефицитом гомологичной рекомбинации (т.е. с мутациями в генах *BRCA1/2*). На данный момент FDA в США одобрило 3 ингибитора PARP для лечения РЯ: олапариб, рукапариб и нирапариб [9]. Проведены многочисленные исследования и получены весьма многообещающие результаты. Например, ингибитор PARP олапариб (он же Линпарза, разработанный AstraZeneca Pharmaceuticals) одобрен для поддержания РЯ на основании нескольких успешных клинических исследований. SOLO-2 (ClinicalTrials.gov № NCT01874353) – клиническое исследование III фазы с использованием олапариба в качестве поддерживающей терапии у платиночувствительных больных с рецидивом РЯ [11]. Исследование было двойным слепым, рандомизированным и плацебо-контролируемым,

295 пациенток с мутацией в генах *BRCA1/2* рандомизированы на получение олапариба (n=196) или плацебо (n=99) в соотношении 2:1. Пациентки с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* продемонстрировали значительное улучшение безрецидивной выживаемости при лечении олапарибом по сравнению с получавшими плацебо [11]. Другие клинические исследования также доказывают, что эффективность олапариба у пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* очевидна [73–75].

Антиангиогенная терапия прочно вошла в стандарты лечения РЯ. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали ее эффективность на различных этапах терапии этого заболевания. Ангиогенез (процесс образования новых кровеносных сосудов) играет ключевую роль как в нормальной физиологии яичников, так и в прогрессировании РЯ [76]. К числу многочисленных факторов, регулирующих ангиогенез, относятся сосудистые эндотелиальные факторы роста VEGFs A-D и их рецепторы VEGFRs 1–3, которые в разной степени экспрессируются на эпителиальных клетках РЯ. Кроме того, усиление VEGF-сигналикации ассоциируется с развитием злокачественного асцита и прогрессированием опухоли [77]. Два ингибитора ангиогенеза – бевацизумаб и цедираниб, – обладающие различными механизмами действия, [78] продемонстрировали противоопухолевую активность при РЯ [79, 80]. Моноклональное антитело бевацизумаб нацелено на VEGF-A, низкомолекулярный ингибитор цедираниб – на множество факторов, включая VEGFRs 1–3 и c-Kit [81].

Если антиангиогенные препараты и ингибиторы PARP продемонстрировали активность в качестве монотерапии при рецидиве РЯ, то сочетание этих препаратов представляет особый интерес, поскольку они имеют ограниченные перекрывающиеся токсические эффекты. Сочетание антиангиогенной терапии с ингибированием PARP гипотетически может привести к усилению противоопухолевой активности. Имеются результаты исследований, где продемонстрирована такая эффективность [83]. Ингибируя ангиогенез, эти препараты вызывают гипоксию в микроокружении опухоли, снижая уровень *BRCA1/2* и *RAD51* – ключевых факторов, участвующих в процессах гомологичной рекомбинации [84, 85]. Кроме того, ингибирование VEGFR3 может снижать регуляцию генов *BRCA1/2* в клетках РЯ, что потенциально может приводить к остановке роста опухолевых клеток. Эта гипотеза основана на том, что опосредованное ингибированием VEGFR3 снижение регуляции *BRCA* приводит к восстановлению химиочувствительности в клетках, в которых *BRCA2* имеет дикий тип [83]. Если клетки с повышенным дефицитом системы репарации путем гомологичной рекомбинации могут быть более уязвимы к ингибированию PARP, то антиангиогенные препараты могут сочетаться с

ингибиторами PARP для получения синергетического противоопухолевого эффекта [82].

Иммунотерапия

Большинство методов иммунотерапии РЯ проходят клинические испытания. Иммунотерапия усиливает противоопухолевый иммунный ответ с помощью различных подходов, включая иммуностимулирующие цитокины, вакцины против опухолевых антигенов и моноклональные антитела, направленные на иммуносупрессивные лиганды, экспрессируемые опухолевыми клетками. Последний подход в основном направлен на ингибирование иммунных контрольных точек (ИКТ). К иммунным контрольным точкам относятся цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 и его лиганд (CTLA-4:B7/CD80) [86], рецептор запрограммированной гибели клеток 1 и его лиганд (PD-1:PD-L1) [87], которые служат для отличия патогенов от собственных клеток. Когда Т-лимфоцит сталкивается с периферической клеткой, он ищет эпитопы, соответствующие аффинности его Т-клеточного рецептора, и определяет, кто перед ним – патоген или собственная клетка. В присутствии иммунных контрольных точек, таких как PD-L1, Т-клетки определяют, что эпитоп указывает на собственную клетку. В отсутствие иммунных контрольных точек Т-клетка идентифицирует мишень как патогенную, и наступает реакция уничтожения [88]. Раковые клетки повышают регуляцию иммунных контрольных точек, тем самым снижая локальный иммунный ответ и позволяя уклоняться от него [89]. Связывая CTLA-4, PD-1 или PD-L1, ИКТ предотвращают взаимодействие иммунных контрольных точек между опухолью и Т-клеткой, восстанавливая тем самым Т-клеточную цитотоксичность [90].

Таким образом, несмотря на способность ИКТ вызывать стойкий ответ на лечение у некоторых пациентов, остается подгруппа больных, которые не отвечают на лечение, в том числе пациенты с опухолями, экспрессирующими PD-L1. Таким образом, показания к иммунотерапии все чаще определяются молекулярным профилированием, демонстрирующим иммуногенные фенотипы, и в этой области появляется все больше новой информации. К маркерам иммунофенотипа относятся мутационная нагрузка опухоли (TMB), PD-1 и PD-L1 [91, 92]. К другим маркерам относятся фенотипы с дефицитом гомологичной репарации и факторы, контролируемые микроокружением опухоли (TME), включая состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) [93–95]. В совокупности эти факторы формируют картину иммуногенности самой раковой клетки, возможности доступа к опухоли и способности иммунных клеток к выполнению функции уничтожения.

Современная терапия онкологических заболеваний направлена на то, чтобы ответ на лечение

коррелировал с клинико-лабораторными показателями. Для этого необходимо иметь возможность определения молекулярного профиля опухоли для назначения подходящей схемы лечения. Кроме того, нужно вводить новые прогностически значимые биомаркеры в клиническую практику, а также разрабатывать и внедрять терапевтические агенты при идентификации новых мишеней и звеньев патогенеза.

Заключение

Рак яичников является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований у женского населения всего мира. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении молекулярно-генетических основ заболевания, разрабатываются эффективные подходы к таргетной терапии, однако для повышения эффективности лечения необходима ранняя диагностика заболевания. Существует ряд перспективных стратегий диагностики, ориентированных на новые биомаркеры и методы визуализации. Дополнительное обнаружение белка HE4 к стандартному CA125 позволило выявить на 16 % больше ранних случаев РЯ. Аутоантитела к TP53 позволили выявить 16 % пациенток с РЯ, у которых CA125 не определялся, что указывает на возможность их использования для дополнительного скрининга. Возможность проведения «жидкостной биопсии» становится все более актуальной, поскольку совершенствуются методики обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК. Другие методы диагностики пациентов с РЯ, основанные на анализе метилирования ДНК и исследовании микроРНК, также демонстрируют потенциал обнаружения патологии на раннем этапе. Большой интерес представляет изучение микроокружения и роли TAM в прогрессировании РЯ. Систематический анализ биомаркеров TAM показал, что CD68 и в некоторых случаях CD163 являются лучшими маркерами для количественного определения TAM в опухолевой ткани яичников.

Ожидается, что таргетная терапия станет более эффективной и менее токсичной стратегией лечения РЯ. Ингибиторы PARP (поли-АДФ-рибоза полимеразы) и анти-VEGF моноклональные антитела – два типа одобренных и наиболее эффективных таргетных препаратов для лечения РЯ. Другие потенциальные терапевтические мишени включают иммунные контрольные точки. Изучение TAM-опосредованной резистентности опухоли к терапии приобретает особую актуальность в эпоху развития иммуномодулирующих подходов, направленных на усиление Т-клеточного иммунитета, ингибирование рекрутирования макрофагов в опухоль, модификацию поляризации TAM и усиление фагоцитоза раковые клетки с помощью TAM.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World ovarian cancer coalition [Internet]. Ovarian cancer [cited 2023 Feb 01]. URL: <https://worldovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/key-stats>.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 134.
3. Vaughan S., Coward J.J., Bast R.C., Berchuck A., Berek J.S., Brenton J.D., Coukos G., Crum C.C., Drapkin R., Etemadmoghadam D., Friedlander M., Gabra H., Kaye S.B., Lord C.J., Lengyel E., Levine D.A., McNeish I.A., Menon U., Mills G.B., Nephew K.P., Oza A.M., Sood A.K., Stronach E.A., Walczak H., Bowtell D.D., Balkwill F.R. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(10): 719–25. doi: 10.1038/nrc3144.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М., 239 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
5. Blagden S.P. Harnessing Pandemonium: The Clinical Implications of Tumor Heterogeneity in Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2015; 5: 149. doi: 10.3389/fonc.2015.00149.
6. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th ed.; Vol. 4. IARC: Lyon, France, 2020.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353): 609–15. doi: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature.* 2012; 490(7419): 298.
8. Ahmed A.A., Etemadmoghadam D., Temple J., Lynch A.G., Riad M., Sharma R., Stewart C., Fereday S., Caldas C., Defazio A., Bowtell D., Brenton J.D. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010; 221(1): 49–56. doi: 10.1002/path.2696.
9. Hollis R.L., Thomson J.P., Stanley B., Churchman M., Meynert A.M., Rye T., Bartos C., Iida Y., Croy I., Mackean M., Nussey F., Okamoto A., Semple C.A., Gourley C., Herrington C.S. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun.* 2020. 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18819-5>.
10. Yamamoto S., Tsuda H., Takano M., Iwaya K., Tamai S., Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol.* 2011; 225(2): 189–94. doi: 10.1002/path.2940.
11. De Leo A., Santini D., Ceccarelli C., Santandrea G., Palicelli A., Acquaviva G., Chiarucci F., Rosini F., Ravagnini G., Pession A., Turchetti D., Zamagni C., Perrone A.M., De Iaco P., Tallini G., de Biase D. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(4): 697. doi: 10.3390/diagnostics11040697.
12. Soslow R.A., Han G., Park K.J., Garg K., Olvera N., Spriggs D.R., Kauff N.D., Levine D.A. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25(4): 625–36. doi: 10.1038/modpathol.2011.183.
13. Matias-Guiu X., Stewart C.J.R. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology.* 2018; 50(2): 190–204. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.006.
14. Iida Y., Okamoto A., Hollis R.L., Gourley C., Herrington C.S. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(4): 605–16. doi: 10.1136/ijgc-2020-001656.
15. Sasamori H., Nakayama K., Razia S., Yamashita H., Ishibashi T., Ishikawa M., Sato S., Nakayama S., Otsuki Y., Fujiwaki R., Ishikawa N., Kyo S. Mutation Profiles of Ovarian Seromucinous Borderline Tumors in Japanese Patients. *Curr Oncol.* 2022; 29(5): 3658–67. doi: 10.3390/curroncol29050294.
16. Cheasley D., Wakefield M.J., Ryland G.L., Allan P.E., Alsop K., Amarasinghe K.C., Ananda S., Anglesio M.S., Au-Yeung G., Böhm M., Bowtell D.D.L., Brand A., Chenevix-Trench G., Christie M., Chiew Y.E., Churchman M., DeFazio A., Demeo R., Dudley R., Fairweather N., Fedele C.G., Fereday S., Fox S.B., Gilks C.B., Gorrington K.L. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun.* 2019; 10(1).
17. Samuel D., Diaz-Barbe A., Pinto A., Schlumbrecht M., George S. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells.* 2022; 11(3): 539. doi: 10.3390/cells11030539.
18. Jiang X., Li X., Li W., Bai H., Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(4): 2303–13. doi: 10.1111/jcmm.14133.
19. Altman A.D., Nelson G.S., Ghatage P., McIntyre J.B., Capper D., Chu P., Naton J.G., Karnezis A.N., Han G., Kaloger S.E., Köbel M. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Mod Pathol.* 2013; 26(9): 1255–63. doi: 10.1038/modpathol.2013.55.
20. Santandrea G., Piana S., Valli R., Zanelli M., Gasparini E., De Leo A., Mandato V.D., Palicelli A. Immunohistochemical Biomarkers as a Surrogate of Molecular Analysis in Ovarian Carcinomas: A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(2): 199. doi: 10.3390/diagnostics11020199.
21. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5(11): 1137–54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
22. Mekonnen N., Yang H., Shin Y.K. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian, Breast, Colorectal, Pancreatic, Non-Small Cell Lung and Prostate Cancers, and the Mechanisms of Resistance to PARP Inhibitors. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.880643.
23. Talens F., Jalving M., Gietema J.A., Van Vugt M.A. Therapeutic targeting and patient selection for cancers with homologous recombination defects. *Expert Opin Drug Discov.* 2017; 12(6): 565–81. doi: 10.1080/17460441.2017.1322061.
24. Konstantinopoulos P.A., Lacchetti C., Annunziata C.M. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(8): 835–8. doi: 10.1200/JOP.19.00773.
25. Zamarin D. Novel therapeutics: response and resistance in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(s2): 16–21. doi: 10.1136/ijgc-2019-000456.
26. Wang H., Liu P., Xu H., Dai H. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *Am J Transl Res.* 2021; 13(12): 14141–8.
27. Yang W.L., Gentry-Maharaj A., Simmons A., Ryan A., Fourkala E.O., Lu Z., Bagherly K.A., Zhao Y., Lu K.H., Bowtell D., Jacobs I., Skates S.J., He W.W., Menon U., Bast R.C.; AOCs Study Group. Elevation of TP53 Autoantibody Before CA125 in Preclinical Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(19): 5912–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0284.
28. Dochez V., Caillon H., Vaucel E., Dimet J., Winer N., Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019; 12(1). doi: 10.1186/s13048-019-0503-7.
29. Yang W.L., Lu Z., Bast R.C. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17(6): 577–91. doi: 10.1080/14737159.2017.1326820.
30. Terry K.L., Schock H., Fortner R.T., Hüsing A., Fichorova R.N., Yamamoto H.S., Vitis A.F., Johnson T., Overvad K., Tjønneland A., Boutron-Ruault M.C., Mesrine S., Severi G., Dossus L., Rinaldi S., Boeing H., Benetou V., Lagiou P., Trichopoulou A., Krogh V., Kuhn E., Panico S., Bueno-de-Mesquita H.B., Onland-Moret N.C., Peeters P.H., Gram I.T., Weiderpass E., Duell E.J., Sanchez M.J., Ardanaz E., Etxezarreta N., Navarro C., Idahl A., Lundin E., Jirstrom K., Manjer J., Wareham N.J., Khaw K.T., Byrne K.S., Travis R.C., Gunter M.J., Merritt M.A., Riboli E., Cramer D.W., Kaaks R. A Prospective Evaluation of Early Detection Biomarkers for Ovarian Cancer in the European EPIC Cohort. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(18): 4664–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0316.
31. Kim B., Park Y., Kim B., Ahn H.J., Lee K.A., Chung J.E., Han S.W. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(1). doi: 10.1002/jcla.22624.
32. Zhang R., Siu M.K.Y., Ngan H.Y.S., Chan K.K.L. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 12041. doi: 10.3390/ijms231912041.
33. Macdonald I.K., Parsy-Kowalska C.B., Chapman C.J. Autoantibodies: Opportunities for Early Cancer Detection. *Trends Cancer.* 2017; 3(3): 198–213. doi: 10.1016/j.trecan.2017.02.003.
34. Fortner R.T., Damms-Machado A., Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(2): 465–80. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.138.
35. Lokshin A.E., Winans M., Landsittel D., Marrangoni A.M., Velikokhatnaya L., Modugno F., Nolen B.M., Gorelik E. Circulating IL-8 and anti-IL-8 autoantibody in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 102(2): 244–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.12.011.
36. Nakamura K., Sawada K., Yoshimura A., Kinose Y., Nakatsuka E., Kimura T. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2016; 15(1): 48. doi: 10.1186/s12943-016-0536-0.
37. Yokoi A., Yoshioka Y., Hirakawa A., Yamamoto Y., Ishikawa M., Ikeda S.I., Kato T., Niimi K., Kajiyama H., Kikkawa F., Ochiya T. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(52): 89811–23. doi: 10.18632/oncotarget.20688.
38. Cheng X., Zhang L., Chen Y., Qing C. Circulating cell-free DNA and circulating tumor cells, the “liquid biopsies” in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2017; 10(1): 75. doi: 10.1186/s13048-017-0369-5.
39. Elias K.M., Guo J., Bast R.C. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32(6): 903–14. doi: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.

40. Arneith B. Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 527. doi: 10.1186/s12885-018-4433-3.
41. Yang Z., Wang W., Zhao L., Wang X., Gimble R.C., Xu L., Wang Y., Rich J.N., Zhou S. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived microRNAs. *Sci Adv*. 2021; 7(9). doi: 10.1126/sciadv.abb0737.
42. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobryn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018; 359(6378): 926–30. doi: 10.1126/science.aar3247.
43. Bartlett T.E., Chindera K., McDermott J., Breeze C.E., Cooke W.R., Jones A., Reisel D., Karegodar S.T., Arora R., Beck S., Menon U., Dubeau L., Widschwendter M. Epigenetic reprogramming of fallopian tube fimbriae in BRCA mutation carriers defines early ovarian cancer evolution. *Nat Commun*. 2016; 7: 11620. doi: 10.1038/ncomms11620.
44. Natanzon Y., Goode E.L., Cunningham J.M. Epigenetics in ovarian cancer. *Semin Cancer Biol*. 2018; 51: 160–9. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.003.
45. Talens R.P., Boomsma D.I., Tobi E.W., Kremer D., Jukema J.W., Willemsen G., Putter H., Slagboom P.E., Heijmans B.T. Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *FASEB J*. 2010; 24(9): 3135–44. doi: 10.1096/fj.09-150490.
46. Абрамов П.М., Винокурова С.В., Елкин Д.С. Маркеры метилирования ДНК для диагностики серозного рака яичников. *Онкогинекология*. 2019; 4(32): 4–16. [Abramov P.M., Vinokurova S.V., Elkin D.S. DNA Methylation Markers For Diagnosis Of Serous Ovarian Cancer. *Oncogynecology*. 2019; 4(32): 4–16. (in Russian)].
47. Loginov V.I., Pronina I.V., Filippova E.A., Burdennyy A.M., Lukina S.S., Kazubskaya T.P., Uroshlev L.A., Fridman M.V., Brovkina O.I., Apanovich N.V., Karpukhin A.V., Stilidi I.S., Kushlinskiy N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. Aberrant Methylation of 20 miRNA Genes Specifically Involved in Various Steps of Ovarian Carcinoma Spread: From Primary Tumors to Peritoneal Macroscopic Metastases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1300. doi: 10.3390/ijms23031300.
48. Bondurant A.E., Huang Z., Whitaker R.S., Simel L.R., Berchuck A., Murphy S.K. Quantitative detection of RASSF1A DNA promoter methylation in tumors and serum of patients with serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 123(3): 581–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.029.
49. Fiegl H., Windbichler G., Mueller-Holzner E., Goebel G., Lechner M., Jacobs I.J., Widschwendter M. HOXA11 DNA methylation—a novel prognostic biomarker in ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008; 123(3): 725–9. doi: 10.1002/ijc.23563.
50. Xiao Y., Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther*. 2021; 221. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
51. Zheng G.X., Terry J.M., Belgrader P., Ryvkin P., Bent Z.W., Wilson R., Zivaldo S.B., Wheeler T.D., McDermott G.P., Zhu J., Gregory M.T., Shuga J., Montesclaros L., Underwood J.G., Masquelier D.A., Nishimura S.Y., Schnall-Levin M., Wyatt P.W., Hindson C.M., Bharadwaj R., Wong A., Ness K.D., Beppu L.W., Deeg H.J., McFarland C., Loeb K.R., Valente W.J., Ericson N.G., Stevens E.A., Radich J.P., Mikkelsen T.S., Hindson B.J., Bielas J.H. Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells. *Nat Commun*. 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms14049.
52. Olalekan S., Xie B., Back R., Eckart H., Basu A. Characterizing the tumor microenvironment of metastatic ovarian cancer by single-cell transcriptomics. *Cell Rep*. 2021; 35(8). doi: 10.1016/j.celrep.2021.109165.
53. Izar B., Tirosh I., Stover E.H., Wakiro I., Cuoco M.S., Alter I., Rodman C., Leeson R., Su M.J., Shah P., Iwanicki M., Walker S.R., Kanodia A., Melms J.C., Mei S., Lin J.R., Porter C.B.M., Slyper M., Waldman J., Jerby-Aron L., Ashenberg O., Brinker T.J., Mills C., Rogava M., Vigneau S., Sorger P.K., Garraway L.A., Konstantinopoulos P.A., Liu J.F., Matulis U., Johnson B.E., Rozenblatt-Rosen O., Rotem A., Regev A. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Med*. 2020; 26(8): 1271–9. doi: 10.1038/s41591-020-0926-0.
54. Sun Y., Wu L., Zhong Y., Zhou K., Hou Y., Wang Z., Zhang Z., Xie J., Wang C., Chen D., Huang Y., Wei X., Shi Y., Zhao Z., Li Y., Guo Z., Yu Q., Xu L., Volpe G., Qiu S., Zhou J., Ward C., Sun H., Yin Y., Xu X., Wang X., Esteban M.A., Yang H., Wang J., Dean M., Zhang Y., Liu S., Yang X., Fan J. Single-cell landscape of the ecosystem in early-relapse hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2021; 184(2): 404–21. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.041.
55. Zhou Y., Yang D., Yang Q., Lv X., Huang W., Zhou Z., Wang Y., Zhang Z., Yuan T., Ding X., Tang L., Zhang J., Yin J., Huang Y., Yu W., Wang Y., Zhou C., Su Y., He A., Sun Y., Shen Z., Qian B., Meng Y., Fei J., Yao Y., Pan X., Chen P., Hu H. Single-cell RNA landscape of intratumoral heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in advanced osteosarcoma. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 6322. doi: 10.1038/s41467-020-20059-6. Erratum in: *Nat Commun*. 2021; 12(1): 2567.
56. Larionova I., Tuguzbaeva G., Ponomaryova A., Stakheyeva M., Cherdynseva N., Pavlov V., Choinzonov E., Kzyshkowska J. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol*. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.566511.
57. Chávez-Galán L., Oller M.L., Vesin D., Garcia I. Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169(+) and TCR(+) Macrophages. *Front Immunol*. 2015; 6: 263. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
58. Montfort A., Barker-Clarke R.J., Piskorz A.M., Supernat A., Moore L., Al-Khalidi S., Böhm S., Pharoah P., McDermott J., Balkwill F.R., Brenton J.D. Combining measures of immune infiltration shows additive effect on survival prediction in high-grade serous ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2020; 122(12): 1803–10. doi: 10.1038/s41416-020-0822-x.
59. Kawamura K., Komohara Y., Takaishi K., Katabuchi H., Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. *Pathol Int*. 2009; 59(5): 300–5. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02369.x.
60. Baci D., Bosi A., Gallazzi M., Rizzi M., Noonan D.M., Poggi A., Bruno A., Mortara L. The Ovarian Cancer Tumor Immune Microenvironment (TIME) as Target for Therapy: A Focus on Innate Immunity Cells as Therapeutic Effectors. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9): 3125. doi: 10.3390/ijms21093125.
61. Steitz A.M., Steffes A., Finkernagel F., Unger A., Sommerfeld L., Jansen J.M., Wagner U., Graumann J., Müller R., Reinartz S. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFB1) and tenascin C. *Cell Death Dis*. 2020; 11(4): 249. doi: 10.1038/s41419-020-2438-8.
62. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest*. 2016; 126(11): 4157–73. doi: 10.1172/JCI87252.
63. Chandra A., Pius C., Nabeel M., Nair M., Vishwanatha J.K., Ahmad S., Basha R. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med*. 2019; 8(16): 7018–31. doi: 10.1002/cam4.2560.
64. Хохлова С.В. Новое в лечении high grade серозного рака яичников. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(38): 24–9. [Khokhlova S.V. New in High Grade Serous Ovarian Cancer Treatment. Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(38): 24–9. (in Russian)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29.
65. Höglberg T., Glimelius B., Nygren P.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol*. 2001; 40(2–3): 340–60. doi: 10.1080/02841860151116420.
66. Sehoul J., Camara O., Schmidt M., Mahner S., Seipelt G., Otremba B., Schmalfeldt B., Tesch H., Lorenz-Schlüter C., Oskay-Ozelik G.; North-Eastern German Society of Gynecological Oncology. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(3): 585–91. doi: 10.1007/s00280-008-0909-1.
67. Zheng F., Zhang Y., Chen S., Weng X., Rao Y., Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother*. 2020; 123. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109661.
68. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebisi V., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S., Bloomfield R., Pautier P.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1274–84. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 510.
69. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richards T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434(7035): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
70. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., Thornton A., Norquist B.M., Casadei S., Nord A.S., Agnew K.J., Pritchard C.C., Scroggins S., Garcia R.L., King M.C., Swisher E.M. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(3): 764–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
71. Hussein Y.R., Dacic J.A., Arnold A.G., Kauff N.D., Vargas-Alvarez H.A., Sala E., Levine D.A., Soslow R.A. Invasion Patterns of Metastatic Extra-

uterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(3): 404–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000556.

72. Pommier Y, O'Connor M.J., de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med.* 2016; 8(362). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9246. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2016; 8(368).

73. Paik J. Olaparib: A Review as First-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer. *Target Oncol.* 2021; 16(6): 847–56. doi: 10.1007/s11523-021-00842-1.

74. Monk B.J., Minion L.E., Coleman R.L. Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future. *Ann Oncol.* 2016; 27(s1): 33–9. doi: 10.1093/annonc/mdw093.

75. Sopo M., Anttila M., Hämäläinen K., Kivelä A., Ylä-Herttua S., Kosma V.M., Keski-Nisula L., Sallinen H. Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 584. doi: 10.1186/s12885-019-5757-3.

76. Orbegoso C., Marquina G., George A., Banerjee S. The role of Cediranib in ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(15): 1637–48. doi: 10.1080/14656566.2017.1383384.

77. Hirte H., Lheureux S., Fleming G.F., Sugimoto A., Morgan R., Biagi J., Wang L., McGill S., Ivy S.P., Oza A.M. A phase 2 study of cediranib in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: a trial of the Princess Margaret, Chicago and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(1): 55–61. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.009.

78. Ledermann J.A., Embleton-Thirsk A.C., Perren T.J., Jayson G.C., Rustin G.J.S., Kaye S.B., Hirte H., Oza A., Vaughan M., Friedlander M., González-Martín A., Deane E., Popoola B., Farrelly L., Swart A.M., Kaplan R.S., Parmar M.K.B.; ICON6 collaborators. Cediranib in addition to chemotherapy for women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): overall survival results of a phase III randomised trial. *ESMO Open.* 2021; 6(2). doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100043.

79. Brave S.R., Ratcliffe K., Wilson Z., James N.H., Ashton S., Wainwright A., Kendrew J., Dudley P., Broadbent N., Sproat G., Taylor S., Barnes C., Silva J.C., Farnsworth C.L., Hennequin L., Ogilvie D.J., Jürgensmeier J.M., Shibuya M., Wedge S.R., Barry S.T. Assessing the activity of cediranib, a VEGFR-2/3 tyrosine kinase inhibitor, against VEGFR-1 and members of the structurally related PDGFR family. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(5): 861–73. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0976.

80. McCann K.E. Novel poly-ADP-ribose polymerase inhibitor combination strategies in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018; 30(1): 7–16. doi: 10.1097/GCO.0000000000000428.

81. Lim J.J., Yang K., Taylor-Harding B., Wiedemeyer W.R., Buckanovich R.J. VEGFR3 inhibition chemosensitizes ovarian cancer stemlike cells through down-regulation of BRCA1 and BRCA2. *Neoplasia.* 2014; 16(4): 343–53. doi: 10.1016/j.neo.2014.04.003.

82. Bindra R.S., Crosby M.E., Glazer P.M. Regulation of DNA repair in hypoxic cancer cells. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26(2): 249–60. doi: 10.1007/s10555-007-9061-3.

83. Chan N., Pires I.M., Bencokova Z., Coackley C., Luoto K.R., Bhogal N., Lakshman M., Gottipati P., Oliver F.J., Hellday T., Hammond E.M., Bristow R.G. Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2010; 70(20): 8045–54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2352.

84. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., Baker J., Jeffery L.E., Kaur S., Briggs Z., Hou T.Z., Futter C.E., Anderson G., Walker L.S., Sansom D.M. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science.* 2011; 332(6029): 600–3. doi: 10.1126/science.1202947.

85. Daassi D., Mahoney K.M., Freeman G.J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(4): 209–15. doi: 10.1038/s41577-019-0264-y.

86. Salmaninejad A., Valilou S.F., Shabgah A.G., Aslani S., Alimardani M., Pasdar A., Sahebkar A. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 16824–37. doi: 10.1002/jcp.28358.

87. Yang C., Xia B.R., Zhang Z.C., Zhang Y.J., Lou G., Jin W.L. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant. *Front Immunol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.577869.

88. Gong J., Chehrizi-Raffae A., Reddi S., Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.

89. Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019; 25(3): 389–402. doi: 10.1038/s41591-019-0382-x.

90. Conway J.R., Kofman E., Mo S.S., Elmarakeby H., Van Allen E. Genomics of response to immune checkpoint therapies for cancer: implications for precision medicine. *Genome Med.* 2018; 10(1): 93. doi: 10.1186/s13073-018-0605-7.

91. Pellegrino B., Musolino A., Llop-Guevara A., Serra V., De Silva P., Hlavata Z., Sangiolo D., Willard-Gallo K., Solinas C. Homologous Recombination Repair Deficiency and the Immune Response in Breast Cancer: A Literature Review. *Transl Oncol.* 2020; 13(2): 410–22. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.010.

92. Paijens S.T., Vledder A., de Bruyn M., Nijman H.W. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18(4): 842–59. doi: 10.1038/s41423-020-00565-9.

93. Plesca I., Tunger A., Müller L., Wehner R., Lai X., Grimm M.O., Rutella S., Bachmann M., Schmitz M. Characteristics of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Prior to and During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Immunol.* 2020; 11: 364. doi: 10.3389/fimmu.2020.00364.

94. Andrikopoulou A., Zografos E., Apostolidou K., Kyriazoglou A., Papatheodoridi A.M., Kaparelou M., Koutsoukos K., Liontos M., Dimopoulos M.A., Zagouri F. Germline and somatic variants in ovarian carcinoma: A next-generation sequencing (NGS) analysis. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.1030786.

95. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндин С.А., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-1): 198–211. [Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandin S.A., Urmanceeva A.F., Khokhlova S.V. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant Tumors.* 2022; 12(3s2-1): 198–211. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211.

Поступила/Received 27.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 13.09.2023

Принята к публикации/Accepted 29.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кагирова Эвелина Марсельевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института урологии и клинической онкологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия). E-mail: evelina.kagirova@mail.ru. SPIN-код: 5864-7533. ORCID: 0000-0003-0882-7048.

Хусаинова Рита Игоревна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия); главный научный сотрудник, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4091-9326. Researcher ID (WOS): E-6061-2014. ORCID: 0000-0002-8643-850X.

Миннихметов Илдар Рамилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа, Россия); заведующий лабораторией геномной медицины, ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8643-7056. Researcher ID (WOS): AAT-8799-2021. ORCID: 0000-0002-7045-8215.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кагирова Эвелина Марсельевна: анализ литературы по теме статьи, написание и оформление статьи.

Хусаинова Рита Игоревна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миннихметов Илдар Рамилевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evelina M. Kagirowa, Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ufa, Russia). E-mail: evelina.kagirowa@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0882-7048.

Rita I. Khusainova, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): E-6061-2014. ORCID: 0000-0002-8643-850X.

Ildar R. Minniakhmetov, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): AAT-8799-2021. ORCID: 0000-0002-7045-8215.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evelina M. Kagirowa: analysis of literature on the topic of the article, writing and design of the article.

Rita I. Khusainova: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ildar R. Minniakhmetov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Для цитирования: *Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran*. Исследование новых биомаркеров, связанных с множественной миеломой. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 134–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-134-144

For citation: *Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran*. A study to identify novel biomarkers associated with multiple myeloma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 134–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-134-144

A STUDY TO IDENTIFY NOVEL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA

Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran

Human Cytogenetics and Genomics Laboratory, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, 603103, Tamilnadu, India

Abstract

Background. Multiple Myeloma (MM) is a plasma cell cancer that affects white blood cells. Plasma cells from the bone marrow grow abnormally, as a consequence of which patients have high amounts of monoclonal immunoglobulin in their blood and urine, poor renal function, and recurring infections due to this condition. Osteolytic bone lesions and immunodeficiency also impact multiple myeloma patients' longevity and quality of life. The disease accounts for 13 % of all hematological malignancies worldwide, making it the second most common blood cancer. **Material and Methods.** The studies investigating MM biomarkers from 2000 to 2021 are collected from various databases. "Multiple myeloma", "biomarkers", "genetic markers", "prognostic markers", "Epidemiology of multiple myeloma", and "risk factors for multiple myeloma" are the key phrases utilized to gather the articles. **Results.** The scientific and medical research progressed into MM, and the number of cases increased over time and continues to rise, prompting researchers and clinicians to discover new consequences of the disease and new markers for prognosis, diagnosis, detection, and treatment of cancer in the earliest stages. Prognostic and predictive signs for illness recurrence and response to medication may be detected adequately by innovative potential biomarkers, which are more accurate than current approaches. **Conclusion.** Treatment for multiple myeloma includes a variety of chemotherapeutic medicines, including immune modulators and proteasome inhibitors; however, most patients still experience recurrence after completing treatment. There have been numerous novel techniques for managing multiple myeloma, and this review summarises the most commonly used and the new ones that have appeared in the previously published articles.

Key words: multiple myeloma, biomarkers, therapeutic targets, prognosis.

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Iyshwarya Bhaskar Kalarani, Ramakrishnan Veerabathiran

Лаборатория цитогенетики и геномики человека, факультет смежных медицинских наук, больница и научно-исследовательский институт, Академия высшего образования и исследований, Четтинад, Келамбаккам, 603103, Тамилнаду, Индия

Аннотация

Актуальность. Множественная миелома (ММ) – злокачественная опухоль плазматических клеток, поражающая лейкоциты. У пациентов с ММ аномалии в плазматических клетках костного мозга приводят к повышению уровня моноклонального иммуноглобулина в крови и моче, с развитием почечной недостаточности и появлению рецидивирующих инфекций. Остеолитические поражения и иммунодефицит также оказывают негативное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов с множественной миеломой. На это заболевание приходится 13 % всех злокачественных гематологических опухолей в мире, что делает ММ вторым наиболее распространенным новообразованием кроветворной системы. **Материал и методы.** В различных базах данных проведен поиск опубликованных результатов исследований, посвященных биомаркерам ММ, за период с 2000 по 2021 г. При отборе статей исполь-

зовались следующие ключевые понятия: «множественная миелома», «биомаркеры», «генетические маркеры», «прогностические маркеры», «эпидемиология множественной миеломы», «факторы риска множественной миеломы». **Результаты.** Несмотря на значительные успехи, полученные в изучении и лечении ММ, число больных с этой патологией продолжает расти, побуждая исследователей к поиску новых маркеров для прогноза, диагностики и лечения заболевания, особенно на ранних стадиях. Прогностические и предиктивные факторы риска рецидива заболевания и ответа на терапию могут быть выявлены с помощью более эффективных инновационных методов определения потенциальных биомаркеров. **Заключение.** Несмотря на применение различных противоопухолевых препаратов, включая иммуномодуляторы и ингибиторы протеасом при лечении множественной миеломы, у большинства пациентов наблюдаются рецидивы заболевания. В обзоре проанализированы современные методы лечения множественной миеломы, как наиболее часто используемые, так и новые, представленные в недавно опубликованных статьях.

Ключевые слова: множественная миелома, биомаркеры, терапевтические мишени, прогноз.

Introduction

Plasma cell myeloma, another name for multiple Myeloma, is a malignancy that targets clonal plasma cells (PC). MM patients had plasma cells in their peripheral circulation [1]. A malignant cell is formed in the bone marrow (BM) when lymphocytes develop in lymph nodes. There is a considerable invasion of the skeletal system, including hypercalcemia, anemia, and osteolytic lesions caused by PC's abnormal proliferation BM malignancy is denoted by the term "myeloma", whereas the prefix "multiple" alludes to multiple organ involvement [2]. Approximately 13 % of all hematological malignancies are attributed to MM, the second most prevalent blood cancer. About 230,000 cases of MM were reported in the U.S. between 2011 and 2016 [3]. The survival rate for this condition is 30 months, which might increase significantly with Thalidomide therapy, BM transplantation, [4] osteolytic bone lesions, and immunodeficiency harm MM patient's life. Of patients with this condition has almost doubled to about 50 %, but the illness is still considered incurable. Age, gender, obesity, ionizing radiation exposure, and a family history of MGUS are all established risk factors. It has been reported that there may be a biological component to MM. Multiple myeloma is diagnosed using biomarkers used for decades [5].

Global Scenario and Risk Factors of Multiple Myeloma

According to the Global Cancer Observatory, over 160,000 persons were diagnosed with MM in 2018 – around 2.1 and 1.44 cases per 100,000 males and women, respectively, with age-adjusted incidences. Australians, Western Europe, and Americans are most likely to be affected by the disease. Around 32,000 new cases are discovered in the United States in 2020, accounting for 1.8 % of this region's total cancer diagnoses [6]. The current incidence rate of 7.0 per 100,000 people represents an increase of more than 143 % compared to the 1975 rate of 4.9 per 100,000 people [7]. When the population's age is considered, the global incidence and mortality rates are 2.1 and 1.39 per 100,000 people, respectively. The lowest rates

of occurrence were recorded in China (0.92 %), South Korea (0.54 %), Saudi Arabia (1 %), and India (1 %). New Zealand had a rate of 5.3 %, Australia had a rate of 5.0 %, the United Kingdom had a rate of 4.3 %, Israel had a rate of 4.2 %, and Norway had a rate of 4.2 % [8].

Multiple myeloma is a cancer that affects older people, with the typical age of diagnosis in the United States being 69. Over 60 % of diagnoses are made in people over 65, while less than 15 % are in those under 55 [9]. The typical age of death is 75, with that over 65 accounting for about 80 % of all deaths. It is expected that the accumulation of mutations leading to MM would take decades, making the disorder clinically evident only in the elderly [7]. Although MM family history clusters have been identified, the fundamental gene modifications remain unknown [10]. Globally, men are more likely to be affected than women. However, none of these risk variables has been established in MM. The increased incidence of obesity among males is ascribed in part to risky habits such as reading liquor labels, smoking, and excessive alcohol use [11]. The incidence of HIV in African Americans was 16.5 per 100,000 men and 12.0 for every 100,000 women [12], which was higher than in whites. Asian men were found to have a risk factor of 5.0, while Asian women were found to have a risk factor of 3.2. The mortality rate from MM was higher among African American men and women than among Caucasians, with 7.5 and 5.3 fatalities per 100,000 people, respectively [13].

Molecular Pathogenesis and Current Biomarkers of MM

Several genetic changes are linked to the development of MM, while the specific cause is unclear. PCs' intraclonal genetic heterogeneity aids the disease's progression. While specific oncogenes and mutations were linked to the development of MGUS, others were related to the progression of MGUS to MM or extramedullary MM. Moreover, it was revealed that chromosomal differences substantially impacted treatment effectiveness, drug resistance, and MM prognosis [14]. An estimated rate of 1–2 % with MGUS progress to MM every year, and this

transition is likely due to the presence of mutational diversity in MM cell populations. There is a theory that multiple myeloma cells begin life as single tumors and then divide into several lesions, resulting in multiple myelomas [15]. Between MGUS and MM, smoldering multiple Myeloma (SMM) is a clinical-stage when multiple myeloma develops. High serum or urine monoclonal protein levels and 10 % to 60 % clonal PCs from BM are myeloma hallmarks without additional myeloma-defining characteristics such as hypercalcemia, renal insufficiency, or anemia [16]. Because of clonal evolution and treatment resistance, plasma cell leukemia (PCL) may become an aggressive, bone-marrow-independent condition. Clonal expansion and treatment resistance may cause MM to progress to plasma cell leukemia, a more aggressive and bone marrow-independent form of the disease. Plasmacytomas are formed outside of the bone marrow in PCL patients because of the proliferation and spread of MM cells in the bloodstream. In the bone marrow microenvironment (BMM), the accumulation and osteolysis of MM may be inhibited by therapies now in use, and new ones are being studied to enhance patient health and lifespan [17]. The BMM is thought to affect cancer and multiple myeloma. BMM-derived MM cells may infiltrate, establish, multiply, adhere, and migrate when dormant [18]. Anti-inflammatory mediators, such as the adipokine and growth factors produced by the body's fat, may also affect inflammation. A wide range of factors enhances the formation of malignant cells and the resistance of healthy cells to drugs and cytotoxicity [19].

Multiple myeloma biomarkers approach

Plasma cells in the bone marrow play a vital role in developing this disease and are classified as a form of blood cancer. As a complex disease, biomarkers can provide insight into its progression and development of effective treatments. Multiple myeloma biomarkers can be identified through the following approach:

i) Genomic analysis

The genomic profile has also been linked to the patient's prognosis in several extensive cohort studies of patients with MM [20, 21]. In addition, specific genomic abnormalities have been attributed to the molecular pathogenesis of MM, which might influence the efficacy of therapeutic interventions [22]. As genomic studies develop, this could probably include improving the prognosis and identifying predictive factors of response and actionable mutations that may aid in selecting treatment options.

ii) Integration of genomic and clinical data

Biomarkers are present in human fluids and tissues, in addition to imaging, which may be utilized as a diagnostic, prognostic, and predictive tool. They are divided into genomes, transcriptomics, proteomics, and clinicopathologic. Prognostic and diagnostic biomarkers do exactly what their names indicate, while predictive biomarkers anticipate clinical outcomes

by assisting with therapy selection and optimization, ensuring that certain therapies are likely to be beneficial. A prognosis for patients suffering from multiple myeloma remains uncertain despite an increasing number of biomarkers becoming available as well as improved has not been enough information available to use biomarkers routinely to guide treatment for multiple myeloma, treatment for high-risk MM may be intensified or reduced, depending on the patient's risk to switch to another treatment approach entirely [23]. A genomic analysis is completed, then the genomic data is integrated with the patient's clinical data. Thus, this will enable researchers to identify genetic mutations associated with particular clinical characteristics.

iii) Machine learning algorithms

Over the past few years, machine learning algorithms and deep learning procedures have been increasingly applied to detecting tumors [24–27], as they can combine proteomic, genomic, histopathology, and image data to improve cancer patients' diagnosis and treatment options. However, the objective of Deep Learning (DL) or Machine Learning (ML) is not to replace human capability but to provide a decision-support system for oncologists in their practice. The effectiveness of these procedures has been demonstrated in both the treatment of solid tumors and hematological disorders. In recent years, numerous reports have shown their role in diagnosing, prognosis, and therapeutic evaluating hematological neoplasms. There are an increasing number of cases of MM per year due to its growing prevalence as a hematological tumor that occurs when plasma cells multiply clonally. A further disadvantage of MM is that while survival has improved upon diagnosis, its outcome is essentially negative [28, 29]. As a result, machine learning algorithms can be used to identify patterns and correlations between genetic alterations and clinical data. Multiple myeloma is a disease that can be diagnosed, prognosis, and treated with the identification of potential biomarkers.

iv) Functional validation

Due to the extensive list of potential biomarkers, biomarker validation studies are susceptible to false positives. It is essential to remain sensitive to methodologies that may increase the possibility of false negatives. However, limiting the number of false positives is also necessary to prevent a proliferation of unreproducible biomarker results in the literature. The multi-simultaneous comparison should be conducted to minimize false discovery and maximize the power to detect significant associations. A critical part of developing a multiple-comparison methodology was controlling the family-wise error rate [30]. A large patient cohort may be used to validate potential biomarkers to ensure their accuracy and reliability, and it will be possible to examine the functional relevance of potential biomarkers once they have been validated. The biomarkers may be evaluated in vitro or in vivo using various models to determine how they influ-

ence multiple myeloma cells' growth, proliferation, and survival.

v) Clinical trials

There are around 35 nonsynonymous mutations in the DNA of each patient with multiple myeloma. The extensive panorama of genomic alterations is further defined by several disrupted important signaling networks and mutations with diagnostic and therapeutic significance. Several potential avenues exist for optimizing clinical trials for biomarkers in MM based on risk-adapted strategies [31, 32]. Disease-related biomarkers assist in diagnostic, prognostic, and response monitoring purposes.

Meanwhile, drug-related biomarkers provide information about an individual's ability to benefit from a particular drug and how the body will respond. Clinical trials define integral biomarkers as markers that must be measured in real-time to proceed with the practice, and used to identify early responses to determine the next steps [33]. Finally, clinical trials can be conducted on these biomarkers to evaluate their efficacy in developing new treatments for multiple myeloma based on their effectiveness as potential targets for development. This approach aims to identify potential biomarkers for multiple myeloma by combining genomic analysis, clinical data integration, machine learning algorithms, and validation. The findings of this study could be helpful for better understanding the disease, improving diagnosis and prognosis, and developing new treatments that target specific molecular pathways involved in the condition.

The significant biomarkers of Multiple myeloma

i) Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma

While presently utilized biomarkers for diagnosis and prognosis continue to increase the number of MM cases, various next-generation biomarkers are now being developed to potentially improve clinical care and the outcome of the illness. Biomarkers and their underlying molecular processes will be discussed in the following sections. These markers are shown to be helpful in forthcoming approaches to diagnosing early. Despite the present diagnostic and prognostic biomarkers being employed due to the steadily growing number of MM patients, several next-generation biomarkers that may improve clinical care and the course of the illness are now emerging. The following sections provide the most current biomarkers and underlying biological processes. Also, we highlight their strengths and potential for inclusion in future recommendations for accurate illness evaluation and early detection [34].

ii) Genomic Markers

Modifications in the cytogenetics were included in the updated international staging system (ISS), showing their importance in the evaluation of MM. There have been more reports of mutation and translocation in chromosomes that may be used as markers in mul-

multiple myeloma. Patients with various Myeloma (MM) who had chemotherapy-induced peripheral neuropathy [35] were discovered to have genetic changes that were connected with their outcomes and survival [36]. CNVs, including hyper diploidy, chromosomal arm loss or gain, along with chromosome 14 translocations that disrupt the immunoglobulin heavy chain region, are hallmarks of the etiology of MM [37]. Because the immunoglobulin heavy chain enhancer now controls the partner genes, the fusion product of immunoglobulin results in the overexpression of oncogenes [38]. Secondary events that occur as the illness progresses include MYC oncogene translocations. In MM, the Ig locus is only involved in 30 % of MYC translocations, which is unusual compared to the other translocations [39]. Cytogenetics has been a critical predictive biomarker in the risk categorization of patients; the combination of two markers that indicate unfavorable outcomes might make the disease course unexpected [40]. There is a need for innovative biomarkers for targeted treatment since they can help with regimen selection.

To summarize, the utilization of genomic biomarkers in multiple myeloma holds immense promise for advancing the diagnosis, prognosis, and treatment of this complex hematological malignancy. These biomarkers provide crucial insights into the underlying genetic alterations and molecular mechanisms driving the disease, allowing for more precise patient stratification and personalized therapeutic strategies. By identifying high-risk patients earlier and tailoring treatment plans based on individual genomic profiles, healthcare professionals can enhance the effectiveness of interventions while minimizing unnecessary side effects. Moreover, genomic biomarkers enable researchers and clinicians to better understand disease progression, drug resistance, and relapse patterns. This increased knowledge aids in the development of new targeted medicines as well as the optimization of current therapy regimens, eventually improving patient outcomes and quality of life. Furthermore, the integration of genomic data into clinical practice facilitates the ongoing evolution of precision medicine, fostering a shift towards more proactive and informed medical decisions. As technology advances, the discovery and validation of new genetic biomarkers may lead to the identification of novel therapeutic targets and the design of novel clinical trials. While challenges remain, such as the need for standardized testing protocols and robust data interpretation frameworks, the benefits of leveraging genomic biomarkers in multiple myeloma are undeniable. The field stands poised for remarkable progress as these biomarkers contribute to a new era of personalized and effective care for patients with multiple myeloma [41].

iii) Gene expression Profiling

Several studies have employed gene expression profiling (GEP) to assess the molecular heterogeneity of MM, measure the expression level of a collection of

genes, and connect those expression levels to clinical outcomes [42]. Newly diagnosed patients' CD138+ plasma cells showed upregulation of 51 genes and downregulation of there were 19 genes, 30 % of which were on chromosome 1 (1p and 1q). C-reactive protein, microglobulin two, lactate dehydrogenase, and microglobulin two levels were positively correlated with the 70-gene model score and could reliably predict disease-free survival. Using 17 genes, an equivalent prognostic model could be developed. To better understand how the proliferation rate of MM develops from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), the third study used the gene expression-based proliferation index model to overt early- and late-stage Myeloma. Using this paradigm, researchers discovered proliferation genes that differed in expression between malignant myeloma cell lines that proliferated and non-malignant plasmablastic cells, as well as between non-proliferating normal plasma and memory B cells [43]. In myeloma patients receiving high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, this index of proliferative genes proved to be an effective predictive tool for event-free and overall survival. The index was also independent of MM's most important clinical risk factors. Other GEP studies of various myeloma populations found that GEP might be a useful method for MM risk assessment [44, 45].

GEP enhances the precision of disease monitoring, allowing for early detection of relapse and minimal residual disease. Its ability to capture dynamic changes in gene expression patterns over time equips healthcare professionals with valuable insights for making informed clinical decisions, optimizing treatment regimens, and maximizing long-term remission rates. The integration of GEP data with other omics technologies and clinical parameters further enriches our understanding of MM's heterogeneity, paving the way for more robust risk stratification models and refined patient management strategies. As our knowledge of MM continues to evolve, gene expression profiling stands as a pivotal tool in unraveling its complexities and advancing the frontier of personalized medicine in the treatment of multiple myeloma [46].

iv) Proteomic markers

Prognostic and diagnostic potentials of protein expression have been shown in patients with MM. Various studies have shown that the serum of individuals with multiple myeloma has varying levels of several proteins, including apolipoprotein A-1, transferrin, plasma kallikrein, haptoglobin, and serum amyloid A protein, integrin alpha-11, sulfhydryl oxidase 1, [47]. In patients with delayed response to bortezomib-based treatment, proteins implicated in inflammation and apoptosis were down-regulated, whereas proteins involved in the proteasome activation were up-regulated [48]. Thalidomide response in patients with MM may be predicted using proteins such as vitamin D-binding protein and amyloid A protein. They all showed func-

tional diagnostic and prognostic potentials when used together. However, before they can be used in clinical settings, they must be thoroughly validated [49].

Proteomic markers offer a more comprehensive and detailed view of the disease at the molecular level, enabling earlier and more accurate detection, classification, and monitoring of multiple myeloma. These markers can facilitate personalized medicine approaches by aiding in the identification of specific disease subtypes and guiding the selection of tailored therapies. Additionally, proteomic profiling can help elucidate the underlying mechanisms of disease progression, drug resistance, and relapse, leading to the development of novel therapeutic targets and strategies. Furthermore, the non-invasive nature of proteomic analysis, often relying on easily accessible bodily fluids such as blood or urine, enhances patient convenience and reduces the need for invasive procedures. This not only improves patient comfort but also allows for more frequent and timely monitoring, thereby optimizing treatment adjustments and improving overall patient outcomes. While challenges such as standardization, data interpretation, and cost-effectiveness remain, ongoing advancements in proteomic technologies and bioinformatics are addressing these issues and fostering the integration of proteomic markers into clinical practice. Ultimately, the integration of proteomic markers into the management of multiple myeloma holds the potential to revolutionize the field by enabling more precise, personalized, and effective approaches to diagnosis and treatment, ultimately improving the quality of life and prognosis for individuals affected by this challenging disease [50].

v) Angiogenic markers

Angiogenesis, also known as neovascularization, is the formation of new blood capillaries from pre-existing vascular tissue. Because cancer needs enough blood flow to develop and progress, it is directly connected to tumors [51]. Growth factors, oxygen sensors, endothelial sensors, angiopoietins, and junctional molecules play a role in angiogenesis signaling, resulting in the dynamic and diverse process of angiogenesis [52]. VEGF is the most well-known, researched, and effective angiogenic activator; most chemotherapy drugs are directed toward it. The expression of VEGF has been elevated in various malignant tissues and surrounding stroma, indicating that it plays a vital role in neovascularization [53]. Pro-angiogenic factors, including VEGF, Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, and HGF, are overexpressed in MM that might be used as diagnostic indicators [54]. Myeloma therapeutics have also investigated angiogenic factors as a therapeutic target in addition to conventional chemotherapy regimens. After treatment with cinnamon extract, there was a considerable reduction in the molecular expression of pro-angiogenic factors, including VEGF, Ang-1, and Ang-2. These results highlight the importance of biomarkers for various malignancies, including MM [55].

The benefits of utilizing angiogenic markers in multiple myeloma are multifaceted. Firstly, these markers

offer valuable insights into disease prognosis and risk stratification. Higher levels of angiogenic markers have been correlated with aggressive disease behavior, shorter progression-free survival, and overall poor prognosis in multiple myeloma patients. Secondly, angiogenic markers hold the potential as predictive indicators for therapeutic response. Studies have demonstrated that elevated angiogenic marker levels may predict resistance to conventional treatments and targeted therapies. This allows for tailored treatment strategies, optimizing patient outcomes. Furthermore, angiogenic markers serve as potential targets for novel therapeutic interventions. Inhibition of angiogenesis has been explored as a treatment approach for multiple myeloma, with promising preclinical and early clinical results. Targeting angiogenic pathways could not only impede tumor growth but also sensitize the tumor microenvironment to existing therapies, potentially overcoming treatment resistance [2, 56].

vi) Immune markers

Every physiological and pathological state relies on immune cells. In the tumor niche, an immunosuppressive environment is created by the imbalance of the immune system, allowing tumor cells to proliferate uncontrolled due to the differences in immune cells. Lenalidomide and pomalidomide, two immunomodulatory imide drugs (IMiDs), are the first step in modern immunotherapy based on this imbalance in immunological characteristics in MM. Anti-CD38 and anti-SLAMF7 monoclonal antibodies were subsequently approved for treatment in recurrent MM patients. In MM, the bone marrow's immunosuppressive microenvironment is characterized by the downregulation of T-cell effectors, an increase in T-regulatory cells (Treg), and myeloid-derived suppressor cell expression. T and B cells cannot be activated by inhibitory cells; they contribute to the tumor escape mechanism in multiple myeloma [57]. Numerous immunological markers in MM were shown to be deregulated in cancer.

PD-1 expression on plasma cells has grown considerably in patients with multiple myeloma, with the highest levels reported in relapsed MM patients [2]. In MM, the expression of PD-1 in NK and T-cells was similarly more significant – Myeloma cell growth suppression in both PD-1/PD-L1 defective animals and mice treated with anti-PD-L1 antibodies [58]. Sustained expression of PD-L1 in the bloodstreams of individuals with MM may serve as a prognostic indicator [59]. Similarly, PD-1 and CTLA-4 overexpression is associated with increased immunosuppressive cells like Tregs in the BM of patients with MM. They provide information on myeloma's development that might be useful for identifying the disease early on, determining a patient's prognosis, or developing new treatments [60].

The integration of immune markers into the diagnosis, prognosis, and treatment strategies for multiple myeloma has emerged as a promising avenue to enhance patient management and outcomes. Immune markers, encompassing various components of the

immune system such as T cells, natural killer cells, cytokines, and immune checkpoint molecules, offer valuable insights into the tumor microenvironment, disease progression, and response to therapy. The benefits of utilizing immune markers in multiple myeloma are multifaceted. Firstly, immune markers can aid in risk stratification and prognosis, enabling clinicians to identify patients with aggressive diseases who may require more intensive therapeutic interventions. Secondly, immune markers can inform treatment decisions, helping to tailor therapies based on the immune profile of the patient and the tumor microenvironment. This personalized approach has the potential to enhance treatment efficacy while minimizing unnecessary side effects. Furthermore, immune markers can serve as surrogate endpoints in clinical trials, facilitating the evaluation of novel immunotherapies and targeted interventions. As the field of immunotherapy continues to evolve, incorporating immune markers as biomarkers of treatment response can expedite drug development and approval processes [61–64].

vii) miRNA biomarkers for multiple myeloma

The small non-coding RNA fragments known as microRNAs (miRNAs) control the expression of genes post-transcriptionally. RNA polymerase II (Pol II) is primarily responsible for their transcription, producing pri-miRNAs, the predecessors of “hairpin” structures. A stem-loop form with a length of around 70 base pairs (pre-miRNAs) is created when Drosha, a particular double-stranded RNA endoribonuclease, cuts the pri-miRNAs. Using exportin 5, pre-miRNAs are actively carried to the cytoplasm, cleaved by Dicer1, another RNase III type endonuclease, to produce a 20-nucleotide miRNA duplex. Due to the absence of a loop between the 30 and 50 arms, duplex miRNAs – molecules with two strands are made (miRNAs-3p and miRNAs-5p). The RNA-induced silencing complex (RISC), essential for suppressing specific genes' expression during RNA interference, is formed when mature miRNAs are specifically coupled with the Argonaute AGO2 protein.

MiRNAs inhibit translation or destabilize the target mRNA by attaching to the 30-UTR region of the mRNA. The mRNA is cut when complete complementarity with the 30-UTR region exists. Other miRNAs can prevent the translation by connecting to the 5' UTR region or the RNA region, forming the open reading frame [65]. On chromosomes, fragile areas are frequently where miRNA genes are found. Tumor cells often exhibit a shift in the expression of the miRNA gene, which translocations, amplifications, or deletions may bring on. Target genes' expression is altered as a result of these modifications. MiRNAs can act as carcinogenic oncomirs or suppressors blocking oncogenes depending on the genes they regulate. MiRNAs may be valuable biomarkers for detecting, assessing, and treating cancer. MiRNAs appear to be a promising study field for novel treatment targets in MM, given the intimate relationship between miRNA expression abnormalities and MM progression [66, 67].

viii) Advanced Methodologies in Next-Generation Biomarkers

While the development of next-generation biomarkers is still in its early stages, they have the potential to fundamentally alter the diagnosis and treatment of MM. As a result, these new approaches may be able to provide earlier diagnosis, a more accurate prognosis, and a more personalized treatment plan. Research in this area is expected to advance in the future, which will enable cutting-edge techniques to play a more prominent role in controlling multiple sclerosis.

a) Flow Cytometry

In recent years, flow cytometry (FC) has quickly shifted from fundamental research to clinical applications due to its unique properties regarding cell analysis. Current applications of flow cytometry in cancer research include identifying tumor cells, identifying aneuploidy in DNA, analyzing cell proliferation, and phenotyping cancer cells [68]. By assessing minimal residual disease (MRD) following MM treatment, specific markers are utilized to determine remission status.

b) Next-Generation Sequencing (NGS)

NGS testing for cancer is becoming increasingly prevalent owing to the ability to rapidly sequence a large number of genes and the effectiveness in linking genomic anomalies with therapeutic indications. However, there are several limitations to how NGS testing influences cancer. While NGS has been correctly focused on gene alterations, it has not evaluated the impact of clinical factors such as patients' general health on test-related outcomes. Similarly, the cost-effectiveness of NGS in contrast to single-gene testing has been evaluated [69]. Over the last decade, next-generation sequencing has become a widely used technique in clinical oncology due to the advancement of advanced sequencing technology. Cancer mutations can be identified using NGS, and the molecular rationale for targeted therapies can be characterized using NGS. NGS costs are much lower than conventional sequencing since it can sequence almost all mutations for thousands of genes. To make using NGS in cancer management easier, some challenges still exist. Improvements could include improving data throughput and analyzing and interpreting data more efficiently. The MRD in MM has been determined using NGS. It was crucial to establish Myeloma mutational heterogeneity, demonstrated by the range of altered genes and subclonal tumors. This supported creating case-specific and tailored treatment strategies for MM patients [70, 71]. There is a promising area of research involving cutting-edge methodologies for next-generation biomarkers which has the potential to contribute significantly to the diagnosis, prognosis, and treatment of multiple myeloma.

c) Liquid or Blood Biopsy

Because of the growing importance of CTCs and cfDNA in the diagnosis and prognosis of MM, liquid biopsy is used to capture these biomarkers from the peripheral circulation. Compared to BM Biopsy, it provides a potentially new minimally invasive ap-

proach for identifying disease stages and progression. Although BM biopsy is frequently carried out in MM cases, it still represents a burden due to the excruciating pain, tissue damage, and potential biopsy errors that relate to it, making it inapplicable for routine use for accurate assessment and continuous and proper disease monitoring [72]. Moreover, a liquid biopsy is less invasive and may be performed more frequently, which may help to explain why a single BM biopsy can miss MM clonal heterogeneity.

Diagnosis/prognosis of MM

It is the second most common hematologic malignancy in the United States and is caused by malignant monoclonal plasma cells proliferating uncontrollably in the bone marrow [73]. There are 12,830 fatal cases and 32,270 new cases of MM expected in 2020, with males, African Americans, and those aged 65 to 74 making up the majority of diagnoses (2013–2017). As of 2016, the median age at death for myeloma was 75 years (2010–2016), with a 5-year relative survival rate of 3.9 % [74]. Practitioners need to distinguish MM from other plasma cell neoplasms/dyscrasias. Besides psychosocial assessment, that is just the start of the diagnostic process. A complete blood count, peripheral blood smear, blood urea nitrogen, creatinine clearance, serum electrolytes, liver function tests, serum calcium, albumin, lactate dehydrogenase, and β 2-microglobulin are recommended by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) to determine whether a patient has symptomatic MM [75].

The importance of diagnostic tool development and use in MM control is rising. Diseases may be detected and predicted using various biomarkers today [76]. Diagnosing MM requires testing for free light chain (FLC) in the patient's blood and urine, as well as evaluating the number of monoclonal proteins (M proteins) and aberrant immunoglobulins (Igs) generated by malignant PCs. Patients with MM need to be categorized according to risk, which requires the discovery of chromosomal abnormalities and osteolytic bone lesions. To better treat patients, it is recommended to distinguish between the asymptomatic early stages of the disease and the symptomatic late stages. Blood or urine M protein concentrations and calcium, hemoglobin (Hb), and creatinine levels were used as diagnostic biomarkers in this study [16]. The Durie-Salmon PLUS Staging System (DSS) and the updated International Staging System for Multiple Myeloma (IMS-R) are two additional criteria for MM staging that have been (ISS). Both the DSS and the ISS are used to categorize MM's beginning and development, which is necessary for identifying the optimal treatment approach and determining a patient's median survival time. Several biomarkers in the blood or urine, in addition to chromosomal abnormalities, are the mainstays of these staging approaches [77]. Several new medications are being developed to treat multiple myeloma, and the prognosis is improving. However, the fact remains that multiple myeloma is a

chronic disease and requires lifetime care for patients. The prognosis of multiple myeloma varies based on numerous factors, but individuals who are treated well and who have an early-stage form of multiple myeloma are likely to have a favorable outcome.

Conclusion

Multiple myeloma, the most common blood cancer is incurable. Despite treatment and survival advances, high-risk patients have dismal survival rates. Because of this, proper identification of this group of patients has shown to be essential in improving patient outcomes. There is still a lot of interest and development in clarifying biomarkers that help in prognosis for MM patients, with the move towards precision treatment and patient management. An integrated strategy including clinical, genetic, imaging, serological, and protein biomarkers may be needed to guide medication selection and prognostication. Immune markers are becoming more critical for cancer detection and treatment. MM biomarkers are also being researched using proteomics and genomics; however, these findings must be validated before they can be employed in healthcare environments. Multiple myeloma can be diagnosed, monitored, and treated with these biomarkers. Combining these biomarkers with other clinical and laboratory tests allows medics to diagnose multiple myeloma and evaluate its treatment effectiveness more accurately. Monitoring these biomarkers can also help clinicians track the progress of this disease and adjust treatment accordingly.

In the realm of multiple myeloma treatment, the integration of modern biomarkers offers a transformative approach with far-reaching benefits. By delving into the intricate molecular and genetic facets of each patient's disease, biomarkers empower oncologists to tailor treatments with pinpoint precision. This personalized strategy not only enhances treatment efficacy but also mitigates unnecessary exposure to potentially ineffective therapies. Beyond this, biomarkers serve as

vigilant sentinels, allowing early diagnosis of illness development and supporting rapid alterations in treatment options. With insights into disease aggressiveness and prognosis, biomarkers empower informed decisions on treatment intensity and duration. They also act as discerning evaluators, guiding response assessments and therapeutic modifications. By minimizing toxicity and side effects, biomarker-guided treatments enhance patient well-being. Importantly, this paradigm amplifies clinical trial efficiency, enlightening optimal patient subgroups for targeted interventions. Furthermore, biomarkers foster patient engagement and resource optimization, while perpetuating a cycle of research, discovery, and innovation for the betterment of multiple myeloma care. Though modern biomarkers are still in their early stages of development, they can currently be used in the treatment of MM with significant benefits. A more precise and personalized prediction of therapeutic outcomes may be possible with modern biomarkers in MM patients. Current biomarkers are being used more and more in the treatment of MM. How these indicators can be used to improve patient outcomes are likely to become clearer with further research.

Abbreviations:

MM – Multiple Myeloma; B.M. – Bone Marrow; PCs – Plasma cells; MGUS – Monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM – Smouldering multiple Myeloma; O.S. – Overall survival; TNF- α – Tumour necrosis Factor-alpha; MDR1 – Multidrug resistance 1; MTHFR – Methylene tetrahydrofolate reductase; PCL – Plasma cell leukemia; BMM – Bone marrow microenvironment; ISS – International staging system; FISH – Fluorescent *in situ* hybridization; Ig – Immunoglobulin; VEGF – Vascular endothelial growth factor; FGF – Fibroblast growth factor; HGF – Hepatocyte growth factor; Ang-1 – Angioproten-1; Ang-2 – Angioproten-2; Treg – T-regulator; N.K. – Natural killer cells.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Gupta V., Rajkumar S.V. Prognostic Significance of Quantifying Circulating Plasma Cells in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14: 147. doi: 10.1016/j.clml.2014.06.087.
2. Gupta N., Sharma A., Sharma A. Emerging biomarkers in Multiple Myeloma: A review. *Clin Chim Acta.* 2020; 503: 45–53. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.026.
3. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Baggaley R.F., Leighton P., Wether W., Felici D., Cox A. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(8): 871–9. doi: 10.1002/pds.3927.
4. Peña C., Rojas C., Rojas H., Soto P., Cardemil D., Aranda S., Contreras C., La Roca G., Russo M., Pérez C., Lois V. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes [Survival of 1,103 Chilean patients with multiple myeloma receiving different therapeutic protocols from 2000 to 2016]. *Rev Med Chil.* 2018; 146(7): 869–75. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018000700869.
5. Bolli N., Maura F., Minvielle S., Gloznik D., Szalat R., Fullam A., Martincorena I., Dawson K.J., Samur M.K., Zamora J., Tarpey P., Davies H., Fulciniti M., Shammass M.A., Tai Y.T., Magrangeas F., Moreau P., Corradini P., Anderson K., Alexandrov L., Wedge D.C., Avet-Loiseau H., Campbell P., Munshi N. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 3363. doi: 10.1038/s41467-018-05058-y.
6. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.
7. Howlader N.N., Noone A.M., Krapcho M.E. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2016. National Cancer Institute. 2019 Apr; 1.
8. Ludwig H., Novis Durie S., Meckl A., Hinke A., Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe: Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist.* 2020; 25(9): 1406–13. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141.
9. Padala S.A., Barsouk A., Barsouk A., Rawla P., Vakiti A., Kolhe R., Kota V., Ajebo G.H. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel).* 2021; 9(1): 3. doi: 10.3390/medsci9010003.
10. Schinasi L.H., Brown E.E., Camp N.J., Wang S.S., Hofmann J.N., Chiu B.C., Miligi L., Beane Freeman L.E., de Sanjose S., Bernstein L., Monnereau A., Clavel J., Tricot G.J., Atanackovic D., Cocco P., Orsi L., Dosman J.A., McLaughlin J.R., Purdue M.P., Cozen W., Spinelli J.J., de Roos A.J. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 87–101. doi: 10.1111/bjh.14199.
11. Cowan A.J., Allen C., Barac A., Basaleem H., Bensenor I., Curado M.P., Foreman K., Gupta R., Harvey J., Hosgood H.D., Jakovljevic M., Khader Y., Linn S., Lad D., Mantovani L., Nong V.M., Mokdad A., Naghavi M., Postma M., Roshandel G., Shackelford K., Sisay M., Nguyen C.T., Tran T.T., Xuan B.T., Ukwaja K.N., Vollset S.E., Weiderpass E., Libby E.N., Fitzmaurice C. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4(9): 1221–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.

12. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., Anderson W.F., Weiss B.M., Kristinsson S.Y., McGlynn K.A., Landgren O. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010; 116(25): 5501–6. doi: 10.1182/blood-2010-07-298760.
13. Baker A., Braggio E., Jacobus S., Jung S., Larson D., Therneau T., Dispenzieri A., Van Wier S.A., Ahmann G., Levy J., Perkins L., Kim S., Henderson K., Vesole D., Rajkumar S.V., Jelinek D.F., Carpten J., Fonseca R. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood*. 2013; 121(16): 3147–52. doi: 10.1182/blood-2012-07-443606.
14. Dutta A.K., Fink J.L., Grady J.P., Morgan G.J., Mullighan C.G., To L.B., Hewett D.R., Zannettino A.C.W. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia*. 2019; 33(2): 457–68. doi: 10.1038/s41375-018-0206-x.
15. Lorschbach R.B., Hsi E.D., Dogan A., Fend F. Plasma cell myeloma and related neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136(2): 168–82. doi: 10.1309/AJCPENJ68FFBRIYB.
16. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S., Sezer O., Kristinsson S.Y., Caers J., Usmani S.Z., Lahuerta J.J., Johnsen H.E., Beksac M., Cavo M., Goldschmidt H., Terpos E., Kyle R.A., Anderson K.C., Durie B.G., Miguel J.F. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
17. Podar K., Chauhan D., Anderson K.C. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009; 23(1): 10–24. doi: 10.1038/leu.2008.259.
18. Fairfield H., Falank C., Avery L., Reagan M.R. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364(1): 32–51. doi: 10.1111/nyas.13038.
19. Gilbert L.C., Chen H., Lu X., Nanes M.S. Chronic low dose tumor necrosis factor- α (TNF) suppresses early bone accrual in young mice by inhibiting osteoblasts without affecting osteoclasts. *Bone*. 2013; 56(1): 174–83. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.002.
20. Bolli N., Biancon G., Moarri M., Gimondi S., Li Y., de Philippis C., Maura F., Sathiaselan V., Tai Y.T., Mudie L., O'Meara S., Raine K., Teague J.W., Butler A.P., Carniti C., Gerstung M., Bagratuni T., Kastritis E., Dimopoulos M., Corradini P., Anderson K.C., Moreau P., Minvielle S., Campbell P.J., Papaemmanuil E., Avel-Loiseau H., Munshi N.C. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia*. 2018; 32(12): 2604–16. doi: 10.1038/s41375-018-0037-9.
21. Walker B.A., Mavroumatis K., Wardell C.P., Ashby T.C., Bauer M., Davies F.E., Rosenthal A., Wang H., Qu P., Hoering A., Samur M., Towfic F., Ortiz M., Flynt E., Yu Z., Yang Z., Rozelle D., Obenaus J., Trotter M., Auclair D., Keats J., Bolli N., Fulciniti M., Szalat R., Moreau P., Durie B., Stewart A.K., Goldschmidt H., Raab M.S., Einsele H., Sonneveld P., San Miguel J., Lonial S., Jackson G.H., Anderson K.C., Avel-Loiseau H., Munshi N., Thakurta A., Morgan G.J. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*. 2018; 132(6): 587–97. doi: 10.1182/blood-2018-03-840132. Erratum in: *Blood*. 2018; 132(13): 1461.
22. Manier S., Salem K.Z., Park J., Landau D.A., Getz G., Ghobrial I.M. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(2): 100–13. doi: 10.1038/nrcclinonc.2016.122.
23. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(5): 335–48. doi: 10.1038/nrc3257.
24. Jones W., Alasoo K., Fishman D., Parts L. Computational biology: deep learning. *Emerg Top Life Sci*. 2017; 1(3): 257–74. doi: 10.1042/ETLS20160025.
25. Wainberg M., Merico D., Delong A., Frey B.J. Deep learning in biomedicine. *Nat Biotechnol*. 2018; 36(9): 829–38. doi: 10.1038/nbt.4233.
26. Zou J., Huss M., Abid A., Mohammadi P., Torkamani A., Telenti A. A primer on deep learning in genomics. *Nat Genet*. 2019; 51(1): 12–8. doi: 10.1038/s41588-018-0295-5.
27. Walsh S., de Jong E.E.C., van Timmeren J.E., Ibrahim A., Compter I., Peerlings J., Sanduleanu S., Refaee T., Keek S., Larue R.T.H.M., van Wijk Y., Even A.J.G., Jochens A., Barakat M.S., Leijenaar R.T.H., Lambin P. Decision Support Systems in Oncology. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019; 3: 1–9. doi: 10.1200/CCL18.00001.
28. Hemminki K., Försti A., Houlston R., Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer*. 2021; 149(12): 1980–96. doi: 10.1002/ijc.33762.
29. Blimark C.H., Vangsted A.J., Klausen T.W., Gregersen H., Szabo A.G., Hermansen E., Wälinder G., Knut-Bojanowska D., Zang C., Turesson I.; Real-World Evidence Group within the Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Outcome data from >10 000 multiple myeloma patients in the Danish and Swedish national registries. *Eur J Haematol*. 2022; 108(2): 99–108. doi: 10.1111/ejh.13707.
30. Miller R.G. Simultaneous Statistical Inference. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1981.
31. Chapman M.A., Lawrence M.S., Keats J.J., Cibulskis K., Sougnez C., Schinzel A.C., Harview C.L., Brunet J.P., Ahmann G.J., Adli M., Anderson K.C., Ardlie K.G., Auclair D., Baker A., Bergsagel P.L., Bernstein B.E., Drier Y., Fonseca R., Gabriel S.B., Hofmeister C.C., Jagannath S., Jakubowiak A.J., Krishnan A., Levy J., Liefeld T., Lonial S., Mahan S., Mfuko B., Monti S., Perkins L.M., Onofrio R., Pugh T.J., Rajkumar S.V., Ramos A.H., Siegel D.S., Sivachenko A., Stewart A.K., Trudel S., Vij R., Voet D., Winckler W., Zimmerman T., Carpten J., Trent J., Hahn W.C., Garraway L.A., Meyerson M., Lander E.S., Getz G., Golub T.R. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011; 471(7339): 467–72. doi: 10.1038/nature09837.
32. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L., Cruz-Gordillo P., Lawrence M.S., Auclair D., Sougnez C., Knoechel B., Gould J., Saksena G., Cibulskis K., McKenna A., Chapman M.A., Straussman R., Levy J., Perkins L.M., Keats J.J., Schumacher S.E., Rosenberg M.; Multiple Myeloma Research Consortium; Getz G., Golub T.R. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014; 25(1): 91–101. doi: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
33. McShane L.M., Hayes D.F. Publication of tumor marker research results: the necessity for complete and transparent reporting. *J Clin Oncol*. 2012; 30(34): 4223–32. doi: 10.1200/JCO.2012.42.6858.
34. Soliman A.M., Das S., Teoh S.L. Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(14): 7470. doi: 10.3390/ijms22147470.
35. Campo C., da Silva Filho M.I., Weinhold N., Mahmoudpour S.H., Goldschmidt H., Hemminki K., Merz M., Försti A. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: A genome-wide association study on multiple myeloma patients. *Haematol Oncol*. 2018; 36(1): 232–7. doi: 10.1002/hon.2391.
36. Barrio S., Munawar U., Zhu Y.X., Giesen N., Shi C.X., Viá M.D., Sanchez R., Bruins L., Demler T., Müller N., Haertle L., Garitano A., Steinbrunn T., Danhof S., Cuenca I., Barrio-Garcia C., Braggio E., Rosenwald A., Martinez-Lopez J., Rasche L., Raab M.S., Stewart A.K., Einsele H., Stühmer T., Kortüm K.M. IKZF1/3 and CRL4^{CRBN} E3 ubiquitin ligase mutations and resistance to immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Haematologica*. 2020; 105(5): 237–41. doi: 10.3324/haematol.2019.217943.
37. Fonseca R., Barlogie B., Bataille R., Bastard C., Bergsagel P.L., Chesi M., Davies F.E., Drach J., Greipp P.R., Kirsch I.R., Kuehl W.M., Hernandez J.M., Minvielle S., Pilarski L.M., Shaughnessy J.D., Stewart A.K., Avel-Loiseau H. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004; 64(4): 1546–58. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2876.
38. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A., Boyle E.M., Begum D.B., Dahir N.M., Proszek P.Z., Melchor L., Pawlyn C., Kaiser M.F., Johnson D.C., Qiang Y.W., Jones J.R., Cairns D.A., Gregory W.M., Owen R.G., Cook G., Drayson M.T., Jackson G.H., Davies F.E., Morgan G.J. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2015; 6: 6997. doi: 10.1038/ncomms7997.
39. Walker B.A., Wardell C.P., Brioli A., Boyle E., Kaiser M.F., Begum D.B., Dahir N.B., Johnson D.C., Ross F.M., Davies F.E., Morgan G.J. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2014; 4(3): 191. doi: 10.1038/bcj.2014.13.
40. Pawlyn C., Melchor L., Murison A., Wardell C.P., Brioli A., Boyle E.M., Kaiser M.F., Walker B.A., Begum D.B., Dahir N.B., Proszek P., Gregory W.M., Drayson M.T., Jackson G.H., Ross F.M., Davies F.E., Morgan G.J. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood*. 2015; 125(5): 831–40. doi: 10.1182/blood-2014-07-584268.
41. Aksenova A.Y., Zhuk A.S., Lada A.G., Zotova I.V., Stepchenkova E.I., Kostroma I.I., Gritsae V.S., Pavlov Y.I. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(23): 5949. doi: 10.3390/cancers13235949.
42. Shaughnessy J.D., Zhan F., Burington B.E., Huang Y., Colla S., Hanamura I., Stewart J.P., Kordsmeier B., Randolph C., Williams D.R., Xiao Y., Xu H., Epstein J., Anaissie E., Krishna S.G., Cottler-Fox M., Hollmig K., Mohiuddin A., Pineda-Roman M., Tricot G., van Rhee F., Sawyer J., Alsayed Y., Walker R., Zangari M., Crowley J., Barlogie B. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007; 109(6): 2276–84. doi: 10.1182/blood-2006-07-038430.
43. Hose D., Rème T., Hielscher T., Moreaux J., Messner T., Seckinger A., Benner A., Shaughnessy J.D., Barlogie B., Zhou Y., Hillengass J., Bertsch U., Neben K., Möhler T., Rossi J.F., Jauch A., Klein B., Goldschmidt H. Proliferation is a central independent prognostic factor and target for personalized

- and risk-adapted treatment in multiple myeloma. *Haematologica*. 2011; 96(1): 87–95. doi: 10.3324/haematol.2010.030296.
44. Hermansen N.E., Borup R., Andersen M.K., Vangsted A.J., Clausen N.T., Kristensen D.L., Nielsen F.C., Gimsing P. Gene expression risk signatures maintain prognostic power in multiple myeloma despite microarray probe set translation. *Int J Lab Hematol*. 2016; 38(3): 298–307. doi: 10.1111/ijlh.12486.
45. Chng W.J., Chung T.H., Kumar S., Usmani S., Munshi N., Avet-Loiseau H., Goldschmidt H., Durie B., Sonneveld P. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2016; 30(5): 1071–8. doi: 10.1038/leu.2015.341.
46. Munshi N.C., Anderson K.C., Bergsagel P.L., Shaughnessy J., Palumbo A., Durie B., Fonseca R., Stewart A.K., Harousseau J.L., Dimopoulos M., Jagannath S., Hakej R., Sezer O., Kyle R., Sonneveld P., Cavo M., Rajkumar S.V., San Miguel J., Crowley J., Avet-Loiseau H.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011; 117(18): 4696–700. doi: 10.1182/blood-2010-10-300970.
47. Chanukuppa V., Taware R., Taunk K., Chatterjee T., Sharma S., Somasundaram V., Rashid F., Malakar D., Santra M.K., Rapole S. Proteomic Alterations in Multiple Myeloma: A Comprehensive Study Using Bone Marrow Interstitial Fluid and Serum Samples. *Front Oncol*. 2021; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.566804.
48. Łuczak M., Kubicki T., Rzetelska Z., Szczepaniak T., Przybyłowicz-Chalecka A., Ratajczak B., Czerwińska-Rybak J., Nowicki A., Joks M., Jakubowiak A., Komarnicki M., Dyteld D. Comparative proteomic profiling of sera from patients with refractory multiple myeloma reveals potential biomarkers predicting response to bortezomib-based therapy. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(6): 392–400. doi: 10.20452/pamw.4032.
49. Rajpal R., Dowling P., Meiller J., Clarke C., Murphy W.G., O'Connor R., Kell M., Mitsiades C., Richardson P., Anderson K.C., Clynes M., O'Gorman P. A novel panel of protein biomarkers for predicting response to thalidomide-based therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Proteomics*. 2011; 11(8): 1391–402. doi: 10.1002/pmic.201000471.
50. Ismail N.H., Mussa A., Al-Khreisat M.J., Mohamed Yusoff S., Husin A., Johan M.F. Proteomic Alteration in the Progression of Multiple Myeloma: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(14): 2328. doi: 10.3390/diagnostics13142328.
51. Hillen F., Griffioen A.W. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26(3–4): 489–502. doi: 10.1007/s10555-007-9094-7.
52. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005; 438(7070): 932–6. doi: 10.1038/nature04478.
53. Feng Q., Guo P., Wang J., Zhang X., Yang H.C., Feng J.G. High expression of SDF-1 and VEGF is associated with poor prognosis in patients with synovial sarcomas. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3): 2597–603. doi: 10.3892/etm.2018.5684.
54. Khan R., Sharma M., Kumar L., Husain S.A., Sharma A. Inter-relationship and expression profiling of cyclooxygenase and angiogenic factors in Indian patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2013; 92(1): 101–9. doi: 10.1007/s00277-012-1572-5.
55. Khan R., Sharma M., Kumar L., Husain S.A., Sharma A. Cinnamon extract exhibits potent anti-proliferative activity by modulating angiogenesis and cyclooxygenase in myeloma cells. *J Herb Med*. 2016; 6(3): 149–56. doi: 10.1016/j.hermed.2016.04.001.
56. Sezer O., Niemöller K., Eucker J., Jakob C., Kaufmann O., Zavrski I., Dietel M., Possinger K. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2000; 79(10): 574–7. doi: 10.1007/s002770000236.
57. Kawano Y., Roccaro A.M., Ghobrial I.M., Azzi J. Multiple Myeloma and the Immune Microenvironment. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017; 17(9): 806–18. doi: 10.2174/1568009617666170214102301.
58. Kamimura N., Wolf A.M., Iwai Y. Development of Cancer Immunotherapy Targeting the PD-1 Pathway. *J Nippon Med Sch*. 2019; 86(1): 10–4. doi: 10.1272/jnms.2019.86-2.
59. Zhang X., Liu L., Zhou S., Zhao K., Song Z., Hu G., Zhang T., Li Y., Qiu L., Li L., Qian Z., Meng B., Pan Y., Ren X., Wang X., Zhang H., Fu K. Plasma soluble programmed death ligand 1 levels predict clinical response in peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2019; 37(3): 270–6. doi: 10.1002/hon.2636.
60. Braga W.M., da Silva B.R., de Carvalho A.C., Maekawa Y.H., Bortoluzzo A.B., Rizzatti E.G., Atanackovic D., Colleoni G.W. FOXP3 and CTLA4 overexpression in multiple myeloma bone marrow as a sign of accumulation of CD4(+) T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63(11): 1189–97. doi: 10.1007/s00262-014-1589-9.
61. Dhodapkar M.V. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*. 2016; 128(23): 2599–606. doi: 10.1182/blood-2016-09-692954.
62. Nooka A.K., Wang M.L., Yee A.J., Kaufman J.L., Bae J., Peterkin D., Richardson P.G., Raje N.S. Assessment of Safety and Immunogenicity of PVX-410 Vaccine With or Without Lenalidomide in Patients With Smoldering Multiple Myeloma: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12). doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3267.
63. Paiva B., Azpilikueta A., Puig N., Ocío E.M., Sharma R., Oyajobi B.O., Labiano S., San-Segundo L., Rodriguez A., Aires-Mejia I., Rodriguez I., Escalante F., de Coca A.G., Barez A., San Miguel J.F., Melero I. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015; 29(10): 2110–3. doi: 10.1038/leu.2015.79.
64. Siegel D.S., Schiller G.J., Samaras C., Sebag M., Berdeja J., Ganguly S., Matous J., Song K., Seet C.S., Talamo G., Acosta-Rivera M., Bar M., Quick D., Anz B., Fonseca G., Reece D., Pierceall W.E., Chung W., Zafar F., Agarwal A., Bahlis N.J. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia*. 2020; 34(12): 3286–97. doi: 10.1038/s41375-020-0813-1.
65. Ali Syeda Z., Langden S.S.S., Munkhzul C., Lee M., Song S.J. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(5): 1723. doi: 10.3390/ijms21051723.
66. Rossi M., Amodio N., Di Martino M.T., Tagliaferri P., Tassone P., Cho W.C. MicroRNA and multiple myeloma: from laboratory findings to translational therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 15(5): 459–67. doi: 10.2174/1389201015666140519104743.
67. Chen D., Yang X., Liu M., Zhang X., Xing E. Roles of miRNA dysregulation in the pathogenesis of multiple myeloma. *Cancer Gene Ther*. 2021; 28(12): 1256–68. doi: 10.1038/s41417-020-00291-4.
68. Doan M., Vorobjev I., Rees P., Filby A., Wolkenhauer O., Goldfeld A.E., Lieberman J., Barteneva N., Carpenter A.E., Hennig H. Diagnostic Potential of Imaging Flow Cytometry. *Trends Biotechnol*. 2018; 36(7): 649–52. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.12.008.
69. Wolff H.B., Steeghs E.M.P., Mfumbilwa Z.A., Groen H.J.M., Adang E.M., Willems S.M., Grünberg K., Schuurin E., Ligtenberg M.J.L., Tops B.B.J., Coupé V.M.H. Cost-Effectiveness of Parallel Versus Sequential Testing of Genetic Aberrations for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer in the Netherlands. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6. doi: 10.1200/PO.22.00201.
70. Yao Q., Bai Y., Orfao A., Chim C.S. Standardized Minimal Residual Disease Detection by Next-Generation Sequencing in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2019; 9: 449. doi: 10.3389/fonc.2019.00449.
71. Yao Q., Bai Y., Orfao A., Kumar S., Chim C.S. Upgraded Standardized Minimal Residual Disease Detection by Next-Generation Sequencing in Multiple Myeloma. *J Mol Diagn*. 2020; 22(5): 679–84. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.02.005.
72. Mishima Y., Paiva B., Shi J., Park J., Manier S., Takagi S., Masoud M., Perilla-Glen A., Aljawai Y., Huynh D., Roccaro A.M., Sacco A., Capelletti M., Detappe A., Alignani D., Anderson K.C., Munshi N.C., Prosper F., Lohr J.G., Ha G., Freeman S.S., Van Allen E.M., Adalsteinsson V.A., Michor F., San Miguel J.F., Ghobrial I.M. The Mutational Landscape of Circulating Tumor Cells in Multiple Myeloma. *Cell Rep*. 2017; 19(1): 218–24. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.025.
73. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016; 43(6): 676–81. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
74. Xu J., Xu P., Han Q., Sun J., Chen B., Dong X. Socioeconomic status-based survival disparities and nomogram prediction for patients with multiple myeloma: Results from American and Chinese populations. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.941714.
75. Callander N.S., Baljevic M., Adekola K., Anderson L.D., Campanaro E., Castillo J.J., Costello C., Devarakonda S., Elsedawy N., Faiman M., Garfall A., Godby K., Hillengass J., Holmberg L., Htut M., Huff C.A., Hultcrantz M., Kang Y., Larson S., Liedtke M., Martin T., Omel J., Sborov D., Shain K., Stockerl-Goldstein K., Weber D., Berardi R.A., Kumar R., Kumar S.K. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(1): 8–19. doi: 10.6004/jncn.2022.0002.
76. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(7): 719–34. doi: 10.1002/ajh.24402.
77. Fechtner K., Hillengass J., Delorme S., Heiss C., Neben K., Goldschmidt H., Kauczor H.U., Weber M.A. Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems. *Radiology*. 2010; 257(1): 195–204. doi: 10.1148/radiol.10091809.

Поступила/Received 13.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 31.08.2023

Принята к публикации/Accepted 18.09.2023

ABOUT THE AUTHORS

Iyashwarya Bhaskar Kalarani, Junior Research Fellow, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Chettinad Hospital and Research Institute (Tamilnadu, India). Author ID (Scopus): 57475835600. ORCID: 0000-0001-9368-3434.

Ramakrishnan Veerabathiran, Associate Professor in Genetics, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Chettinad Hospital and Research Institute (Tamilnadu, India). E-mail: rkgenes@gmail.com. Author ID (Scopus): 55632777000. ORCID: 0000-0002-9307-5428.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ramakrishnan Veerabathiran: designed the study, corrected the manuscript for submission.

Iyashwarya Bhaskar Kalarani: have written the contents.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors thank the Chettinad Academy of Research Education for their constant support and encouragement.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Iyashwarya Bhaskar Kalarani, младший научный сотрудник факультета смежных медицинских наук, Академии исследований и образования Четтинад, больницы и научно-исследовательского института Четтинад (Тамилнаду, Индия).

Ramakrishnan Veerabathiran, доцент кафедры генетики факультета смежных медицинских наук, Академии исследований и образования Четтинад, больницы и научно-исследовательского института Четтинад (Тамилнаду, Индия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Ramakrishnan Veerabathiran: разработал исследование, написал статью, исправил окончательную версию рукописи.

Iyashwarya Bhaskar Kalarani: написал статью.

Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы благодарят Академию исследовательского образования Четтинада за постоянную поддержку.

Для цитирования: Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Жидкова Е.М., Хитрово И.А., Якубовская М.Г. Эндокринные дизрапторы в канцерогенном фоне биосферы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 145–160. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-145-160

For citation: Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Zhidkova E.M., Khitrovo I.A., Yakubovskaya M.G. Endocrine disruptors as promoters of biosphere carcinogenic background. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 145–160. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-145-160

ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРАПТОРЫ В КАНЦЕРОГЕННОМ ФОНЕ БИОСФЕРЫ

Г.А. Белицкий, К.И. Кирсанов, Е.А. Лесовая, Е.М. Жидкова, И.А. Хитрово,
М.Г. Якубовская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Цель исследования – представить современную концепцию по влиянию эндокринных дизрапторов, вносящих существенный вклад в общий уровень загрязнения биосферы антропогенными ксенобиотиками, на процесс канцерогенеза. **Материал и методы.** При подготовке обзора были проанализированы статьи по изучению эффектов эндокринных дизрапторов, имеющиеся в информационных базах биомедицинской литературы SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science, РИНЦ. В обзоре процитированы 65 современных публикаций, из которых 21 работа была опубликована в течение трех последних лет, 3 статьи представляют собой официальные документы по рискам, сопряженным с использованием эндокринных дизрапторов, а 10 статей относятся к публикациям, создающим предпосылки для выделения данных соединений в отдельную функциональную группу. **Результаты.** Наиболее изучена роль эндокринных дизрапторов в возникновении злокачественных новообразований репродуктивных органов. Данные соединения в качестве агонистов или антагонистов нарушают гормональный баланс организма, синтез естественных гормонов, их секрецию, транспорт, метаболизм, связывание и деградацию. Кроме того, они стимулируют альтернативные пути пролиферации, активируя рецепторы, сопряженные с G-белком, эстроген-связанный рецептор ER α , β -адреновые рецепторы и ряд других. Одним из основных механизмов действия эндокринных дизрапторов является влияние на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, а именно, на метилирование/деметилирование CpG островков ДНК, модификацию гистонов и экспрессию некодирующих РНК. Эффекты ряда эндокринных дизрапторов могут не иметь линейной зависимости от дозы и времени экспозиции и могут быть вызваны концентрациями, соответствующими их реальному содержанию в биосфере и обнаруживаемыми в крови пуповины и женском молоке. Кроме того, активируя изоформы цитохрома P450, они способствуют метаболической активации проканцерогенных соединений, которые в смеси с ними загрязняют биосферу. При этом эндокринные дизрапторы повышают риск развития злокачественных новообразований гормон-зависимых органов как при непосредственной экспозиции организма, так и в результате трансплацентарного воздействия. **Заключение.** Эндокринные дизрапторы, относящиеся к негенотоксичным канцерогенам, являются распространенными загрязнителями окружающей среды. Нарушая гормональную регуляцию дифференцировки и функционирования гормон-продуцирующих и гормон-респонсивных клеток, эти соединения могут индуцировать/промотировать процессы канцерогенеза.

Ключевые слова: эндокринные дизрапторы, промоторы, канцерогенез, гормоны, эстрогены, андрогены, пестициды, молочная железа, эпигенетика, предстательная железа, легкие.

ENDOCRINE DISRUPTORS AS PROMOTERS OF BIOSPHERE CARCINOGENIC BACKGROUND

G.A. Belitsky, K.I. Kirsanov, E.A. Lesovaya, E.M. Zhidkova, I.A. Khitrovo,
M.G. Yakubovskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The main aim of the study is to analyze modern knowledge on endocrine disruptors, non-genotoxic carcinogens, contributing significantly to the total level of contamination of the biosphere by anthropogenic blastomogens. **Material and Methods.** For the review preparation, we analyzed articles on molecular mechanisms of the effects of endocrine disruptors, available at biomedical literature databases SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science, RSCI. The review cited 65 recent publications, 21 of them being published over the past three years, 3 papers being the official documents on hazards associated with the use of endocrine disruptors, and 10 papers presenting a background to separate endocrine disruptors into the group of compounds with specific functional activity. **Results.** The role of endocrine disruptors involves the development of the tumors of reproductive organs. They may reveal the properties of strong agonists or antagonists disrupting the hormonal balance by inhibition of the synthesis of natural hormones, their secretion, transport, metabolism, binding or degradation. In addition, they activate alternative proliferation signaling pathways by activating G-protein-coupled receptors, estrogen-bound ERR γ or/and β -adrenergic receptors. The main mechanism of action of endocrine disruptors is the induction of epigenetic modifications, in particular, methylation/demethylation of CPG DNA islands, histone modifications and changes in expression of non-coding RNA. Since the effects of endocrine disruptors are nonlinear, they can be caused by concentrations corresponding to the real content in the biosphere and detected in the umbilical blood and breast milk. In addition, they contribute to the metabolic activation of the procarcinogens, the main component of air pollution, by activation of the cytochrome P450 isoforms. **Conclusion.** Endocrine disruptors can underlie the development of tumors of hormone-dependent organs both at direct and transplacental exposure.

Key words: endocrine disruptors, promoters, carcinogenesis, hormone, estrogens, androgens, pesticides, breast, epigenetics, prostate, lung.

Введение

Понятия «промоторы канцерогенеза» и «негенотоксические канцерогены» возникли более 80 лет назад после того, как выяснилось, что некоторые немутагенные соединения повышают частоту возникновения злокачественных опухолей. Под эти частично перекрывающиеся понятия подходят ксенобиотики, нарушающие гормональный гомеостаз организма и обозначаемые как эндокринные дизрапторы (ЭД). Изучение таких соединений началось с выявления неблагоприятных эффектов диэтилстильбэстрола в 1971 г. [1]. Несмотря на введение определенных регламентирующих норм, ограничивающих использование ЭД, экономический ущерб, связанный с неблагоприятными последствиями их воздействия на здоровье людей, составляет в Евросоюзе 217 млрд долларов, в США – 340 млрд долларов [2]. К ЭД относят компоненты промышленных растворителей и смазочных материалов (полихлорированные бифенилы, полибромированные дифенилы и диоксины), пластмасс (бисфенол А), пластификаторов (фталаты), некоторые пестициды (метоксихлор, хлорпирифос, дихлордифенилтрихлорэтан) и фармацевтические средства (диэтилстильбэстрол). Неблагоприятные последствия воздействий ЭД включают репродуктивную дисфункцию, врожденные дефекты, ожирение, сахарный диабет, сердечно-легочные заболевания, нейрорповеденческие дисфункции и снижение когнитивных способностей. Кроме того, с экспозицией ЭД связывают рост заболеваемости злокачественными новообразованиями гормонозависимых органов. По прогнозу Американского противоракового сообщества к 2040 г. заболеваемость раком молочной железы в мире составит

28,4 млн случаев, что примерно на 47 % превысит показатели 2020 г. Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в мире занимает 3-е место после рака молочной железы (РМЖ) и легкого и составила в 2020 г. 1 414 259 новых случаев [3, 4]. Затраты на лечение этих заболеваний в 2015 г. составили в странах Евросоюза 163 млрд евро, в США – 340 млрд долларов [5, 6].

В этиологии этих новообразований играют роль как наследуемые генетические особенности, так и факторы окружающей среды и компоненты питания. Анализ онкологической заболеваемости 44 788 пар близнецов из Швеции, Дании и Финляндии показал, что вклад генетических особенностей не является решающим. Его доля в возникновении РПЖ составила 42 %, РМЖ – 27 %, рака толстой кишки – 35 %. Остальной риск в большей степени связывали с влиянием внешних факторов и в первую очередь с растущим загрязнением биосферы канцерогенными ксенобиотиками [7, 8].

В обзоре представлены данные о наиболее распространенных ЭД и освещены основные механизмы их влияния на процессы злокачественной трансформации клеток и промоции канцерогенеза.

Эндокринные дизрапторы биосферы

Основную массу ЭД составляют антропогенные ксенобиотики, используемые в качестве растворителей, пластификаторов, антипиренов, фунгицидов, пестицидов и фармацевтических препаратов. Такими же свойствами обладают и некоторые природные соединения. Их структура и химические свойства крайне разнообразны и отличны от натуральных лигандов эндокринных рецепторов [9–11] (рис. 1).

Эндокринные дизрапторы используются в различных сферах жизнедеятельности, и к настоящему времени к ним относят более 200 химических соединений. Наиболее распространенными ЭД являются бисфенолы, фталаты, парабены, диоксины, алкилфенолы, оловосодержащие органические соединения, полихлорированные бифенилы, перфторалканы, бензофеноны и природные соединения, такие как фитоэстрогены генистеин и ресвератрол, микоэстроген α -зераланол (табл. 1). К возможным эндокринным дизрапторам относят и алкалоид синефин, широко используемый в качестве жиросжигающей биологически активной добавки и обладающий потенциальными антиэстрогенными свойствами (рис. 1).

Существенно, что один и тот же ЭД может обладать тропностью к нескольким ядерным рецепторам. Например, оловоорганические соединения, типа трибутилтина, широко используемые в промышленности и сельском хозяйстве, ковалентно связываются с ретиноидным X рецептором и рецепторами активации пролиферации пероксисом,

а синтетический нестероидный микоэстроген α -зераланол, используемый в качестве стимулятора роста домашнего скота, обладает таким же сродством к ядерным рецепторам эстрогенов, как и эстрадиол, и, следовательно, может конкурировать с ним или/и воспроизводить его эффект у человека, если в мясе сохраняются его остатки [9]. р-Синефрин, агонист β -адреновых рецепторов, обладает антиэстрогенным потенциалом [11], а также косвенно может влиять на функциональную активность глюкокортикоидного рецептора, о чем свидетельствует анализ молекулярных эффектов других, структурно схожих с синефрином агонистов β -адреновых рецепторов [12].

С рецептором прегнана X (PXR), который влияет на биосинтез, распределение и метаболизм стероидов, желчных кислот и ксенобиотиков, связывается большое количество структурно разнообразных соединений с широким диапазоном значений коэффициента сродства (K_d от 0,1 до 100 мМ). Его лигандами являются пестициды, фенолы, фитоэстрогены, косметические и лекарственные

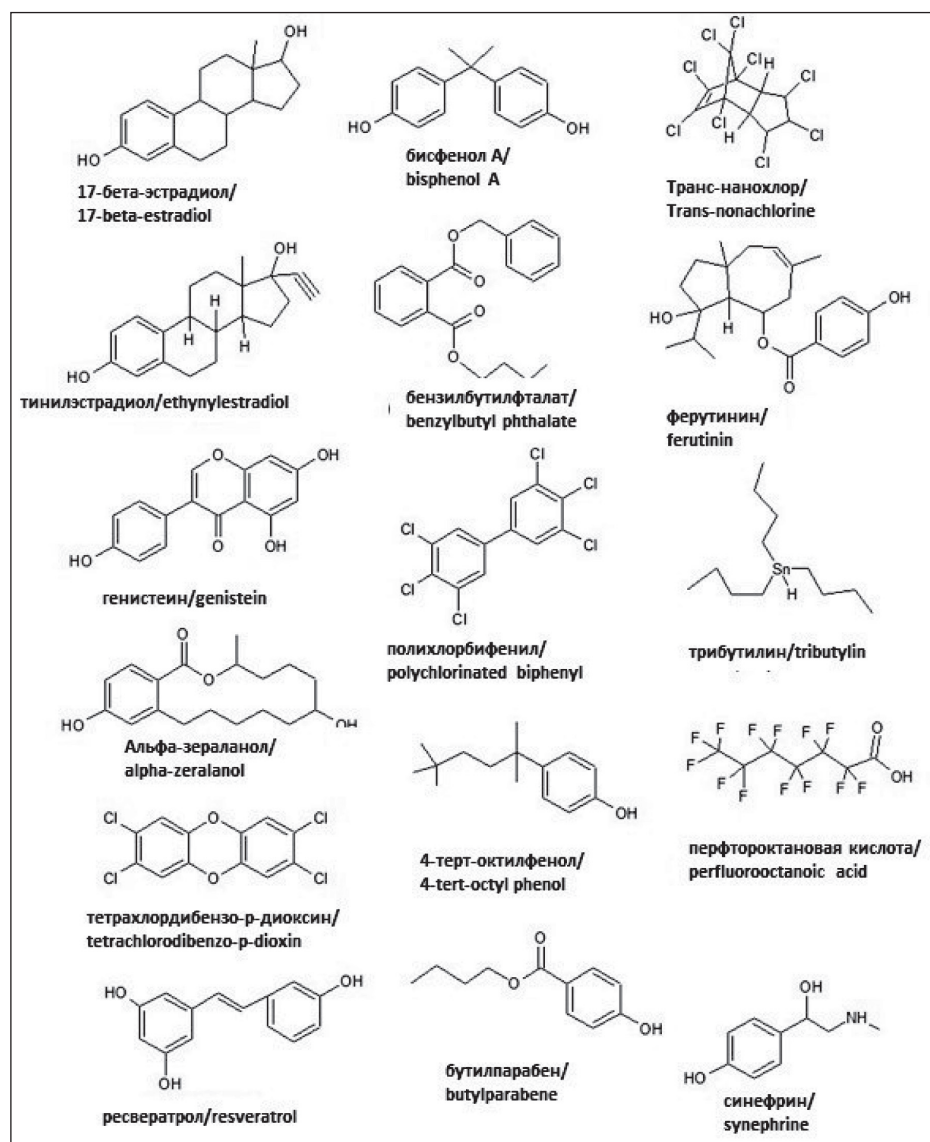


Рис. 1. Структуры эндокринных дизрапторов в сравнении с 17 β -эстрадиолом. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Structures of the endocrine disruptors in comparison with 17 β -estradiol.

Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Наиболее распространенные эндокринные дизрапторы, их использование и производство
The most widespread endocrine disruptors, their use and manufacturing

Соединение/ Compound	Группа/Group	Использование/Use	Объем производства/ The amount of manufacturing
Бисфенол А/ Bisphenol A	Органическое фенольное соединение/ Organic phenolic compound	Компонент широкого спектра поликарбонатных пластиков и эпоксидных смол, проявителя термобумаги, красок, покрытия банок для пищевых продуктов и напитков, упаковок пищевых продуктов, зубных герметиков и других стоматологических материалов/ A component of a wide range of polycarbonate plastics and epoxy resins, developer of thermal paper, paints, coating of cans for food and beverages, food packaging, dental sealants and other dental materials.	Более 10 млн тонн ежегодно/ More than 10 million tons annually
Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ)/ Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	Инсектицид/ Insecticide	Использовали в качестве инсектицида, до 1972 г. применяли более 800 тыс. тонн в год, объем суммарного потребления в США превысил 600 тыс. тонн. Химически стабильное соединение, накапливается в окружающей среде/ They were used as an insecticide, until 1972 they used more than 800 thousand tons per year, the volume of total consumption in the USA exceeded 600 thousand tons. Chemically stable compound, accumulates in the environment	В настоящее время производится в Китае, Корейской народной демократической республике и Индии (около 5 тыс. тонн ежегодно) как средство борьбы с вспышками малярии и лейшманиоза/ Currently produced in China, the Democratic People's Republic of Korea and India (about 5 thousand tons annually) as a means of combating outbreaks of malaria and leishmaniasis
Дихлордифенилтрихлорэтилен/ Dichlorodiphenyltrichloroethylene	Метаболит инсектицида ДДТ/ Metabolite of the insecticide DDT		Производится в целях контроля и исследований/ Produced for the purposes of control and research
Диоктилфталат (диэтилгексилфталат)/ Diethyl phthalate (diethylhexyl phthalate)	Пластификатор/ Plasticizer	Компонент косметических средств (гелей, шампуней), в 2015 г. запрещен в Евросоюзе в производстве детских товаров/ A component of cosmetics (gels, shampoos), in 2015, was banned in the European Union in the production of children's goods	До 1980 г. ежегодное производство только в Европе более 1 млн тонн, в настоящее время около 100 тонн производится ежегодно, производство и использование регламентируется/ Until 1980, the annual production in Europe alone was more than 1 million tons, currently about 100 tons are produced annually, production and use are regulated
Метоксиацетат/ Methoxyacetate	Метаболит растворителя метоксиэтанола/ Metabolite of the solvent methoxyethanol	Метоксиэтанол используют в производстве полупроводников и красок/ Methoxyethanol is used in the production of semiconductors and dyes	Использование метоксиэтанола в косметической продукции запрещено СанПиН 1.2.676, т. к. при его метаболизме образуется метоксиацетат (МАО)/ The use of methoxyethanol in cosmetic products is prohibited by SanPiN 1.2.676, because its metabolism produces methoxyacetate (MAA).
Перхлораты/ Perchlorates	Соли, сложные эфиры хлорной кислоты (HClO ₄)/ Salts, esters of perchloric acid (HClO ₄)	Загрязнение хлорсодержащих отбеливателей, компонент ракетного топлива/ Contamination of chlorine-containing bleach, a component of rocket fuel	Производится 1 млн тонн, есть способы очистки питьевой воды от контаминации этим ЭД/ 1 million tons are produced, there are ways to purify drinking water from contamination with this ED

Окончание таблицы 1/End of Table 1

Полихлорированные бифенилы/ Polychlorinated biphenyls	Органические соединения хлора с формулой $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ / Organic chlorine compounds with the formula $C_{12}H_{10-x}Cl_x$	Изготовление копировальной бумаги, в производстве диэлектриков и охлаждающих жидкостей для электрооборудования/ Production of carbon paper, in the production of dielectrics and coolants for electrical equipment	Было произведено более 1,2 млн тонн, с 1979 г. производство запрещено, но загрязнение остается из-за стабильности соединений/ More than 1.2 million tons were produced, production has been banned since 1979, but pollution remains due to the stability of the compounds
Диэтилстильбэстрол/ Diethylstilbestrol	Лиганд ЭР/ ER ligand	Фармацевтический препарат/ Pharmaceutical preparation	Используют в терапии РПЖ /Prostate cancer therapy
Алкалоид синефин/ Alkaloid synephrine	Фитоэстроген/ Phytoestrogen	Компонент биологически активных добавок/ Biologically active supplement	Производился в качестве противоастматического, гипотензивного и противошокового препарата/ It was produced as an anti-asthmatic, antihypertensive and anti-shock drug

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

препараты и т.д. В связи с таким структурным и функциональным разнообразием предсказать построению молекулы наличие свойств ЭД у вновь создаваемых химических соединений затруднительно. В то же время нераспознанные ЭД уже в наномолярных концентрациях могут вызывать широкий спектр повреждений в эндокринной системе, поскольку зависимость их действия от дозы может носить нелинейный характер. Это особенно важно иметь в виду, поскольку их эффекты могут проявляться в диапазоне концентраций, соответствующих нормальному уровню эндогенных гормонов в организме человека [13, 14].

Влияние эндокринных дизрапторов на систему гормональной регуляции процессов жизнедеятельности клеток у млекопитающих

Эндокринная система наряду с нервной играет основную роль в становлении и интеграции всех тканей организма, она определяет его пренатальное и постнатальное развитие, половые различия, фертильность и многие другие свойства и функции. Дисбаланс ее гормонов влечет за собой тяжелые последствия, в том числе канцерогенез во многих органах. Эндокринные дизрапторы вызывают изменения эндокринной регуляции организма на всех его уровнях – от центральных до периферических – и в первую очередь воздействуют на гипоталамо-гипофизарную систему. Выработка гипоталамусом полипептидных гормонов гонадотропина, кортикотропина, соматотропина и тиреотропина стимулирует синтез гипофизом гормонов, регулирующих секрецию периферических эндокринных желез, в частности половых. Такая организация системы предполагает в случае повреждения одного из ее звеньев эффект домино для всех эфферентных, а затем и афферентных компонентов по механизму отрицательной обратной связи.

Помимо желез внутренней секреции, гомеостаз тканей регулирует диффузная эндокринная система, элементы которой присутствуют практически во всех тканях в виде гормонпродуцирующих клеток. Образование стероидных гормонов в периферических тканях-мишенях обозначают как интракринный синтез. Этот автономный процесс особенно выражен в клетках таких новообразований, как рак предстательной и молочной желез. В этих случаях основными стероидными предшественниками андрогенов и эстрогенов являются полифункциональный стероидный гормон надпочечников дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат ДГЭА-SO₄ [15–19]. Рассматривая эффекты ЭД в различных органах и тканях, следует четко представлять, что они складываются из действия этих агентов на центральную нейроэндокринную и периферическую интракринную системы.

Установленные факты влияния ЭД на риск развития злокачественных новообразований

Влияния ЭД на риск развития рака молочной железы

Из широкого круга ЭД, загрязняющих биосферу, следует выделить пестициды, как наиболее распространенные и связанные с потребностями человека. Эти соединения, наряду с бисфенолом А (БФА), наиболее изучены в качестве факторов, повышающих риск РМЖ [20]. Показано, что этот риск был в 5 раз выше у женщин, которые в 1940-е гг., когда ДДТ считался безопасным пестицидом, работали с ним в возрасте до полового созревания. Впоследствии опухоли возникали у них в пременопаузальном периоде, когда болезнь протекает наиболее злокачественно. Работа с этим ЭД у взрослых женщин также увеличивала частоту РМЖ, т.е. клетки молочной железы чувствительны к действию ДДТ в любом возрасте [21, 22].

Особую чувствительность к повреждающему действию ЭД проявляют эндокринные органы плодов и новорожденных. Помимо канцерогенного действия при этом может изменяться половая диморфная организация гипоталамуса с последующим нарушением репродуктивной функции у взрослых [23–25].

Помимо пестицидов одним из наиболее активных ЭД является БФА. Пренатальная обработка крыс этим соединением вызывает изменения и в центральных эндокринных органах, в частности, в гиппокампе и гипоталамусе она изменяет экспрессию нескольких генов: (*DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *ESR1*, *ESR2*, *AVP*, *AR*, *OXT*, *OTR* и *BDNF*), причем в случае *BDNF*, кодирующего нейротрофин, *DNMT3B*, гене метилтрансфераз, и *ESR1*, гене эстрогенового рецептора ER α , это происходит путем изменения метилирования ДНК в 5'-промоторных областях. Обработка новорожденных животных также значительно снижала в их гипоталамусе экспрессию эстрогеновых рецепторов ER α , ER β и белка киссептина (*Kiss1*), который играет важную роль в секреции гонадотропин-рилизинг гормона в период полового созревания.

Пренатальное и раннее постнатальное воздействие БФА на крыс также вызывало у потомков ранние неопластические изменения в молочных железах и аденокарциномы в возрасте после 3 мес. При этом содержание неконъюгированного БФА в крови самок, плодов и детенышей было на том же уровне, что обнаруживается и у человека. Культивирование клеток эпителия молочной железы человека HME1 и MCF7 в течение 2 мес в присутствии наномолярных концентраций БФА, 4-трет-октилфенола и гексабромциклододекана вызвало активацию маркеров повреждения ДНК – pH2A.X, pCHK1, pCHK2, p-P53 и эпигенетические изменения в виде метилирования онкосупрессоров TIMP3, CHFR, ESR1, IGSF4, CDH13 и GSTP1. Кроме того, данные агенты индуцировали фосфорилирование киназ канцерогенного сигналинга EGFR, CREB, CTE6, C-Jun, Stat3, HSP6, HSP27, AMPK α 1, FAK, P53, GSK-3 α/β и P70S6 в HME1. В результате клетки приобрели способность формировать колонии в мягком агаре и прорасти в коллаген, что характерно для злокачественной трансформации [26, 27].

Влияния ЭД на риск развития рака предстательной железы

Заболеваемость раком предстательной железы также коррелирует с повышенной экспозицией к ЭД. Эпидемиологические исследования демонстрируют более высокий риск РПЖ у занятых в сельском хозяйстве и контактирующих с пестицидами, чем среди населения в целом. Особенную опасность представляют хлорорганические пестициды, такие как упоминавшийся ДДТ, лордан, диэлдрин и гептахлор, которые кумулируются в жировой ткани. В

частности, есть данные о том, что в сыворотке больных РПЖ находили больше β - и γ -гексахлоргексана и ДДТ, чем у здоровых [28, 29]. В эксперименте у самцов, подвергшихся в период эмбрионального развития воздействию таких ЭД, как фунгицид винклозолин, диоксин, ДДТ, сумма углеводов ракетного топлива или смесь пестицида с репеллентом (перметрин плюс N, N-диэтилметатолауамид), происходят наследуемые изменения эпигенома, которые и в третьем поколении приводят к аномалиям семенников, дефектам сперматогенеза, аномалиям строения предстательной железы и почек. У самок в данном эксперименте по наследству передавался поликистоз яичников [30, 31].

Помимо пестицидов в повышении заболеваемости РПЖ играет роль также и БФА. Косвенно на это указывает то, что в моче у таких больных в ряде случаев обнаруживается более высокое содержание этого дизраптора по сравнению со здоровым контролем [32–34].

Прямое и опосредованное канцерогенное действие БФА на клетки предстательной железы многогранно [29, 31]. Оно вызывает аномальные посттранскрипционные и посттрансляционные эпигенетические модификации в генах, относящихся к пропролиферативным сигнальным путям модификации хроматина, метилирования промоторов генов-супрессоров и модификации гистонов. Кроме того, он усиливает фосфорилирование АКТ и ERK в стволовых клетках, экспрессирующих эстрогеновый рецептор и связанный с G-белком рецептор GPR30. БФА повышает у стареющих самцов уровень эстрадиола, стимулирующего канцерогенез в предстательной железе, а также нарушает кальциевую сигнализацию, в результате активируются миграция клеток и метастазирование.

Влияния ЭД на риск развития рака легкого

Клетки легкого обладают высокой гормонопродуцирующей активностью, и их малигнизация также связана с гормональными факторами, в частности с эстрогенами. Риск развития рака легких у курящих женщин в 3 раза выше, чем у курящих мужчин. Особенно это касается женщин, принимающих заместительную гормональную терапию или оральные контрацептивы. При этом уровни аддуктов ДНК, так же как и мутации в супрессоре p53 и протоонкогене K-RAS, у них выше. Предполагается, что эндогенные и экзогенные половые стероиды усиливают действие канцерогенов табака. Это предположение подтверждается и тем, что у курящих мужчин, получавших эстрогены для уменьшения частоты сердечных приступов, отмечена повышенная смертность от рака легких. В связи с этим данный профилактический прием был запрещен [35, 36].

Связанность эффектов полициклических ароматических углеводов (ПАУ) и эстрогенов объясняется тем, что оба типа соединений являются лигандами рецептора углеводов (AhR),

который регулирует изоформы CYP1A1 и CYP1B1 цитохрома P450. При этом бенз(а)пирен из табачного дыма активируется до канцерогенного диолэпоксиды, а 17 β -эстрадиол – до катехолэстрогенов 2-ОН и 4-ОН. Производные 4-катехолэстрогенов (электрофильные 3,4-хиноны), как и диолэпоксиды ПАУ, канцерогенны в связи со значительной реакционной способностью и образованием аддуктов с нуклеофильными группами ДНК [37] (рис. 2).

Таким образом, ПАУ табачного дыма в качестве ЭД могут, с одной стороны, ослаблять эффект эстрогенов, поскольку комплекс AhR-ARNT может связываться с последовательностями ДНК генов, ингибируя ER-зависимую транскрипцию, однако, по-видимому, преобладает взаимная стимуляция метаболизма ER и ПАУ за счет повышения активности изоформ CYP1A1 и CYP1B1 и усиления взаимной метаболической активации.

Ключевые характеристики ЭД

В связи с многообразием химической структуры ЭД их выявление по структурным характеристикам весьма затруднено. Для решения этого вопроса в последние годы Совет экспертов США, Японии, Англии и Франции предложил ориентироваться на 10 ключевых характеристик (КХ) ЭД подобно тому, как это принято в оценке потенциальной канцерогенной активности химических соединений [38]. Эти характеристики соответствуют способности ЭД оказывать следующие эффекты на систему гормональной регуляции гомеостаза организма: (1) активировать или усиливать активность гормонального рецептора; (2) подавлять активность гормонального рецептора; (3) вызывать изменение уровня экспрессии гормонального рецептора; (4) нарушать передачу сигнала активированного гор-

монального рецептора; (5) влиять на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов; (6) нарушать синтез гормонов; (7) нарушать секрецию синтезированных гормонов; (8) нарушать транспортировку и распределение гормонов в организме; (9) влиять на процесс деградации и экскреции гормона; (10) влиять на дифференцировку и функционирование гормон-продуцирующих и гормон-респонсивных клеток (табл. 2).

Влияние ЭД на систему эпигенетической регуляции экспрессии генов

Одним из главных молекулярных механизмов действия ЭД на дифференцировку клеток, уровень экспрессии гормональных рецепторов и белков, участвующих в процессах транскрипции, передачи сигнала от активированного гормонального рецептора, метаболизма и транспорта гормона, является их влияние на систему эпигенетической регуляции экспрессии генов, которое происходит благодаря метилированию/деметилированию ДНК по пятому углеродному атому цитозина в динуклеотидах CpG, посттрансляционной модификации N-концевых хвостов гистоновых белков путем их фосфорилирования, метилирования, ацетилирования, сумоилирования, убиквитинирования и других модификаций, а также изменению профиля экспрессии некодирующих РНК.

Метилирование динуклеотидов CpG осуществляется ДНК-метилтрансферазами DNMT3 (DNMT3A и DNMT3B), и это состояние сохраняется при репликации ДНК с помощью ДНК-метилтрансферазы DNMT1. Деметилирование этих сайтов происходит по двум разным механизмам: пассивно во время деления клетки и активно с помощью ТЕТ белков, последовательно окисляющих 5-meC до 5-гидроксиметилцитозина

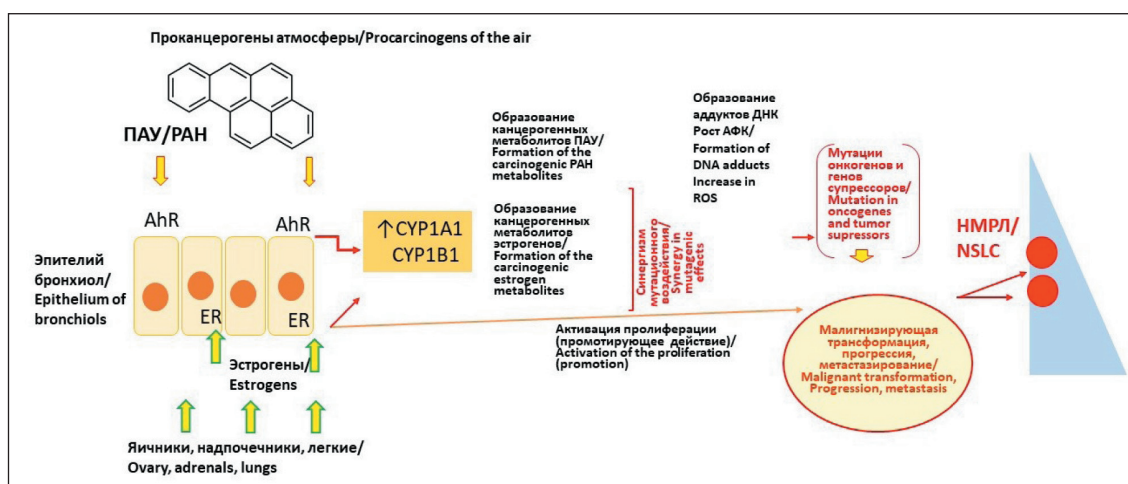


Рис. 2. Эстрогены и ПАУ табачного дыма в генезе рака легкого:

E2 – 17 β -эстрадиол; ER – рецептор эстрогена; 2-ОН/4-ОН E – оксидпроизводные эстрогена; PAH – полициклические ароматические углеводороды; CYP1A1/B1 – изоформы цитохрома P450; ROS – активные формы кислорода. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Estrogens and polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco smoke. Notes: E2 – 17 β -estradiol; ER – estrogen receptor; 2-OH/4-OH E – oxyderivatives of the estrogen; PAH – polycyclic aromatic hydrocarbons; CYP1A1/B1 – cytochrome P450 isoforms; ROS – reactive oxygen species. Created by the authors

и 5-карбоксицитозина, которые затем удаляются путем эксцизионной репарации с заменой на цитозин.

Другим механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов, как уже упоминалось, являются посттрансляционные модификации N-концевых хвостов гистоновых белков, которые играют роль «гистоновых кодов» и влияют на упаковку хроматина. Как и метилирование ДНК, модификации гистонов регулируются балансом между «пишущими» и «стирающими» системами. К первым относятся гистоновые фосфорилазы, ацетилтрансферазы и метилтрансферазы, которые модифицируют гистон, ко вторым – гистоновые

фосфатазы, деацетилазы и деметилазы, которые удаляют модифицирующие радикалы.

Одной из самых ранних реакций на различные типы повреждения ДНК является фосфорилирование гистона H2AX по серину 139 с образованием γ -H2AX. Введение беременным крысам метоксифлора, пестицида, предложенного взамен ДДТ, вызывало у рожденных самок поликистоз яичников, который сохранялся в ряде поколений. При этом наблюдалось избирательное гиперметилование CpG в промоторе ER β , при нормальном метилировании промотора ER α . Поскольку в данном эксперименте наблюдалась также повышенная экспрессия в клетках яичника Dnmt3b, предпола-

Таблица 2/Table 2

Ключевые характеристики эндокринных дизрапторов [38]
Key features of endocrine disruptors [38]

Ключевая характеристика ЭД/ Key characteristic of ED	Молекулярный механизм реализации эффекта/ Molecular mechanism of the effect	Пример воздействия ЭД/ Example of ED effect
КХ1: Активирующее или усиливающее действие соединения на рецепторы гормонов/ KC1: Activating or enhancing the activity of the compound on hormone receptors	ЭД является лигандом или агонистом гормонального рецептора/ ED is a ligand or agonist of the hormone receptor	Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), связываясь с ER α и ER β , стимулирует ER-зависимую пролиферацию, а путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком, действует как положительный аллостерический модулятор фолликулостимулирующего гормона (FSHR)/ Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), by binding to ER α and ER β , stimulates ER-dependent proliferation, and by interacting with G-protein-bound receptors, acts as a positive allosteric modulator of follicle-stimulating hormone (FSHR)
КХ2: Антагонизм с гормональными рецепторами/ KC2: Antagonism with hormonal receptors	ЭД является антагонистом трансмембранного или ядерного гормонального рецептора/ ED is an antagonist of the transmembrane or nuclear hormone receptor	ДДТ ингибирует связывание андрогенов с рецептором (AR) и андрогензависимую трансактивацию AR в клетках предстательной железы человека. Другие хлорорганические пестициды также ингибируют связывание дигидротестостерона с AR. Их действие во время внутриутробного развития может демаскулинировать плод мужского пола/ DDT inhibits androgen receptor binding (AR) and androgen-dependent AR transactivation in human prostate cells. Other organochlorine pesticides also inhibit the binding of dihydrotestosterone to AR. Their action during intrauterine development can demasculinize the male fetus
КХ3: Нарушение экспрессии гормональных рецепторов/ KC3: Impaired expression of hormonal receptors	ЭД взаимодействует с белками, участвующими в транскрипции гена рецептора гормона и ее регуляции/ ED interacts with proteins involved in the transcription of the hormone receptor gene and its regulation	ДДТ препятствует интернализации рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), а пластификатор ди(2-этилгексил) фталат снижает экспрессию рецептора минералокортикоидов, которые необходимы для синтеза тестостерона в семенниках. BPA уменьшает протеасомно-опосредованную деградацию ER β / DDT prevents the internalization of the thyroid-stimulating hormone receptor (TSH), and the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate reduces the expression of the mineralocorticoid receptor, which are necessary for the synthesis of testosterone in the testes. BPA reduces proteasome-mediated degradation of ER β
КХ4: Нарушение передачи гормонального сигнала/ KC4: Disruption of hormonal signaling	ЭД взаимодействует с белками, участвующими в транскрипции генов компонентов гормонального сигналинга/ ED interacts with proteins involved in the transcription of genes of hormonal signaling components	БРА блокирует передачу сигнала в α -клетки поджелудочной железы, секретирующие глюкагон через ингибирование ионотропного кальциевого рецептора, индуцируемого низким уровнем глюкозы. Фунгицид толлифлуанид ослабляет действие инсулина, уменьшая размер инсулинового рецептора, а широко применяемая метоксиуксусная кислота и противосудорожная вальпроевая кислота резко повышают чувствительность клеток к эстрогенам, прогестинам и другим лигандам ядерных гормональных рецепторов за счет повышения эффективности транскрипции этих рецепторов/ BPA blocks signal transmission to the alpha cells of the pancreas secreting glucagon through inhibition of the ionotropic calcium receptor induced by low glucose levels. The fungicide tolylfluamide weakens the effect of insulin, reducing the size of the insulin receptor, and the widely used methoxyacetic acid and anticonvulsant valproic acid dramatically increase the sensitivity of cells to estrogens, progestins and other ligands of nuclear hormonal receptors, by increasing the efficiency of transcription of these receptors

Продолжение таблицы 2/Table 2

KX5: Влияние на систему эпигенетической регуляции экспрессии генов/ KC5: Influence on the system of epigenetic regulation of gene expression	ЭД влияет на уровень и профиль метилирования ДНК, модификации гистонов или экспрессию некодирующих РНК/ ED affects the level and profile of DNA methylation, histone modification, or expression of non-coding RNAs	Обработка самок крыс в процессе развития плода метоксихлором увеличивает в яйчниках потомков экспрессию ДНК-метилтрансферазы DNMT3B, гиперметилюющей ДНК гена ESR2, который кодирует ERβ. Полихлордифенилы изменяют экспрессию микроРНК гипоталамуса, определяющих половой диморфизм, а BPA и фталаты изменяют экспрессию микроРНК в культурах клеток плаценты, клеток Сертоли и рака молочной железы. BPA и диэтилстильбэстрол индуцируют антисмысловую РНК (HOTAIR), стимулирующую триметилирование гистона H3K4 и увеличение пула H3K4-специфически метилтрансфераз, активирующих транскрипцию и повышающих чувствительность соответствующих генов к тестостерону/ Treatment of female rats during fetal development with methoxychlor increases the expression of DNA methyltransferase DNMT3B in the ovaries of offspring, hypermethylating DNA of the ESR2 gene that encodes ERβ. Polychlorodiphenyls alter the expression of hypothalamic microRNAs that determine sexual dimorphism, and BPA and phthalates alter the expression of microRNAs in cultures of placenta cells, Sertoli cells and breast cancer. BPA and diethylstilbestrol induce antisense RNA (HOTAIR) stimulating trimethylation of histone H3K4 and an increase in the pool of H3K4-specifically methyltransferases that activate transcription and increase the sensitivity of the corresponding genes to testosterone
KX6: Нарушение процесса синтеза гормонов/ KC6: Disruption of hormone synthesis	ЭД влияет на экспрессию и функциональную активность белков, участвующих в синтезе и метаболизме гормонов/ ED affects the expression and functional activity of proteins involved in the synthesis and metabolism of hormones	Перхлораты ингибируют синтез тиреоидного гормона, блокируя поступление йода в клетки щитовидной железы. Фталаты ингибируют синтез тестостерона в семенниках плодов крыс, что впоследствии приводит к тестостероновой недостаточности, а гербицид атразин и некоторые неоникотиноидные пестициды, действуя на новорожденных самцов мышей, стимулируют синтез эстрогенов путем активации ароматазы, превращающей тестостерон в эстроген/ Perchlorates inhibit the synthesis of thyroid hormone, blocking the flow of iodine into the cells of the thyroid gland. Phthalates inhibit the synthesis of testosterone in the testes of rat fetuses, which subsequently leads to testosterone deficiency, and the herbicide atrazine and some neonicotinoid pesticides, acting on newborn male mice, stimulate the synthesis of estrogens by activating aromatase, which converts testosterone into estrogen
KX7: Нарушение секреции гормонов и их транспортировки/ KC7: Disruption of hormone secretion and transportation	ЭД влияет на экспрессию и функциональную активность белков, обеспечивающих секрецию гормонов из клетки/ ED affects the expression and functional activity of proteins that secrete hormones from the cell	Низкие дозы ДДТ снижают секрецию кортикостерона из надпочечников грызунов. БПА в низкой дозе ингибирует поступление кальция в β-клетки поджелудочной железы, необходимого для снижения секреции инсулина, в то время как фунгицид имидазолин изменяет поступление ионов, необходимых для активации секреции инсулина/ Low doses of DDT reduce the secretion of corticosterone from the adrenal glands of rodents. BPA in a low dose inhibits the intake of calcium into the beta cells of the pancreas, which is necessary to reduce insulin secretion, while the fungicide imidazoline alters the intake of ions necessary to activate insulin secretion
KX8: Нарушение распределения или содержания циркулирующих гормонов/ KC8: Disruption of the distribution or content of circulating hormones	ЭД влияет на экспрессию и функциональную активность белков, обеспечивающих транспорт гормонов в клетке и в организме/ ED affects the expression and functional activity of proteins that provide hormone transport in the cell and in the body	Введенный внутривенно диэтилстильбэстрол (ДЭС) повышает в 7 раз концентрацию в крови глобулинов, связывающих половые гормоны, за счет чего у мужчин снижается в 6 раз общий уровень тестостерона, на 20 % свободного и эстрогена в 5 раз. BPA и пестицид малатион по такому же механизму снижают в крови у человека и животных уровни андростендиона и тестостерона/ Intravenously administered diethylstilbestrol (DES) increases the concentration of globulins binding sex hormones in the blood by 7 times, due to which the total level of testosterone in men decreases by 6 times, by 20 % free and estrogen by 5 times. VERA and the pesticide malathion by the same mechanism reduce the levels of androstenedione and testosterone in the blood of humans and animals
KX9: Изменение метаболизма гормонов и их экскреции/ KC9: Changes in hormone metabolism and excretion	ЭД влияет на экспрессию и функциональную активность белков, обеспечивающих метаболизм гормонов в разных тканях организма/ ED affects the expression and functional activity of proteins that provide hormone metabolism in different tissues of the body	Производные ПХБ ингибируют сульфотрансферазу эстрогенов, которая снижает клиренс этих гормонов из крови путем сульфатации. Таким же свойством обладает основной метаболит фунгицида гексахлорбензола и несколько хлорфенольных консервантов древесины. Многие соединения активируют глюкуронидазы, увеличивающие клиренс из крови гормонов щитовидной железы/ PCB derivatives inhibit estrogen sulfotransferase, which reduces the clearance of these hormones from the blood by sulfation. The main metabolite of the fungicide hexachlorobenzene and several chlorophenolic wood preservatives have the same property. Many compounds activate glucuronidases, which increase the clearance of thyroid hormones from the blood

КХ10: Изменение морфологии и функционирования гормонов продуцирующих и гормон-распознающих клеток/ KC10: Changes in the morphology and functioning of hormone-producing and hormone-recognizing cells	ЭД влияет на процессы дифференцировки ткани, вызывая изменение функциональной активности или гибель клеток/ ED affects the processes of tissue differentiation, causing a change in functional activity or cell death	ПХБ нарушают у новорожденных сигналинг гормона щитовидной железы, который контролирует в развивающемся мозжечке пролиферацию клеток и апоптоз. У взрослых это проявляется изменением структуры мозжечка. Обработка новорожденных ПХБ приводит также и к повреждению ядер гипоталамуса, которое резко снижает у взрослых самок число клеток, экспрессирующих ERα. Оксибензон (бензофенон-3), используемый в солнцезащитных очках в качестве фильтра УФ, введенный при беременности или в период лактации, вызывает у новорожденных длительную пролиферацию клеток молочных желез. Экстракт горького апельсина <i>Citrus aurantium</i> (с содержанием р-синефрина 3 %) при применении у самок крыс Wistar в течение 3 сут в дозе 50 мг/кг в сутки проявлял антиэстрогенный потенциал, о чем судили по тенденции к снижению массы матки и по статистически значимому снижению массы надпочечников [11]. PCBs disrupt the signaling of thyroid hormone in newborns, which controls cell proliferation and apoptosis in the developing cerebellum. In adults, this is manifested by a change in the structure of the cerebellum. Treatment of newborn PCBs also leads to damage to the nuclei of the hypothalamus, which dramatically reduces the number of cells expressing ERα in adult females. Oxybenzone (benzophenone-3), used in sunglasses as a UV filter, introduced during pregnancy or lactation, causes prolonged proliferation of mammary gland cells in newborns. <i>Citrus aurantium</i> bitter orange extract (with a p-synephrine content of 3 %), when used in female Wistar rats for 3 days at a dose of 50 mg/kg per day, showed antiestrogenic potential, as judged by the tendency to decrease uterine mass and by a statistically significant decrease in adrenal mass [11].
--	--	---

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

гается, этот эффект играет главную роль в гиперметилировании промотора [8, 39].

Такой же эффект ЭД оказывают и на клетки эмбриональной предстательной железы, что предрасполагает их к злокачественной трансформации во взрослом организме. В норме одним из факторов, влияющих на пролиферацию клеток предстательной железы, является цАМФ- фосфодиэстераза PDE4D4, которая, расщепляя цАМФ, активирует сигнальный путь цАМФ/протеинкиназа A, связанный с G-белком, регулирующий транскрипцию генов, управляющих этим процессом [40].

Устойчивая экспрессия PDE4D4 повышает пул внутриклеточного цАМФ, создавая возможность aberrантного сигналинга и неопластической трансформации секреторного эпителия предстательной железы. В активно пролиферирующих клетках предстательной железы, в том числе злокачественных, также наблюдается повышенная экспрессия этого фермента, связанная с гипометилированием CpG-островков промотора гена PDE4D4. БФА формирует этот паттерн метилирования промотора PDE4D4 в стволовых клетках эмбриональной предстательной железы, вследствие чего он сохраняется пожизненно. В нормальных условиях промотор PDE4D4 с возрастом гиперметилируется, что приводит к репрессии гена *PDE4D4*, тогда как у животных, кратковременно подвергшихся в неонатальном периоде воздействию бисфенола А, его промотор остается гипометилированным, что вызывает стойкую гиперэкспрессию PDE4D4. Клетки предстательной железы с такой эпигенетической модификацией проявляют повышенную чувствительность к канцерогенному действию эстрадиола, уровень которого повышается при старении. Помимо инволюции центральных эндокринных органов

этому способствует и усиление в клетках стромы предстательной железы, содержащих рецепторы ERα и ERβ, экспрессии ароматазы, превращающей тестостерон в эстрадиол путем его дегидрирования. Кроме того, в результате действия многих ЭД ингибируется тестикулярная 3β-Гидрокси-Δ5-стероиддегидрогеназа/Δ5,Δ4-изомеразы, которая катализирует окислительное превращение Δ5-3β-гидроксистероидов в Δ4-3-оксостероиды в коре надпочечников, половых железах и различных периферических тканях и экспрессия которой необходима для синтеза тестостерона [41].

По данным экспериментов, повышение уровня эстрадиола в плазме самцов крыс, неонатально обработанных БФА в дозах, соответствующих его содержанию в биосфере, вызывает РПЖ. В норме при физиологическом уровне эстрадиола и тестостерона этого не происходит. В канцерогенном действии БФА существенно и то, что он ингибирует мРНК и белок рецептора ERβ, который, по-видимому, является антипролиферативным и проапоптотическим фактором. Кроме того, известна способность ЭД связываться с рецептором Ahr, стимулирующим экспрессию ферментов системы цитохрома P450, которые активируют многие проканцерогенные соединения до активных электрофильных форм. Учитывая, что эти соединения, в частности ПАУ, также интенсивно загрязняют биосферу, усиление их метаболической активации может также быть значительным канцерогенным фактором [42–44].

Еще один тип эпигенетических модификаций, связанных с ЭД, состоит в их воздействии на некодирующие РНК различных классов, которые не только участвуют в регуляции домашнего хозяйства клетки, но и влияют на экспрессию многих других генов. Из них наиболее важную

роль в канцерогенезе играют микроРНК (миРНК), осуществляющие транскрипционную репрессию генов путем связывания с 3'-некодирующими областями соответствующих мРНК, и длинные некодирующие РНК (днРНК), которые модулируют структуру ДНК, гистонов, координируют динамику хроматина и стабилизируют мРНК. Изменения профиля миРНК обнаруживались в клетках всех типов изученных опухолей, причем было показано, что они могут быть как супрессорами, так и онкогенами. При этом оказалось, что одна молекула способна воздействовать на несколько мишеней, в числе которых находятся такие онкогены, как *RAS*, *MYC* и *EGFR*, и супрессоры *TP53*, *PTEN* и *BRCAl*. Длинные некодирующие РНК активно экспрессируются при раке молочной железы и яичников, а их нокдаун ингибирует пролиферацию культуры опухолевых клеток этих органов.

В клетках рака предстательной железы экспрессируются две днРНК – *PCGEM1* и *PRNCR1*, последовательно связывающиеся с рецептором андрогена и значительно усиливающие как лиганд-зависимую, так и лиганд-независимую активацию генов в опухолевых клетках и их пролиферацию.

Эндокринные дизрапторы влияют и на экспрессию миРНК. Введение мышам на протяжении жизни смеси, состоящей из трех фталатов и двух алкилфенолов в дозах, соответствующих их содержанию в биосфере, вызвало активацию двух и ингибирование восьми миРНК в клетках семенников. Это привело к изменению гормонального баланса и нарушению структуры органа. У человека ДДТ и бисфенол А изменяют экспрессию *miR-21*, которая играет важную роль при раке, особенно при развитии рака молочной и поджелудочной желез. Эпигенетические модификации в экспрессии миРНК могут наследоваться в ряду поколений. Пренатальное воздействие БФА в дозе 5 мг/кг увеличивает в гипоталамусе экспрессию материнской длинной некодирующей РНК *Meg3*, высокий уровень которой сохраняется и в 3-м поколении. Экспрессия *Meg3* связана с центральным контролем преждевременного полового созревания, которое наблюдается при действии ВРА как у лабораторных животных, так и у женщин, и коррелирует с повышенным риском возникновения рака молочной железы. Этот результат важен для экстраполяции действия БФА на человека, поскольку содержание ЭД в крови мышей после данной дозы было эквивалентно содержанию БФА в крови беременных женщин (0,3–18,9 нг/мл) [45, 46].

Влияние ЭД на экспрессию миРНК существенно для прогрессирования не только опухолей половой сферы. В частности, на культуре клеток рака толстой кишки человека и на его ксенотрансплантатах показано, что повышенная экспрессия *miR-21* приводит к активации путей *ERK*, *AKT* и *ROCK* и ингибированию молекул адгезии плотных контактов *JAM-A*, что стимулирует пролиферацию

опухолевых клеток, а в клинике является маркером плохого прогноза [47–50].

Роль эстрогенов в легочном канцерогенезе подтверждает и тот факт, что у женщин, получающих заместительную гормональную терапию или оральные контрацептивы, рак легкого возникает чаще, как и у мужчин, получающих эстрогенные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [35, 51–55].

Эндокринные дизрапторы играют значительную роль и в прогрессировании злокачественного роста. В частности, фатальная гормон-независимая пролиферация опухолевых клеток предстательной железы может быть вызвана фоновой концентрацией БФА, несмотря на то, что его сродство к рецепторам эстрогенов и андрогенов на 3–4 порядка ниже, чем у естественных гормонов. Такой эффект связывается с его способностью активировать сигнальные пути *MAPK* и *PI3K* через трансмембранный рецептор андрогенов *GPCR* [56, 57].

Изменение энергетического баланса клетки

Эндокринные дизрапторы способны изменять также энергетику клетки путем воздействия на метаболизм холестерина, желчных кислот и окислительные процессы в митохондриях. В результате происходят сдвиги обмена, дающие селективное преимущество злокачественным клеткам. Например, БФА, который содержится в твердых пластиках, в том числе для медицинского использования, в детских игрушках, посуде, термобумаге и внутреннем покрытии консервных банок и др., ингибирует аэробный гликолиз, препятствуя транспорту электронов в митохондриях, что приводит к компенсаторному повышению перекисного окисления липидов. При этом падает производство АТФ и происходит накопление реактивных форм кислорода, повреждающих макромолекулы, в том числе ДНК [58]. Несколько ЭД могут суммировать свою эффективность, связываясь с одним рецептором. Например, действие смеси двух разнородных соединений – противозачаточного эстрогена 17α-этинилэстрадиола и стойкого хлорорганического пестицида *транс*-нонахлора – на рецептор прегнана X активирует его в 100 раз сильнее, чем простая сумма их действий по отдельности. Механизм этого эффекта состоит в том, что каждый лиганд резко увеличивает аффинность другого, т. е. в данном случае происходит образование «супрамолекулярных лигандов» внутри лиганд-связывающего кармана ядерных рецепторов. В результате бинарная смесь вызывает выраженный биологический эффект в дозах компонентов, находящихся за пределами их видимой индивидуальной активности. И суммарное действие признанного безопасным противозачаточного препарата вместе со следовым количеством пестицида вызывает существенный сдвиг эндокринного баланса [9, 59, 60].

Нарушение эндокринной сигнализации

БФА взаимодействует и со многими эндокринными рецепторами. Он влияет на сигнальные пути половых гормонов, эпидермального фактора роста (EGFR), тиреоидного гормона (TR), рецептора прегнана X (PXR), рецептора, активируемого также пролифераторами пероксисом (PPAR), и рецептора ароматических углеводородов (AhR), который регулирует экспрессию ферментов с помощью сигнальных путей, сходных с сигнализацией эстрогеновых, а также стимулирует протеосомную деградацию рецепторов эстрогенов. Результатом его действия являются многие патологические процессы, в том числе стимуляция канцерогенеза в молочной и предстательной железах, яичниках, легких, печени и эндометрии [33, 61]. В культуре клеток многих органов – шейки матки (SiHa, HeLa, C33A), молочной железы (MCF7, MDA-MB-231, BT-549), предстательной железы (LNCaP), трофобластов человека (HTR-8/SVneo), мезенхимальных стволовых клеток (hUM-MS), яичника (OVCAR-3, SkBr3), легкого (A549) и толстой кишки (SW480) – БФА стимулировал пролиферацию, миграцию и инвазивный рост путем активации сигнальных путей JAK-STAT, PI3-AKT, MAPK и других [33, 62].

Многие ЭД способны влиять на активацию сигнального пути глюкокортикоидного рецептора (GR). Описано синергическое действие дексаметазона и некоторых эфиров фталевой кислоты на активацию GR, их способность усиливать ядерную транслокацию рецептора и экспрессию глюкокортикоид-зависимых генов по механизму трансактиваии. ВРА может взаимодействовать и с глюкокортикоидным рецептором, но с гораздо меньшей аффинностью, чем кортизол или дексаметазон. В связи с этим он не считается полным агонистом этого рецептора [63, 64]. Влияние на GR предполагают для алкалоида синефрина на основании анализа свойств других, структурно схожих с синефрином агонистов β -адреновых рецепторов [12]. Аналогичные данные получены для 3,4,4'-трихлоркарбанилида, изопропил-N-фенилкарбамата и 2-[4-хлорфенил]-бензтиазола [65]. Поскольку индукция трансактиваии в химиотерапии опухоли ассоциирована с увеличением пролиферативной активности и развитием побочных эффектов, можно предположить, что ЭД некоторых классов способны усиливать нежелательные эффекты глюкокортикоидов, в частности, приводить к прогрессированию опухоли и развитию метастазирования. Другие ЭД также действуют в качестве антагонистов GR, в частности, некоторые эфиры фталевой кислоты, неорганические соединения мышьяка и др. [66, 67]. Для БФА также показано, что одним из его механизмов малигнизации клеток является действие на ERK1/2/ERR γ . Связывание БФА с ERR γ приводит к его ядерной транслокации и активации факторов

транскрипции, таких как AP1, которые активируют пролиферацию. Активация ERK1/2 может происходить и через GPER/EGFR, который активирует транскрипцию и активацию онкогенов, таких как c-fos и ингибитор апоптоза BCL2.

Проблемы контроля загрязнений биосферы ЭД

Несмотря на большой прогресс в понимании механизмов действия ЭД, попытки законодательно ограничить загрязнение биосферы этими соединениями, предпринимаемые в развитых странах, пока направлены на отдельные виды продукции и на выявление специфических типов гормональной активности. В США нормативные акты предписывают тестирование косметических изделий, пестицидов и загрязнителей питьевой воды только на эстрогенную активность, тогда как Европейское агентство по химическим веществам и Европейское управление по безопасности пищевых продуктов рекомендуют выявлять не только эстрогенные, но и андрогенные и тиреотропные свойства соединений [68, 69]. Оценка глюкокортикоид-подобной активности на данный момент не регламентирована в нормативных документах по профилактике злокачественных новообразований и заболеваний другого генеза.

Углубленное изучение вопроса показало, что методический арсенал для выявления ЭД нуждается в усовершенствовании, поскольку используемые тесты не охватывают все типы соединений и механизмы их действия, а также не обладают достаточной чувствительностью, поскольку разрабатывались для изучения баланса эндогенных гормонов. Так, тест на эстрогенную активность по изменению массы матки подходит для изучения колебаний эстрогенного баланса в организме, но применительно к ЭД этот метод эффективен только в случае сверхвысоких концентраций. В частности, описана тенденция к антиэстрогенному эффекту у алкалоида синефрина при применении у самок крыс Wistar в течение 3 сут, однако для регистрации статистически значимых изменений необходимы проведение более длительных исследований и использование более высоких доз синефрина. К тому же воздействия ЭД на регулирующие и интегрирующие звенья эстроген-эффекторных сигнальных путей могут вызывать изменения в гормонозависимых органах и без влияния на массу матки. В связи с этим предполагается включить в нормативные требования США и ЕС широкий круг современных методик для изучения влияния ЭД на экспрессию ядерных и неядерных рецепторов, синтез и транспорт гормонов, а также сигнальные пути и эпигенетические эффекты [11, 70, 71].

Поскольку одним из основных механизмов действия ЭД является их эпигенетическая активность, существенным вкладом в их распознавание может стать разработанная в отделе химического канцеро-

генеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» тест-система выявления эпигенетически активных промоторов канцерогенеза, состоящая из популяции генетически модифицированных клеток, имеющих в своем геноме эпигенетически репрессированный репортерный ген флуорофора, уровень экспрессии которого определяется экспозицией к эпигенетически активным соединениям [72].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971; 284(15): 878–81. doi: 10.1056/NEJM197104222841604.
- Attina T.M., Hauser R., Sathyanarayana S., Hunt P.A., Bourguignon J.P., Myers J.P., DiGangi J., Zoeller R.T., Trasande L. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(12): 996–1003. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30275-3.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
- 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.
- Bellanger M., Demeneix B., Grandjean P., Zoeller R.T., Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1256–66. doi: 10.1210/jc.2014-4323.
- Hauser R., Skakkebaek N.E., Hass U., Toppari J., Juul A., Andersson A.M., Kortenkamp A., Heindel J.J., Trasande L. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1267–77. doi: 10.1210/jc.2014-4325.
- Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000; 343(2): 78–85. doi: 10.1056/NEJM200007133430201.
- Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho G., Antignac J.P., Bats A.S., Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health.* 2020; 19(1): 117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2.
- Balaguer P., Delfosse V., Grimaldi M., Bourguet W. Structural and Functional Evidence for the Interactions between Nuclear Hormone Receptors and Endocrine Disruptors at Low Doses. *C. R. Biol.* 2017; 340(9–10): 414–20. doi: 10.1016/j.crv.2017.08.002.
- Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36(6): 1–150. doi: 10.1210/er.2015-1010.
- Arbo M.D., Franco M.T., Larentis E.R., Garcia S.C., Sebben V.C., Leal M.B., Dallegrave E., Limberger R.P. Screening for in vivo (anti)estrogenic activity of ephedrine and p-synephrine and their natural sources Ephedra sinica Stapf. (Ephedraceae) and Citrus aurantium L. (Rutaceae) in rats. *Arch Toxicol.* 2009; 83(1): 95–9. doi: 10.1007/s00204-008-0324-8.
- Korn S.H., Wouters E.F., Wesseling G., Arends J.W., Thunnissen F.B. Interaction between glucocorticoids and beta2-agonists: alpha and beta glucocorticoid-receptor mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 1998; 56(12): 1561–9. doi: 10.1016/S0006-2952(98)00179-8.
- Conolly R.B., Lutz W.K. Nonmonotonic dose-response relationships: mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicol Sci.* 2004; 77(1): 151–7. doi: 10.1093/toxsci/kfh007. Erratum in: *Toxicol Sci.* 2004; 77(2): following table of contents.
- Graceli J.B., Sena G.C., Lopes P.F., Zamprogno G.C., da Costa M.B., Godoi A.F., Dos Santos D.M., de Marchi M.R., Dos Santos Fernandez M.A. Organotins: a review of their reproductive toxicity, biochemistry, and environmental fate. *Reprod Toxicol.* 2013; 36: 40–52. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.11.008.
- Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017; 20(5): 476–94. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
- Iaglov V.V. Aktualnye problemy biologii diffuznoi endokrinnoi sistemy [Current problems of the biology of the diffuse endocrine system]. *Arkh Anat Gistol Embriol.* 1989; 96(1): 14–29.
- Simpson E., Rubin G., Clyne C., Robertson K., O'Donnell L., Jones M., Davis S. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11(5): 184–8. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00254-x.
- McNamara K.M., Sasano H. The intracrinology of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 145: 172–8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.004.
- Penning T.M., Dettlefsen A.J. Intracrinology-revisited and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 196. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105499.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 313.
- Cohn B.A., Wolff M.S., Cirillo P.M., Sholtz R.I. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(10): 1406–14. doi: 10.1289/ehp.10260.
- Cohn B.A., Cirillo P.M., Terry M.B. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8): 803–10. doi: 10.1093/jnci/djy198.
- Cheong A., Johnson S.A., Howald E.C., Ellersieck M.R., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Ying J., Ho S.M., Rosenfeld C.S. Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: a CLARITY-BPA consortium study. *Epigenetics.* 2018; 13(7): 704–20. doi: 10.1080/15592294.2018.1497388.
- Cao J., Mickens J.A., McCaffrey K.A., Leyrer S.M., Patisaul H.B. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology.* 2012; 33(1): 23–36. doi: 10.1016/j.neuro.2011.11.002.
- Eckstrum K.S., Edwards W., Banerjee A., Wang W., Flaws J.A., Katzenellenbogen J.A., Kim S.H., Raetzman L.T. Effects of Exposure to the Endocrine-Disrupting Chemical Bisphenol A During Critical Windows of Murine Pituitary Development. *Endocrinology.* 2018; 159(1): 119–31. doi: 10.1210/en.2017-00565.
- Nair V.A., Valo S., Peltomäki P., Bajbouj K., Abdel-Rahman W.M. Oncogenic Potential of Bisphenol A and Common Environmental Contaminants in Human Mammary Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3735. doi: 10.3390/ijms21103735.
- Acevedo N., Davis B., Schaerle C.M., Sonnenschein C., Soto A.M. Perinatally administered bisphenol A as a potential mammary gland carcinogen in rats. *Environ Health Perspect.* 2013; 121(9): 1040–6. doi: 10.1289/ehp.1306734.
- Cockburn M., Mills P., Zhang X., Zadnick J., Goldberg D., Ritz B. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *Am J Epidemiol.* 2011; 173(11): 1280–8. doi: 10.1093/aje/kwr003.
- Bleak T.C., Calaf G.M. Breast and prostate glands affected by environmental substances (Review). *Oncol Rep.* 2021; 45(4): 20. doi: 10.3892/or.2021.7971.
- Kandaraki E., Chatzigeorgiou A., Livadas S., Palioura E., Economou F., Koutsilieris M., Palimeri S., Panidis D., Diamanti-Kandaraki E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3): 480–4. doi: 10.1210/jc.2010-1658.
- Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One.* 2013; 8(1). doi: 10.1371/journal.pone.0055387.
- Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte de Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006; 66(11): 5624–32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0516.
- Khan N.G., Correia J., Adiga D., Rai P.S., Dsouza H.S., Chakraborty S., Sakthikodu S.P. A comprehensive review on the carcinogenic

potential of bisphenol A: clues and evidence. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(16): 19643–63. doi: 10.1007/s11356-021-13071-w.

34. Prins G.S., Ye S.H., Birch L., Zhang X., Cheong A., Lin H., Calderon-Gierszal E., Groen J., Hu W.Y., Ho S.M., van Breemen R.B. Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose-Response Analysis. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(7). doi: 10.1289/EHP1050.

35. Stapelfeld C., Dammann C., Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2020; 146(9): 2376–82. doi: 10.1002/ijc.32716.

36. The Coronary Drug Project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group. The coronary Drug Project Research Group. *JAMA*. 1973; 226(6): 652–7.

37. Slowikowski B.K., Jankowski M., Jagodziński P.P. The smoking estrogens – a potential synergy between estradiol and benzo(a)pyrene. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111658.

38. La Merrill M.A., Vandenberg L.N., Smith M.T., Goodson W., Browne P., Patisaul H.B., Guyton K.Z., Kortenkamp A., Coglian V.J., Woodruff T.J., Rieswijk L., Sone H., Korach K.S., Gore A.C., Zeise L., Zoeller R.T. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(1): 45–57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.

39. Zama A.M., Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology*. 2009; 150(10): 4681–91. doi: 10.1210/en.2009-0499.

40. Fimia G.M., Sassone-Corsi P. Cyclic AMP signalling. *J Cell Sci*. 2001; 114(Pt 11): 1971–2. doi: 10.1242/jcs.114.11.1971.

41. Ye L., Guo J., Ge R.S. Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases. In *Vitamins & Hormones*. Elsevier. 2014; 94: 349–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00013-4>.

42. Amir S., Shah S.T.A., Mamoulakis C., Docea A.O., Kalantzi O.I., Zachariou A., Calina D., Carvalho F., Sofikitis N., Makrigiannakis A., Tsatsakis A. Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(4): 1464. doi: 10.3390/ijerph18041464.

43. Xin F., Jiang L., Liu X., Geng C., Wang W., Zhong L., Yang G., Chen M. Bisphenol A induces oxidative stress-associated DNA damage in INS-1 cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014; 769: 29–33. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.04.019.

44. Tarnow P., Tralau T., Luch A. Chemical activation of estrogen and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways and their interaction in toxicology and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(3): 219–29. doi: 10.1080/17425255.2019.1569627.

45. Drobná Z., Henriksen A.D., Wolstenholme J.T., Montiel C., Lambeth P.S., Shang S., Harris E.P., Zhou C., Flaws J.A., Adli M., Rissman E.F. Transgenerational Effects of Bisphenol A on Gene Expression and DNA Methylation of Imprinted Genes in Brain. *Endocrinology*. 2018; 159(1): 132–44. doi: 10.1210/en.2017-00730.

46. Lucaccioni L., Trevisani V., Marrozzini L., Bertoncelli N., Predieri B., Lugli L., Berardi A., Iughetti L. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6): 2078. doi: 10.3390/ijms21062078.

47. Lampis A., Hahne J.C., Gasparini P., Cascione L., Hedayat S., Vlachogiannis G., Murgia C., Fontana E., Edwards J., Horgan P.G., Terracciano L., Sansom O.J., Martins C.D., Kramer-Marek G., Croce C.M., Braconi C., Fassan M., Valeri N. MIR21-induced loss of junctional adhesion molecule A promotes activation of oncogenic pathways, progression and metastasis in colorectal cancer. *Cell Death Differ*. 2021; 28(10): 2970–82. doi: 10.1038/s41418-021-00820-0.

48. Knoll M., Lodish H.F., Sun L. Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(3): 151–60. doi: 10.1038/nrendo.2014.229.

49. Pardini B., Calin G.A. MicroRNAs and Long Non-Coding RNAs and Their Hormone-Like Activities in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(3): 378. doi: 10.3390/cancers11030378.

50. Derghal A., Djelloul M., Trouslard J., Mounien L. An Emerging Role of micro-RNA in the Effect of the Endocrine Disruptors. *Front Neurosci*. 2016; 10: 318. doi: 10.3389/fnins.2016.00318.

51. Schweigert D., Krasauskas A., Didziapetriene J., Kalibatiene D., Cicenas S. Smoking, hormonal factors and molecular markers in female lung cancer. *Neoplasma*. 2016; 63(4): 504–9. doi: 10.4149/neo_2016_402.

52. Meireles S.I., Esteves G.H., Hirata R. Jr., Peri S., Devarajan K., Slifker M., Mosier S.L., Peng J., Vadhanam M.V., Hurst H.E., Neves E.J., Reis L.F., Gairola C.G., Gupta R.C., Clapper M.L. Early changes in gene

expression induced by tobacco smoke: Evidence for the importance of estrogen within lung tissue. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3(6): 707–17. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0162.

53. Meza R., Meernik C., Jeon J., Cote M.L. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLoS One*. 2015; 10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0121323.

54. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J., Rutherford M., Weiderpass E., Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014; 84(1): 13–22. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.009.

55. Smida T., Bruno T.C., Stabile L.P. Influence of Estrogen on the NSCLC Microenvironment: A Comprehensive Picture and Clinical Implications. *Front Oncol*. 2020; 10: 137. doi: 10.3389/fonc.2020.00137.

56. Hirao-Suzuki M. Estrogen Receptor β as a Possible Double-Edged Sword Molecule in Breast Cancer: A Mechanism of Alteration of Its Role by Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals. *Biol Pharm Bull*. 2021; 44(11): 1594–7. doi: 10.1248/bpb.b21-00468.

57. Zhang C., Schilirò T., Gea M., Bianchi S., Spinello A., Magistrato A., Gilardi G., Di Nardo G. Molecular Basis for Endocrine Disruption by Pesticides Targeting Aromatase and Estrogen Receptor. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(16): 5664. doi: 10.3390/ijerph17165664.

58. Küblbeck J., Vuorio T., Niskanen J., Fortino V., Braeuning A., Abass K., Rautio A., Hakkola J., Honkakoski P., Levenon A.L. The EDC-MET Project: Metabolic Effects of Endocrine Disruptors. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): 3021. doi: 10.3390/ijms21083021.

59. Delfosse V., Dendele B., Huet T., Grimaldi M., Boulahouf A., Gerbal-Chaloin S., Beucher B., Roecklin D., Muller C., Rahmani R., Cavaillès V., Daujat-Chavanieu M., Vivat V., Pascussi J.M., Balaguer P., Bourguet W. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun*. 2015; 6: 8089. doi: 10.1038/ncomms9089.

60. Kassotis C.D., Stapleton H.M. Endocrine-Mediated Mechanisms of Metabolic Disruption and New Approaches to Examine the Public Health Threat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 39. doi: 10.3389/fendo.2019.00039.

61. Safe S., Wormke M. Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol*. 2003; 16(7): 807–16. doi: 10.1021/tx034036r.

62. Nomiri S., Hoshyar R., Ambrosino C., Tyler C.R., Mansouri B. A mini review of bisphenol A (BPA) effects on cancer-related cellular signaling pathways. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019; 26(9): 8459–67. doi: 10.1007/s11356-019-04228-9.

63. Leng Y., Ren L., Niu S., Zhang T., Zhang J. In vitro and in silico investigations of endocrine disruption induced by metabolites of plasticizers through glucocorticoid receptor. *Food Chem Toxicol*. 2021; 155. doi: 10.1016/j.fct.2021.112413.

64. Atlas E., Pope L., Wade M.G., Kawata A., Boudreau A., Boucher J.G. Bisphenol A increases α 2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*. 2014; 3(3): 170–9. doi: 10.4161/adip.28436.

65. de la Rosa R., Vazquez S., Tachachartvanich P., Daniels S.I., Sillé F., Smith M.T. Cell-Based Bioassay to Screen Environmental Chemicals and Human Serum for Total Glucocorticogenic Activity. *Environ Toxicol Chem*. 2021; 40(1): 177–86. doi: 10.1002/etc.4903.

66. Meakin C.J., Szilagyi J.T., Avula V., Fry R.C. Inorganic arsenic and its methylated metabolites as endocrine disruptors in the placenta: Mechanisms underpinning glucocorticoid receptor (GR) pathway perturbations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020. doi: 10.1016/j.taap.2020.115305.

67. Leng Y., Sun Y., Huang W., Lv C., Cui J., Li T., Wang Y. Identification of dicyclohexyl phthalate as a glucocorticoid receptor antagonist by molecular docking and multiple in vitro methods. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(4): 3145–54. doi: 10.1007/s11033-021-06303-2.

68. European Parliament. Directorate General for Internal Policies of the Union. Endocrine Disruptors: From Scientific Evidence to Human Health Protection Policy. Publications Office: LU, 2019.

69. Kassotis C.D., Vandenberg L.N., Demeneix B.A., Porta M., Slama R., Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(8): 719–30. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30128-5.

70. *Hormonally Active Agents in the Environment*. Committee on Hormonally Active Agents in the Environment. National Research Council, 1999.

71. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC); Andersson N., Arena M., Auteri D., Barmaz S., Grignard E., Kienzler A., Lepper P., Lostia A.M., Munn S., Parra Morte J.M., Pelliz-

zato F., Tarazona J., Terron A., Van der Linden S. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA J. 2018; 16(6). doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311.

72. Максимова В.П., Бугаева П.Е., Жидкова Е.М., Усалка О.Г., Лесовая Е.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Кирсанов К.И. Современные подходы к выявлению и изучению эпигенетически активных ксенобиотиков. Успехи молекулярной онкологии. 2019;

6(3): 8–27. [Maksimova V.P., Bugaeva P.E., Zhidkova E.M., Usalka O.G., Lesovaya E.A., Belitsky G.A., Yakubovskaya M.G., Kirsanov K.I. Modern approaches for the screening of epigenetically active xenobiotics. Advances in Molecular Oncology. 2019; 6(3): 8–27. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2019-6-3-8-27.

Поступила/Received 01.08.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2023
Принята к публикации/Accepted 02.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белицкий Геннадий Альтерович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4037-0033.

Кирсанов Кирилл Игоревич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7329-7263. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Лесовая Екатерина Андреевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7593-2167. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

Жидкова Екатерина Михайловна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3318-9391.

Хитрово Ирина Александровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 6701477868.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-код: 6858-3880. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

ВКЛАД АВТОРОВ

Белицкий Геннадий Альтерович: подготовка общего плана обзора, подбор, систематизация и анализ литературы по классификации и механизмам действия эндокринных дизрапторов.

Кирсанов Кирилл Игоревич: анализ литературы по канцерогенным эффектам эндокринных дизрапторов.

Лесовая Екатерина Андреевна: анализ молекулярных механизмов действия эндокринных дизрапторов на рецепторы стероидных гормонов.

Жидкова Екатерина Михайловна: подготовка таблиц, иллюстраций, списка литературы.

Хитрово Ирина Александровна: подготовка таблиц, иллюстраций, списка литературы.

Якубовская Марианна Геннадиевна: подбор, систематизация и анализ литературы по классификации и механизмам действия эндокринных дизрапторов, подготовка финального текста публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 23-15-00321).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Gennady A. Belitsky, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Kirill I. Kirsanov, DSc, Head of Laboratory of Carcinogenic Substances, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Ekaterina A. Lesovaya, DSc, Senior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-7790-2015. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

Ekaterina M. Zhidkova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57195322730. ORCID: 0000-0003-3318-9391.

Irina A. Khitrovo, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701477868.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, DSc, Head of the Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. ORCID: 0000-0002-9710-8178

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gennady A. Belitsky: preparation of the draft of the manuscript, selection, systematization and analysis of the literature on classification and mechanisms of action of endocrine disruptors

Kirill I. Kirsanov: analysis of the literature on the carcinogenic effects of endocrine disruptors.

Ekaterina A. Lesovaya: analysis of the literature on the molecular mechanisms of action of endocrine disruptors on steroid hormone receptors.

Ekaterina M. Zhidkova: preparation of figures, tables and the list of the references.

Irina A. Khitrovo: preparation of figures, tables and the list of the references.

Marianna G. Yakubovskaya: selection, systematization and analysis of the literature on classification and mechanisms of action of endocrine disruptors, preparation of the final draft of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was funded by Russian Science Foundation grant 23-15-00321.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-161-172

УДК: 616.349-006.6:616.127-008.46-06

Для цитирования: Алексеев И.Э., Лысоволенко Н.Л., Гаврилюк Е.В., Хвостовой В.В., Лазарева Н.В., Быканова А.М., Гребенкин Е.Н., Станоевич И.В. Кардиомиопатия такоцубо при местнораспространенном раке ректосигмоидного соединения: междисциплинарное преодоление осложнений. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 161–172. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-161-172

For citation: Alekseev I.E., Lysovolenko N.L., Gavriluk E.V., Khvostovoi V.V., Lazareva N.V., Bykanova A.M., Grebenkin E.N., Stanoevich I.V. Takotsubo cardiomyopathy in locally advanced rectosigmoid junction cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 161–172. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-161-172

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ПРЕОДОЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

И.Э. Алексеев¹, Н.Л. Лысоволенко¹, Е.В. Гаврилюк², В.В. Хвостовой^{1,2},
Н.В. Лазарева¹, А.М. Быканова^{1,2}, Е.Н. Гребенкин^{1,2}, И.В. Станоевич^{2,3}

ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»,

Россия, 305524, г. Курск, ул. Елисеева, 1¹

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России,

Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 113³

Аннотация

Актуальность. В сравнении с общей популяцией у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, кардиомиопатия такоцубо встречается чаще, чему способствуют не только наличие новообразования как такового, но и неразрывно связанные с опухолевым процессом моменты, такие как психоэмоциональные переживания, инвазивные диагностические и лечебные мероприятия. **Цель исследования** – представление клинического наблюдения кардиомиопатии такоцубо в послеоперационном периоде у больной с местнораспространенным раком ректосигмоидного соединения и роли междисциплинарного подхода к своевременной диагностике и лечению спектра осложнений опухолевого процесса. **Описание клинического наблюдения.** Больная К., 54 лет, с диагнозом: Рак ректосигмоидного соединения стадии IIIC cT4bcN2M0, осложненный острой обтурационной кишечной непроходимостью. В раннем послеоперационном периоде зафиксированы внезапное снижение артериального давления, инверсия зубца Т и удлинение корригированного интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), снижение сократительной способности левого желудочка и наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а также повышение биомаркеров повреждения миокарда, что изначально было расценено как острый коронарный синдром, который впоследствии исключен по результатам коронароангиографии, не выявившей обструктивного поражения коронарных артерий. В дальнейшем, учитывая быструю и полную обратную динамику изменений, исключены острый инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий и острый миокардит, что ретроспективно позволило установить диагноз кардиомиопатии такоцубо. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что тяжелое течение онкологического заболевания может явиться триггером развития кардиомиопатии такоцубо, поэтому динамическая оценка кардиологического статуса и своевременное выявление кардиологических осложнений у онкологических пациентов во время лечения, в частности на фоне хирургических вмешательств, крайне важны и направлены на улучшение прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, колоректальный рак, коронарография, острая сердечно-сосудистая недостаточность, кардиоонкология.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY IN LOCALLY ADVANCED RECTOSIGMOID JUNCTION CANCER: A CASE REPORT

I.E. Alekseev¹, N.L. Lysovolenko¹, E.V. Gavrilyuk², V.V. Khvostovoi^{1,2},
N.V. Lazareva¹, A.M. Bykanova^{1,2}, E.N. Grebenkin^{1,2}, I.V. Stanoevich^{2,3}

G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, 1, Eliseev St., Kursk, 305524, Russia¹
Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 3, Karla Marksa St., Kursk, 305041, Russia²
Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia, 113, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia³

Abstract

Background. Takotsubo cardiomyopathy (TCM) occurs more frequently in cancer patients than in the general population. The triggers for TCM in cancer patients include not only the inflammatory state of the cancer itself, but also the significant emotional stress of a cancer diagnosis and the physical stress associated with invasive diagnostic and treatment procedures. **Case presentation.** We describe the case of a 54-year-old woman with histologically verified rectosigmoid junction cancer (cT4bcN2M0) complicated by acute intestinal obstruction. In the early postoperative period, a sudden drop in blood pressure, T-wave inversion and QT-interval prolongation on ECG, decrease in the left ventricle contractility and presence of wall motion abnormalities on echocardiography (ECHO), as well as an increase in biomarkers of myocardial damage were initially regarded as acute coronary syndrome, which was subsequently excluded according to the findings of coronary angiography, which did not reveal coronary artery obstruction. Taking into account the rapid and complete inverse dynamics of changes, acute myocardial infarction without coronary artery obstruction and acute myocarditis were excluded. Ultimately, the diagnosis of takotsubo cardiomyopathy was established. **Conclusion.** This case report indicates that cancer can be a trigger for the development of TCM; therefore, the assessment of cardiological status and timely detection of cardiac complications in cancer patients during cancer treatment is extremely important and is aimed at increasing the overall survival in this category of patients.

Key words: takotsubo syndrome, colorectal cancer, coronary angiography, acute heart failure, cardiooncology.

Кардиомиопатия такоцубо (КТ) – острая и, чаще всего, обратимая форма сердечной недостаточности, обусловленная воздействием различных стрессовых факторов, которые приводят к систолической дисфункции преимущественно апикальных отделов левого желудочка и протекают под маской острого инфаркта миокарда [1]. В настоящее время истинная распространенность КТ неизвестна. По разным данным, диагноз устанавливается у 1–3 % пациентов, перенесших коронароангиографию при подозрении на острый коронарный синдром [2]. В США стрессовая КТ является причиной госпитализации в 0,02 % случаев и выявляется у 5–6 % женщин с подозрением на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST [3]. Этиология заболевания не установлена, тем не менее существует несколько гипотез, объясняющих механизмы его формирования [4]. Ряд авторов считает генерализованный спазм микрососудов ключевым звеном патогенеза [5, 6]. Другие исследования демонстрируют локальный эффект катехоламинов из-за чрезмерного ответа симпатической нервной системы на триггер, который приводит к острой эндотелиальной дисфункции, обуславливающей проявления стрессовой кардиомиопатии [7]. В 2018 г. Европейским сообществом кардиологов представлены новые международные критерии

заболевания – International Takotsubo Diagnostic Criteria (InterTAK) [1, 8] (табл. 1).

Каждому из критериев присвоено определенное количество баллов (например, женский пол – 25 баллов, удлинение QT – 6 баллов и т.д.). У пациентов с итоговым количеством 30 баллов вероятность развития КТ менее 1 %, 50 баллов соответствуют 18 % развития КТ, пациенты, набравшие 70 и более баллов, перенесли КТ с вероятностью 90 %. Данные критерии призваны проводить стратификацию рисков у пациентов с подозрением на КТ и позволяют помочь с выбором дальнейшей тактики ведения больного.

Провоцирующие факторы принято разделять на эмоциональные и физические. К физическим триггерам относятся значительное физическое перенапряжение (например, у спортсменов), прием медикаментов, обострение хронических соматических заболеваний (например, бронхиальной астмы [9]) или острой соматической патологии (в частности, тромбоэмболии легочной артерии) [1, 10]), оперативное лечение и т.д. [11].

Особое внимание исследователей обращено на КТ, развивающуюся у пациентов со злокачественными опухолями, у которых по сравнению с общей популяцией КТ встречается чаще [12], чему может способствовать наличие новообразования

Таблица 1/Table 1

Шкала стратификации риска КТ InterTAK [1, 8]
International Takotsubo Diagnostic Criteria (InterTAK) [1, 8]

Критерии/Indicator	Количество баллов/Number of points
Женский пол/Females	25
Эмоциональный стресс/Emotional stress	24
Физический стресс/Physical stress	13
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)/ Absence of ST depression on the ECG (except for the AVR lead)	12
Психические нарушения/Mental disorders	11
Неврологические нарушения/Neurological disorders	9
Удлинение интервала QT на ЭКГ/Prolongation of the QT interval on the ECG	6

Примечание: ЭКГ – электрокардиография; таблица составлена авторами.

Note: ECG – electrocardiography; created by the authors.

как такового (сопровождающегося, например, паранеопластическим или хроническим болевым синдромом), а также связанные с ним моменты, такие как психоэмоциональное переживание, диагностические и лечебные мероприятия, в том числе перикардиоцентез [13]). Помимо оперативного лечения, триггером КТ может являться таргетная и химиотерапия, что продемонстрировали A. Desai et al. [12]: среди включенных в обзор клинических наблюдений в подавляющем большинстве КТ возникала уже после первого или второго курса лечения, наиболее частыми препаратами, способствующими развитию кардиомиопатии, являлись препараты платины (цисплатин, оксалиплатин), фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин), а также таргетная терапия бевацизумабом. Потенциальная кардиотоксичность указанных препаратов известна, препараты платины и фторпиримидины способны вызывать спазм сосудов, в том числе коронарных, с развитием стенокардии или инфаркта миокарда, тромбозы и др. При терапии бевацизумабом встречаются следующие побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы: неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, зачастую требующая смены режима терапии, венозная и артериальная тромбоэмболия, инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения [14]. Триггерами выступают лекарственные средства, способные прямо нарушить метаболизм и электро-физиологические свойства миокарда, а также обладающие способностью быстро и обратимо влиять на механизмы регуляции сосудистого тонуса коронарных и, по-видимому, других артерий и изменять реологические свойства крови в сторону гиперкоагуляции. Не исключено, что КТ является кардиологическим проявлением специфической острой эндотелиальной дисфункции с параллельной стимуляцией гладкомышечных элементов артериального русла и активацией внутреннего механизма свертывания крови гуморальными факторами эндотелиального происхождения или, наоборот, прекращением их выделения.

Лучевая терапия также способна привести к возникновению КТ. Согласно данным, полученным при анализе национального регистра The National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS), число случаев КТ у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов грудной клетки, средостения, молочных желез, увеличилось с 2007 по 2014 г. и составило 0,13 %, или 128 случаев на 100 000 человек [12]. Важно учитывать широкий спектр потенциальных триггеров КТ, поскольку действие эмоциональных триггеров может наблюдаться в течение всего периода наблюдения, начиная с момента выявления злокачественного новообразования, а также воздействие нескольких физических триггеров, поскольку онкологические пациенты зачастую получают комплексное лечение. Тем не менее в настоящий момент нет убедительной доказательной базы в отношении противопоказаний к проведению того или иного метода лечения после перенесенной КТ [1].

Среди клинических проявлений КТ доминируют симптомы острой левожелудочковой недостаточности, а также признаки, напоминающие острый коронарный синдром: боль в груди и одышка, реже – учащение сердцебиения, обморок, тошнота/рвота, иногда сопровождающиеся неврологическими и психическими нарушениями, а у некоторых больных заболевание проявляется остановкой кровообращения в связи с нарушениями ритма сердца [1].

Методы диагностики КТ и острого коронарного синдрома схожи: электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, биохимические маркеры повреждения миокарда и сердечной недостаточности [1]. На данный момент мы не располагаем убедительными рекомендациями в отношении терапии КТ. На догоспитальном этапе, учитывая сложность дифференциальной диагностики КТ и острого коронарного синдрома, пациентам назначают базовую терапию, включающую в себя антикоагулянты, антиагреганты, β -блокаторы,

нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также диуретики и инотропные препараты по показаниям. Однако эффективность данного подхода не доказана. В частности, не доказана эффективность приема β -блокаторов как потенциальных патогенетических средств ни в остром, ни в отдаленном периодах [8].

Риски рецидива в долгосрочном периоде также являются нерешенной проблемой: отдаленные результаты сопоставимы с таковыми у больных, перенесших инфаркт миокарда [8]. При этом ведущим фактором риска является характер триггера: более высокая смертность отмечается у пациентов с КТ, вызванной скорее физическим, нежели психоэмоциональным стрессом [15].

В связи с вышеизложенным заслуживает внимания следующее клиническое наблюдение.

Пациентка К., 54 лет, впервые обратилась в ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (КОНКЦ) в мае 2022 г. Из анамнеза: наблюдалась гастроэнтерологом с предположительным диагнозом: Хронический колит, получала консервативное лечение без эффекта. При УЗИ органов брюшной полости и малого таза выявлено объемное новообразование, вовлекающее ректосигмоидное соединение, заднюю стенку матки и яичники, в связи с чем направлена на консультацию к онкологу.

На приеме у онколога предъявила жалобы на частый жидкий стул, постоянную тошноту, периодическую рвоту, отсутствие аппетита и прогрессирующее снижение массы тела до 8 кг, которые беспокоили последние 3 мес с постепенным нарастанием симптоматики. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным усилением выявлена опухоль размерами 50×40 мм, инфильтрирующая дистальный отрезок сигмовидной и проксимальный отрезок прямой кишки, параколярную клетчатку; интимно прилежащую к матке и яичникам с двух сторон; лимфаденопатия внутренних и наружных подвздошных, параректальных лимфоузлов. Также при КТ выполнено вычисление скелетно-мышечного индекса (СМИ) для оценки саркопении, показавшее значительное снижение СМИ – 25,86 см²/м². При колоноскопии обнаружена опухоль ректосигмоидного соединения со стенозированием просвета до 0,3 см (рис. 1), взята биопсия. Гистологически верифицирована аденокарцинома сигмовидной кишки низкой степени злокачественности (Low Grade).

Госпитализирована в отделение онкокологпроктологии и тазовой хирургии КОНКЦ в состоянии средней степени тяжести. Со слов родственников, последние 4 дня не принимала пищу и жидкость. Ex consilium принято решение о переводе пациентки в отделение анестезиологии и реанимации для обследования, коррекции водно-электролитного и метаболического баланса и определения дальней-

шей тактики лечения. Параллельно проводимому лабораторному обследованию (табл. 2) проведена коррекция гиповолемии, дегидратации, инициировано смешанное энтерально-парентеральное восполнение белково-энергетической недостаточности тяжелой степени, антибиотикотерапия.

На 4-е сут при стабилизации состояния пациентка переведена в отделение онкокологпроктологии и тазовой хирургии, где по данным контрольного лабораторного исследования сохранялись признаки анемии и гипопроteiнемии. В отделении продолжены инфузионная терапия, смешанное энтерально-парентеральное питание, антибиотикотерапия.

На 6-е сут, несмотря на проводимое лечение, отмечалось резкое ухудшение состояния, с появлением рвоты, интенсивных схваткообразных болей в животе, что клинически соответствовало острой обтурационной толстокишечной непроходимости. Выполнена КТ органов брюшной полости, малого таза с контрастированием: стенки кишки в зоне ректосигмоидного соединения неравномерно утолщены до 20 мм, общей протяженностью до 140 мм, с рваными внутренними контурами, сужением просвета кишки. На этом уровне отмечается инфильтрат, размерами до 80×86 мм, сообщающийся с полостью кишки, включающий в себя петли толстой и тонкой кишки. Проксимально просвет толстой и тонкой кишки расширен, определяются немногочисленные уровни жидкости, свободная жидкость в малом тазу, брюшной полости. Установлен диагноз: рак ректосигмоидного соединения, стадия ПС сT4bcN2M0, острая обтурационная кишечная непроходимость, принято решение о хирургическом лечении в экстренном порядке.

Пациентка проконсультирована кардиологом. Активно жалоб не предъявляла, при опросе указы-

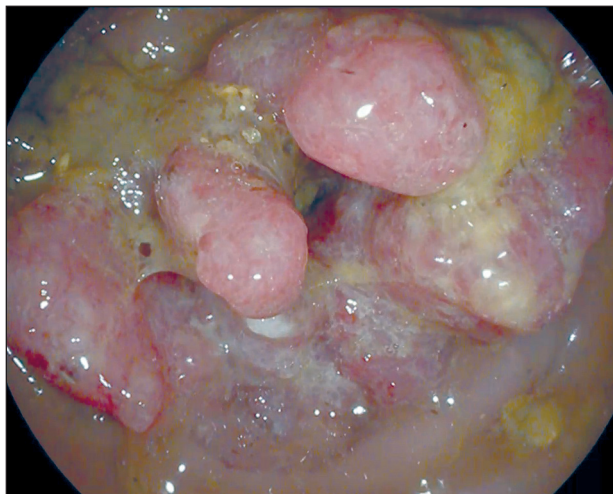


Рис. 1. Эндофото. Опухоль ректосигмоидного соединения со стенозированием просвета кишки. Примечание: изображение выполнено авторами

Fig. 1. Endophoto. Tumor of the rectosigmoid junction with stenosis of the intestinal lumen. Note: created by the authors

вала на общую слабость и одышку при подъеме по лестнице на 2-й этаж; боли ангинозного характера отрицала, эпизоды перебоев в работе сердца, учащенного сердцебиения, пре-, синкопальных состояний не отмечала. Ранее у терапевта/кардиолога по месту жительства не наблюдалась. Кардиологический анамнез не выявил особенностей; гипертоническую болезнь, сахарный диабет, перенесенные инфаркт миокарда, инсульт, табакокурение, а также прием лекарственных препаратов ранее отрицала. Рост и масса тела пациентки на момент осмотра составили 172 см и 59 кг, индекс массы тела – 19,9 кг/м², что, согласно возрастным нормам, является дефицитом массы тела. Учитывая дефицит массы тела, с прогрессирующим снижением на более чем 5 % за последние 6 мес, потерю скелетной мускулатуры (согласно значению СМИ по данным КТ), а также признаки системного воспаления (по данным лабораторных анализов), у пациентки установлен синдром анорексии-кахексии онкологического больного. Артериальное давление на левой руке 122/79 мм рт. ст., на правой руке – 130/81 мм рт. ст., пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения, напряжения, соответствующий частоте сердечных сокращений 88 ударов в 1 мин, частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости, аускультация сердца не выявили отклонений. Таким образом, согласно шкалам Score и Score2, пациентка имела низкий сердечно-сосудистый риск. Кардиологический риск пациентки, согласно индексу Lee (пересмотренному индексу кардиального риска RCRI), составил 1 балл (планирующееся хирургическое вмешательство повышенного риска), что соответствует риску большого кардиального события 0,4 %. Однако интерпретация результатов данного индекса затруднена в связи с экстренным характером планируемой операции. Физический статус пациентки по шкале ASA (Американского общества анестезиологов) III.

При срединной лапаротомии в брюшной полости до 1 л асцитической жидкости, которая удалена и взята для цитологического исследования. Тонкая кишка раздута, в просвете – жидкое содержимое и газ. При ревизии брюшной полости обнаружен опухолевый конгломерат в малом тазу, включающий в себя прямую кишку, дистальный отрезок и брыжейку сигмовидной кишки, матку с придатками, мочевого пузыря, слепую и восходящую толстую кишку, дистальный отрезок подвздошной кишки (около 20 см в диаметре), отдаленных метастазов не выявлено. Интраоперационно *Ex consilium* принято решение выполнить комбинированную экзисцированную малого таза и правостороннюю гемиколэктомия. От формирования илеокондукта решено воздержаться в связи с ослабленным состоянием пациентки, травматичной тяжелой

операцией. Сформировать уретерокутанеостому не представлялось возможным: длины левого мочеточника недостаточно для его выведения вправо (слева – колостомы). Принято решение в раннем послеоперационном периоде выполнить двустороннюю перкутанную нефростомию.

Гистологическое исследование операционного материала: аденокарцинома ректосигмоидного соединения низкой степени злокачественности (Grade I), прорастающая всю толщу кишечной стенки с инвазией в прилежащую клетчатку, тело матки, маточные трубы и яичники, заднюю стенку мочевого пузыря, припаянный отрезок тонкой кишки с формированием межкишечного свища. В окружающей жировой клетчатке – 25 лимфоузлов с неспецифическими реактивными изменениями.

Ранний послеоперационный период протекал удовлетворительно. С 1-х по 5-е сут состояние пациентки оставалось стабильным, на 6-е сут около 5:45 отмечено резкое ухудшение: снижение артериального давления до 87/54 мм рт. ст., увеличение частоты пульса до 119 в 1 мин на фоне усиления общей слабости, чувства нехватки воздуха, потребовавших проведения вазопрессорной поддержки норадреналином в дозе 0,2 мкг/кг/мин. На прикроватном ЭКГ-мониторе отмечалось появление отрицательного зубца Т в отведениях I и II. В 8:15 осмотрена кардиологом: в сознании, в пространстве, времени ориентирована. Жалобы на дискомфорт в области послеоперационной раны; ангинозные боли, одышку, перебои в работе сердца отрицала. АД на момент осмотра на правой руке 96/62 мм рт. ст. Аускультация сердца и легких без патологии. Выполнено ЭКГ, выявлена инверсия зубца Т в отведениях I, II, III, AVF, V2-V6 (рис. 2), удлинение корригированного интервала QT по формуле Friderici до 493 мс, отрицательная динамика в сравнении с предоперационным исследованием. При эхокардиографии в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии диагностировано снижение сократительной способности левого желудочка, выявлены зоны нарушения локальной сократимости: акинез верхушки, апикальных, средних сегментов, гиперкинез базальных сегментов левого желудочка циркулярно (рис. 3). Индекс нарушения локальной сократимости составил 2,25, что при значении 1,75 и более позволяет установить КТ с уровнем чувствительности 83 % и специфичности 100 % [8]. Фракция выброса, определенная биплановым методом Симпсона, составила 37 %, систолическое давление в легочной артерии 24 мм рт. ст., среднее давление в легочной артерии – 16 мм рт. ст. Данные лабораторных методов исследования представлены в табл. 2. В связи с положительным результатом на высокочувствительный тропонин I (сTnI) через 2,5 ч после появления симптомов, а также данными ЭКГ и УЗИ сердца установлен предварительный диагноз: Острый коронарный

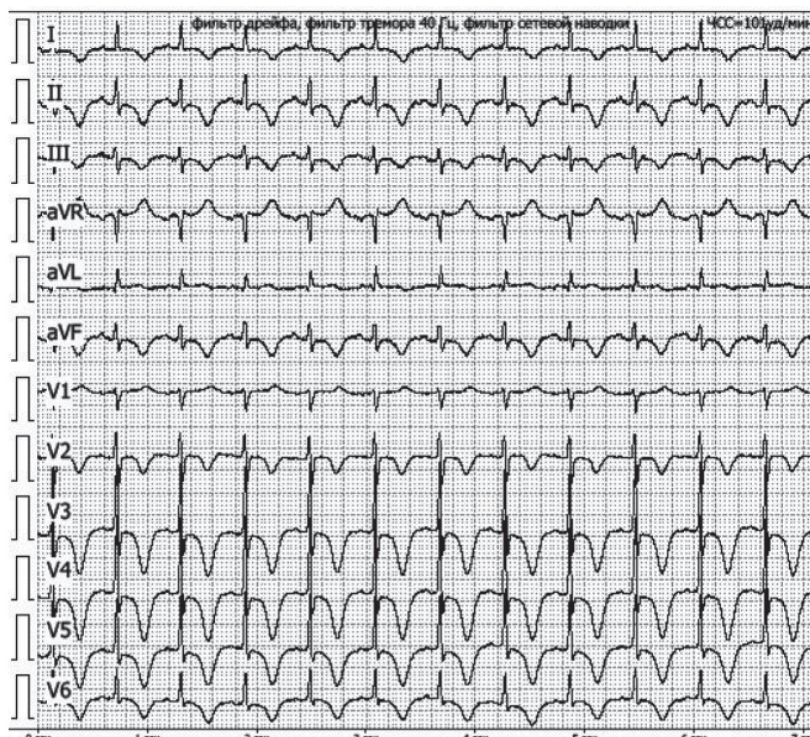


Рис. 2. Электрокардиографическое исследование на момент появления кардиальных симптомов. Примечание: изображение выполнено авторами
Fig. 2. Electrocardiographic examination at the time of onset of cardiac symptoms.
Note: created by the authors

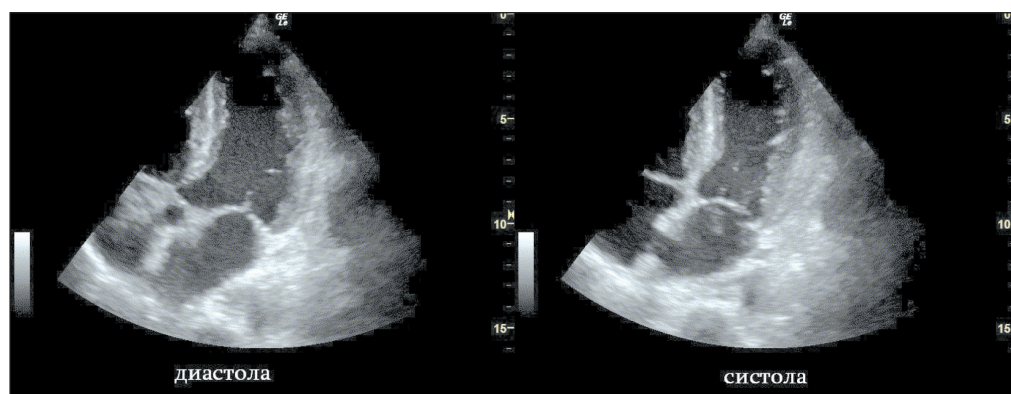


Рис. 3. Эхокардиографическое исследование на момент появления кардиальных симптомов. Примечание: изображение выполнено авторами
Fig. 3. Echocardiography at the time of onset of cardiac symptoms. Note: created by the authors

синдром без подъема сегмента ST, и принято решение о селективной коронароангиографии, которая не выявила гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Учитывая повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы, сTnI, высокий уровень NT-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), неоднозначные изменения по данным ЭКГ, а также снижение сократительной способности левого желудочка с характерным паттерном «баллонирования», дифференциальная диагностика проводилась между кардиомиопатией такоцубо, острым инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (в частности, острым инфарктом миокарда 2-го типа), острым миокардитом, тромбоэмболией легочной артерии, которая, в свою очередь, может стать триггером для КТ.

Проведенная в тот же день КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным усилением

не выявила дефектов наполнения контрастного вещества. Диагностический поиск осложнял ранний послеоперационный период, существенно влиявший на показатели некоторых маркеров: интерпретация повышенного уровня КФК-МВ в раннем послеоперационном периоде, как и D-димера, затруднена в связи с интраоперационным повреждением мышц и внутренних органов. На основании отсутствия свидетельств атеротромботического генеза вышеописанных изменений, а также учитывая ранний послеоперационный период, от приема антитромботической терапии решено воздержаться. С целью профилактики тромбоза пациентка получала фраксин 5000 Ед 1 раз в день, кроме того, продолжалась вазопрессорная поддержка норадренином в дозировке 0,2 мкг/кг/мин в течение 2 сут, с последующей отменой при стабилизации артериального давления на уровне 110/60–115/70 мм рт. ст. Результаты ЭКГ, проводимой ежедневно с 1-х по 3-и сут после

Таблица 2/Table 2

Результаты лабораторных исследований на стационарном этапе

Blood test results

Показатели/ Parameters	При поступлении/ Upon admission to the hospital	4-е сут/ Day 4	Манифестация кардиальных симптомов/ Onset of cardiac symptoms	2-е сут после появления карди- альных симптомов/ Day 2 after onset of cardiac symptoms	3-и сутки после появления кардиальных симптомов/ Day 3 after onset of cardiac symptoms	4-е сут после появления карди- альных симптомов/ Day 4 after onset of cardiac symptoms	7-е сут после появления карди- альных симптомов/ Day 7 after onset of cardiac symptoms
Гемоглобин, г/л/Hemoglobin, g/l	83,0	96,0	90,0	90,1	90,3	90,1	90,1
Гематокрит, %/Hematocrit, %	29,1	25,7	29,1	25,4	25,3	25,5	25,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л/Leukocytes, 10 ⁹ /l	11,28	8,98	9,29	9,13	8,96	8,79	8,72
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/l	4,2	4,1					3,9
Глюкоза, ммоль/л/Glucose, mmol/l	5,5	5,8	5,9	5,3	5,2	5,4	5,5
Общий белок, г/л/Total protein, g/l	42,5	43,5	43,4	43,1	43,2	43,3	43,4
Мочевина, ммоль/л/Urea, mmol/l	3,8	2,4	4,0	4,2	3,3	2,6	2,5
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, mmol/l	79,0	58,9	88,1	87,2	67,3	67,0	68,0
Билирубин общий, ммоль/л/ Total bilirubin, mmol/l	12,0	4,7	5,1	5,4	5,8	5,2	5,0
АЛТ, Ед/л/ALT, Units/l	11,0	13,0	22,0	24,0	20,0	19,0	14,0
АСТ, Ед/л/AST, Units/l	8,0	9,0	12,0	12,0	10,0	9,0	9,0
СРБ, мкг/л/C-reactive protein, mcg/l	118,0	109,0	118,0	110,0	103,0	103,0	102,0
Калий, ммоль/л/Potassium, mmol/l	3,1	4,3	4,2	4,7	4,2	4,4	4,6
NT-натрийуретический пропептид, пг/мл/ NT-proBNP, pg/ml			1112	2870	1489	469	218
Высокочувствительный тропонин I, пг/мл (норма менее 8 пг/мл)/ High sensitivity troponin I pg/ml (nor- mal value is less than 8 pg/ml)			16	10	0,4	0,2	
КФК-MB, Ед/л/CK-MB U/l			40	210	62	55	39
Д-димер, нг/мл/D-dimer, ng/ml	2802	1978	2635	2343	2113	1986	1623

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

манифестации кардиальных симптомов, не имели существенной динамики, на 4–6-е сут отмечалось последовательное значительное снижение амплитуды отрицательных зубцов T в указанных отведениях, с полным восстановлением на 7-е сут (рис. 4). С учетом стабилизации артериального давления пациентке рекомендован прием бисопролола в дозе 2,5 мг в сут. На 7-е сут на фоне стабилизации состояния выполнена эхокардиография, выявившая исчезновение зон нарушения локальной сократимости, фракция выброса би-плановым методом Симпсона составила 57 %, что расценено как положительная динамика. Высокий уровень NT-proBNP, быстрая и полная обратная динамика изменений на электрокардиограмме, эхокардиограмме, кардиомаркеров, отсутствие

ассоциации зон нарушения локальной сократимости с бассейнами кровоснабжения коронарных артерий позволили исключить инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий. Кроме того, указанные изменения, типичный паттерн «балло-нирования» миокарда левого желудочка, высокий риск КТ, согласно международным критериям InterTAK (набрано 80 баллов: 25 баллов за женский пол, 24 балла за эмоциональный стресс (страх операции, нахождения в хирургическом стационаре, онкологический диагноз), 13 баллов за физический стресс (оперативное лечение большого объема, осложнения основного заболевания в виде водно-электролитных нарушений и т. д.), 12 баллов за отсутствие депрессии сегмента ST (у пациентки отмечались неспецифическая диффузная инверсия

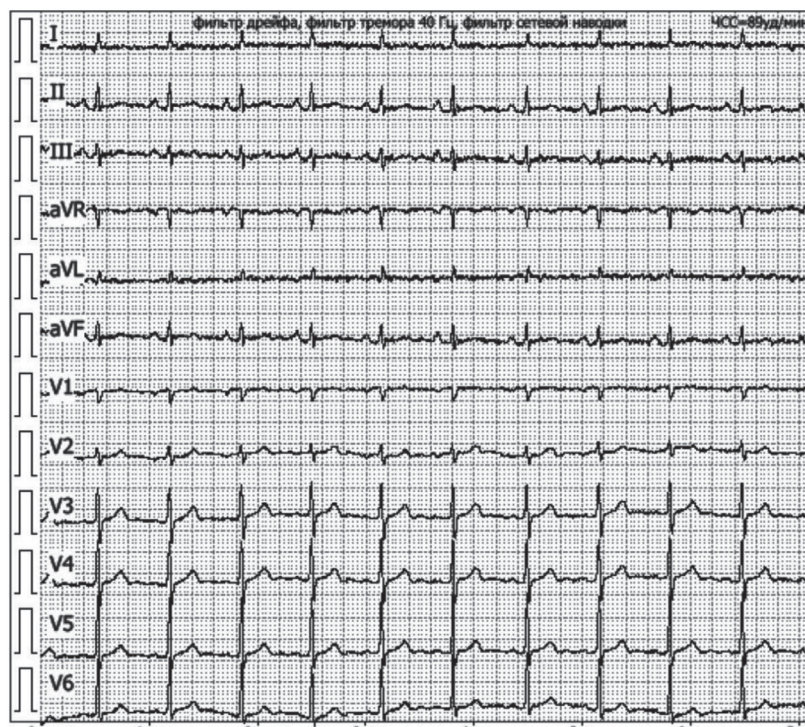


Рис. 4. Электрокардиографическое исследование на 7-е сут после появления кардиальных симптомов. Примечание: изображение выполнено авторами
Fig. 4. Electrocardiographic examination on day 7 after onset of cardiac symptoms.
Note: created by the authors

зубца T), а также 6 баллов за удлинение сегмента QT (более 460 мс), что соответствует 97,3 % вероятности КТ) также указывали в пользу КТ, хотя и не позволяли полностью исключить диагноз миокардита. Согласно алгоритму InterTAK, при высоком риске КТ, отсутствии поражения коронарных артерий, способных объяснить появление зон нарушения локальной сократимости, отсутствии признаков миокардита, таких как перикардит, симптомы вирусных заболеваний, которые, в свою очередь, не выявлены у больной (повышенный уровень С-реактивного белка расценен авторами как проявление эндогенной интоксикации на фоне тяжелого онкологического процесса и не связан с инфекционными заболеваниями), отсутствие перенесенных бактериальных и вирусных инфекций за предыдущие 2 мес, а также не выявившая возбудителя новой коронавирусной инфекции COVID-19 проведенная полимеразная цепная реакция материала, полученного при заборе мазка из носоглотки, перед поступлением в стационар и в день появления кардиальных симптомов, и, что немаловажно, быстрое и полное восстановление клинической, лабораторной, электрокардиографической и сонографической картины делают диагноз миокардита менее вероятным и позволяют установить окончательный диагноз: Стрессовая кардиомиопатия такоубо. Таким образом, окончательный диагноз КТ установлен ретроспективно по совокупности данных: высокой вероятности КТ по шкале InterTAK, типичного паттерна изменения регионарной сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии, значительного повышения натрийуретических

пептидов на фоне диагностически значимого, но менее интенсивного повышения маркеров повреждения миокарда, интактного коронарного русла согласно результатам проведенной коронароангиографии, отсутствия признаков миокардита, а также быстрого (к 7-м сут) и полного восстановления гемодинамики, показателей электрокардиографии, эхокардиографии.

В дальнейшем в связи со стабилизацией состояния пациентка переведена в отделение колопроктологии и тазовой хирургии. На 14-е сут от манифестации КТ при контрольном эхокардиографическом исследовании зон нарушения локальной сократимости не выявлено, фракция выброса по Симпсону составила 60 %. По данным контрольной электрокардиографии определен регулярный синусовый ритм, физиологическая частота сердечных сокращений – 66 ударов в 1 мин, отсутствие инверсии зубца T. При выписке больной рекомендован ежедневный прием бисопролола 2,5 мг/сут. Учитывая положительную динамику, полное восстановление функции сердечно-сосудистой системы, кардиологических противопоказаний к адъювантной химиотерапии не установлено.

Обсуждение

Заболеваемость колоректальным раком имеет один из наиболее высоких темпов прироста. Высока доля таких пациентов среди лиц пожилого и старческого возраста, причем значительную долю составляют лица с III и IV стадиями онкологического процесса, диагностируемого на этапе развития жизнеугрожающих осложнений, таких как кишечная непроходимость, перитонит,

кровотечение, кахексия, тяжелая анемия и т.д., что обуславливает сохраняющуюся высокую общую и послеоперационную летальность [16]. Несомненную негативную роль в высокой смертности подобных больных играет как исходный скомпрометированный сердечно-сосудистый статус, так и усугубление сердечно-сосудистых рисков в процессе противоопухолевого лечения. По данным литературы, среди включенных в исследование клинических наблюдений КТ у онкологических пациентов почти половина больных страдает злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [12].

Кроме того, исследования, посвященные анализу периоперационных кардиоваскулярных осложнений, также демонстрируют неутешительные данные. Согласно крупному международному проспективному когортному исследованию, диагностически значимое повышение уровня тропонина Т (0,03 нг/мл и более) в послеоперационном периоде после внесердечных хирургических вмешательств является независимым предиктором 30-дневной смертности (скорректированное отношение рисков составило 3,87; 95 % ДИ, 2,96–5,08) больных наряду с ТЭЛА, инсультом и сепсисом. Более того, среди пациентов со значимым повышением уровня тропонина более половины (58,2 %) не соответствовали критериям универсального определения инфаркта миокарда, а ишемические изменения на ЭКГ (инверсия зубца Т, девиация сегмента ST) и вовсе наблюдались только у 34,9 % пациентов [17].

Кардиомиопатия такоцубо – неотложное состояние, требующее оказания экстренной кардиологической помощи. Среди всех неотложных состояний в кардиологии КТ занимает особое место, имея сопоставимые с острым коронарным синдромом риски, и не обладает достаточной доказательной базой ни в отношении терапии, ни в отношении профилактики [1], что затрудняет выбор оптимальной тактики лечения как самой кардиомиопатии, так и основного заболевания, в частности дальнейшего выбора режима химиотерапии.

Ведущая роль в механизме отдается катехоламинаминовой токсичности, которая проявляется в вазоконстрикции периферических и коронарных артерий, а также прямому повреждению миокарда в виде его «оглушения», или так называемого стanniрования – обратимого повреждения с временным нарушением функции в апикальных сегментах, наиболее насыщенных бета-адренергическими рецепторами, что, во-видимому, имело место в данной клинической ситуации [18]. Наиболее подвержены КТ женщины старше 50 лет, имеющие 10-кратный риск развития КТ по сравнению с мужчинами [1]. Исходя из патогенеза, закономерными выглядят нарушения, выявляемые при использовании визуализирующих методик: характерный паттерн проявляется в виде так называемого баллонирования апикальных отделов левого желудочка – дискинеза или акинеза

апикальных и средних отделов в сочетании с гиперкинезом базальных отделов левого желудочка, как и было представлено в нашем клиническом наблюдении. Триггером КТ принято считать стресс, психический и физический. Пациенты со злокачественными новообразованиями, в частности с раком прямой кишки, имеют эти факторы риска, что находит отражение в статистике: по данным наблюдений, злокачественные новообразования выявляются у 14 % пациентов с КТ в острую фазу и у 10 % – при дальнейшем наблюдении [19]. Типично и течение заболевания: остро возникшая сердечная недостаточность, неспецифические изменения на электрокардиограмме, повышение специфических кардиомаркеров, преимущественно за счет NT-proBNP, отсутствие значимого поражения коронарных артерий, быстрая обратная динамика и полное восстановление. Типичные проявления КТ вкупе с отсутствием так называемых красных флагов миокардита (недавно перенесенные инфекционные заболевания или имеющиеся симптомы таковых, перикардит) позволяют установить диагноз, не прибегая к проведению магнитно-резонансной томографии сердца в острый период, что является важным в отсутствие возможности проведения данного метода исследования [8].

Данный клинический пример представляет пациентку со злокачественным новообразованием ректосигмоидного соединения, осложненного острой кишечной непроходимостью, поступившей в стационар в тяжелом состоянии с выраженными отклонениями гомеостаза, потребовавшей экстренной операции большого объема и высокого анестезиологического риска. Несмотря на исходный низкий кардиологический риск, вероятно, сочетание вышеописанных факторов привело к усугублению течения основного заболевания с развитием такого осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, как стрессовая КТ. Кардиомиопатию такоцубо принято считать доброкачественной, тем не менее жизнеугрожающие осложнения встречаются у 20–45 % пациентов, а уровень госпитальной летальности, по разным данным, составляет 1–8,7 % [6]. Отдаленная смертность таких пациентов также выше, чем в обычной популяции, и сопоставима с таковой у больных ишемической болезнью сердца. Благодаря адекватному лечению, тесному взаимодействию онкологов, анестезиологов-реаниматологов и кардиологов в составе мультидисциплинарной команды достигнут благоприятный исход заболевания, что позволило запланировать проведение адъювантной химиотерапии.

Заключение

Тяжелое течение онкологического заболевания, осложняющегося нарушением гемостаза, белково-энергетической недостаточностью, электролитными нарушениями, неоднократным хирургическими

вмешательствами большого объема, можно отнести к триггерам кардиомиопатии такоубо. Сочетание таких обстоятельств нередко встречается у онкологических пациентов, как было и в представленном наблюдении. Значимость сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов во вре-

мя специализированного лечения, в частности на фоне хирургических вмешательств, демонстрирует актуальность данной проблемы, а также необходимость параллельного мониторинга и динамической оценки кардиологического статуса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болдueva С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(3s): 4993. [Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(3s): 4993. (in Russian)]. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993.
2. Ghadri J.R., Kato K., Cammann V.L., Gili S., Jurisic S., Di Vece D., Candreva A., Ding K.J., Micek J., Szawan K.A., Bacchi B., Bianchi R., Levinson R.A., Wischniewsky M., Seifert B., Schlossbauer S.A., Citro R., Bossone E., Münzel T., Knorr M., Heiner S., D'Ascenzo F., Franke J., Sarcon A., Napp L.C., Jaguszewski M., Noutsias M., Katus H.A., Burgdorf C., Schunkert H., Thiele H., Bauersachs J., Tschöpe C., Pieske B.M., Rajan L., Michels G., Pfister R., Cuneo A., Jacobshagen C., Hasenfuß G., Karakas M., Koenig W., Rottbauer W., Said S.M., Braun-Dullaues R.C., Banning A., Cuculi F., Kobza R., Fischer T.A., Vasankari T., Airaksinen K.E.J., Opolski G., Dworakowski R., MacCarthy P., Kaiser C., Osswald S., Galiuto L., Crea F., Dichtl W., Empen K., Felix S.B., Delmas C., Lairez O., El-Battrawy I., Akin I., Borggrefe M., Horowitz J., Kozel M., Tousek P., Widimský P., Gilyarova E., Shilova A., Gilyarov M., Winchester D.E., Ukena C., Bax J.J., Prasad A., Böhm M., Lüscher T.F., Ruschitzka F., Templin C. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(8): 874–82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.016.
3. Deshmukh A., Kumar G., Pant S., Rihal C., Murugiah K., Mehta J.L. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012; 164(1): 66–71. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
4. Kato K., Lyon A.R., Ghadri J.R., Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017; 103(18): 1461–9. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309783.
5. Vitale C., Rosano G.M., Kaski J.C. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J*. 2016; 80(2): 299–305. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1364.
6. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F., Brunetti N.D., Eitel I. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part I-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 479. doi: 10.3390/jcm10030479.
7. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., Carbone S., Narula J., Lavie C.J., Niccoli G., Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(13): 1352–71. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
8. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey S., Dote K., Akashi Y.J., Cammann V.L., Crea F., Galiuto L., Desmet W., Yoshida T., Manfredini R., Eitel I., Kosuge M., Nef H.M., Deshmukh A., Lerman A., Bossone E., Citro R., Ueyama T., Corrado D., Kurisu S., Ruschitzka F., Winchester D., Lyon A.R., Omerovic E., Bax J.J., Meimoun P., Tarantini G., Rihal C., Y-Hassan S., Migliore F., Horowitz J.D., Shimokawa H., Lüscher T.F., Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2047–62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
9. Kotsiou O.S., Douras A., Makris D., Mpaka N., Gourgoulanis K.I. Takotsubo cardiomyopathy: A known unknown foe of asthma. *J Asthma*. 2017; 54(8): 880–6. doi: 10.1080/02770903.2016.1276586.
10. Jin Q., Luo Q., Zhao Z., Zhao Q., Yu X., Yan L., Gao L., Liu Z. Takotsubo syndrome with pulmonary embolism: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 229. doi: 10.1186/s12872-018-0953-7.
11. Agarwal S., Bean M.G., Hata J.S., Castresana M.R. Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy: A Systematic Review of Published Cases. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 21(4): 277–90. doi: 10.1177/1089253217700511.
12. Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology*. 2019; 5: 7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
13. Ayoub C., Chang M., Kritharides L. A case report of ventricular dysfunction post pericardiocentesis: stress cardiomyopathy or pericardial decompression syndrome? *Cardiovascular Ultrasound*. 2015; 13: 32. doi: 10.1186/s12947-015-0026-3.
14. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmít S., Tamargo J., Thavandiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43(41): 4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023; 44(18): 1621.
15. Станоевич У.С., Горелик С.Г., Звягин И.Н., Полянский М.Б., Рукавишников А.С. Распространенность колоректального рака у пациентов старших возрастных групп. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 4: 235–50. [Stanoevich U.S., Gorelik S.G., Zvyagin I.N., Polyansky M.B., Rukavishnikov A.S. Prevalence of colorectal cancer in older age patients. Current problems of health care and medical statistics. 2021; 4: 235–50. (in Russian)].
16. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120(3): 564–78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.
17. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(7): 387–97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39.
18. Watanabe M., Izumo M., Akashi Y., J. Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. *Int Heart J*. 2018; 59(2): 250–5. doi: 10.1536/ihj.17-586.
19. Станоевич У. Коррекция факторов риска колоректального рака – путь к первичной патогенетической профилактике. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016; 16(3): 8. [Stanoevich U. Risk factors correction of colorectal cancer – the way to the primary pathogenetic prevention. Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology. 2016; 16(3): 8. (in Russian)].

Поступила/Received 10.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.10.2023

Принята к публикации/Accepted 18.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеев Илья Эмзарович, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики и кардиотерапевтической помощи, врач ультразвуковой диагностики центра лучевой диагностики, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). E-mail: alekseeviliya@gmail.com. SPIN-код: 8998-1174. ORCID: 0000-0003-3745-0307.

Лысоволенко Наталья Леонидовна, врач-кардиолог, заведующая отделением функциональной диагностики и кардиотерапевтической помощи, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 3707-5138. ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Гаврилюк Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 7688-9948. Researcher ID (WOS): H-2185-2013. Author ID (Scopus): 57201613605. ORCID: 0000-0001-5904-2828.

Хвостовой Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Лазарева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заместитель главного врача, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). ORCID: 0009-0005-5824-4803.

Быканова Анна Михайловна, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 9446-3742. ORCID: 0000-0002-8478-2665.

Гребенкин Егор Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача, ОБУЗ «Курский областной научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 2346-3010. ORCID: 0000-0002-1396-1789.

Станоевич Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия); врач акушер-гинеколог отдела эндокринной хирургии Института клинической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2977-8789. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Алексеев Илья Эмзарович: существенный вклад в разработку концепции научной работы, написание черновика статьи, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Лысоволенко Наталья Леонидовна: анализ научной работы и ее структуризация, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Гаврилюк Евгения Викторовна: анализ научной работы и ее структуризация, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Хвостовой Владимир Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Лазарева Наталья Владимировна: анализ научной работы и ее структуризация, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Быканова Анна Михайловна: поиск литературных источников, написание фрагментов статьи, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Гребенкин Егор Николаевич: анализ научной работы и ее структуризация, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Станоевич Ирина Васильевна: существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ научной работы и ее структуризация, критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова (Россия, 305524, г. Курск, ул. Елисеева, 1), протокола № 05 от 11.04.23.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и результатов лабораторно-инструментальных методов диагностики (ЭКГ, ЭХОКГ, колоноскопия) в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 13.09.2022).

Благодарности

Авторы выражают благодарность администрации ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» за возможность работать с медицинской информационной системой «БАРС».

ABOUT THE AUTHORS

Ilya E. Alekseev, MD, Cardiologist of Functional Diagnostic and Cardiology and Internal Medicine Department, Ultrasound Specialist of Radiology Center, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). E-mail: alekseeviliya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3745-0307.

Natalia N. Lysovolenko, MD, Cardiologist, Head of Functional Diagnostic and Cardiology and Internal Medicine Departments, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Evgeniia V. Gavriluk, MD, DSc, Assistant Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). Researcher ID (WOS): H-2185-2013. Author ID (Scopus): 57201613605. ORCID: 0000-0001-5904-2828.

Vladimir V. Khvostovoi, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Natalia V. Lazareva, MD, PhD, Cardiologist of Functional Diagnostic and Cardiology and Internal Medicine Department, Deputy Chief Physician, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0009-0005-5824-4803.

Anna M. Bykanova, MD, Assistant at the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist of the Hospital for Antitumor Drug Therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-8478-2665.

Egor N. Grebenkin, MD, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Deputy Chief Physician, Oncologist, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-1396-1789.

Irina V. Stanoevich, MD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia); Obstetrician-gynecologist, Department of Endocrine Surgery, Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9681-672X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ilya E. Alekseev: study conception, writing of the manuscript, data collection, final approval of the version of the manuscript for publication.

Natalia N. Lysovolenko: critical review with the introduction of valuable intellectual content, data collection, final approval of the version of the manuscript for publication.

Evgeniia V. Gavriluk: critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Vladimir V. Khvostovoi: critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Natalia V. Lazareva: critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Anna M. Bykanova: data collection, writing of the manuscript, final approval of the version of the manuscript for publication.

Egor N. Grebenkin: critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Irina V. Stanoevich: study conception, critical review with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (1, Eliseev St., Kursk, 305524, Russia), protocol No. 05 dated April 11, 2023

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and the results of laboratory-instrumental diagnostic methods (ECG, ECHO CG, colonoscopy) in medical journals (date of signing 13/09/2022).

Acknowledgment

The authors express their gratitude to the G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center for the opportunity to work with BARS, the medical information system.

Для цитирования: *Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit*. Случай раннего выявления метастазов в бедренной кости у больного раком полового члена. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 173–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-173-179

For citation: *Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit*. A case report of early detection of rare femoral shaft bone metastasis in a penis cancer patient. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 173–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-173-179

A CASE REPORT OF EARLY DETECTION OF RARE FEMORAL SHAFT BONE METASTASIS IN A PENIS CANCER PATIENT

Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit

BP Koirala Memorial Cancer Hospital, Bharatpur, Nepal

Abstract

Background. Bone metastasis is very common in the advanced stage of numerous carcinomas. In penile carcinoma, lymph nodes metastasis is somehow common but it is very rare reported to be secondary from penile cancer. Till the date, there are only few cases of penis carcinoma reported bone metastasis in literature worldwide. **Case Presentation.** Herein, We presented a 51-year-old Nepalese male with squamous cell carcinoma of penis. Computed Tomography (CT) scan of the patient revealed that there was carcinoma involving glans penis and precure with bilateral external & internal inguinal Lymphadenopathies. After then, the patient was under gone for partial penectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy and complete 6-cycle chemotherapy. After one year of treatment, patient developed thigh pain and headache and he advised to have Magnetic Resonance Imaging (MRI) of brain, ^{99m}Tc -MDP whole body bone scan and CT scan of Pelvis and Thigh. The examination report reveals that there was a sclerotic change in vertex of skull bone and moderate ^{99m}Tc -MDP uptake in right proximal shaft of femur just below the neck D/D metastasis. The histopathological examination of the true cut biopsy taken from the lesion of the femur showed metastatic keratinizing squamous cell carcinoma which is rare case of femoral shaft bone metastasis secondary from penile carcinoma. Then patient was sent for surgical reconstruction of femur. Based on the case studies review femur shaft bone metastasis from penile cancer is extremely rare. **Conclusion.** The best of our knowledge; this is the first early detected bone metastases to shaft of the femur in a patient with penile cancer. Early diagnosis helps to radical treatment as well as palliative treatment. Surgery is the preferred option of the treatments, especially for metastatic foci in the long bones.

Key words: skeletal metastasis, penis cancer, femoral shaft, comprehensive management.

СЛУЧАЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В БЕДРЕННОЙ КОСТИ У БОЛЬНОГО РАКОМ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Ajay Kumar Yadav, Sandip Kumar Mandal, Suman Gnawali, Ganga Dutta Adhikari, Nitu Sharma, Pandey Shailesh Kumar, Dhakal Deepika, Anil Pandit

Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala, Бхаратпур, Непал

Аннотация

Метастазы в кости часто встречаются на поздних стадиях разных злокачественных новообразований. Для рака полового члена характерно лимфогенное метастазирование, костные метастазы встречаются очень редко. На данный момент в мировой литературе зарегистрировано лишь несколько случаев рака полового члена с метастазами в кости. **Описание клинического случая.** Мы представляем описание клинического случая плоскоклеточного рака полового члена у 51-летнего мужчины из Непала. Компьютерная томография (КТ) выявила рак полового члена, локализованный на головке и крайней плоти с двусторонней паховой лимфаденопатией. Пациенту выполнена частичная пенэктомия, двусторонняя паховая лимфаденэктомия, проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии. Через один год после завершения лечения у пациента появились боли в бедре и головная боль, рекомендована МРТ головного мозга, сканирование костей скелета с ^{99m}Tc -MDP и КТ таза и бедра. Обследование показало наличие склеротических изменений в теменной кости черепа и умеренное накопление ^{99m}Tc -MDP в проксимальном отделе правой бедренной кости ниже шейки. Гистологическое исследование биоптата, взятого из очага в бедренной кости, выявило метастаз ороговевающего плоскоклеточного рака, что является редким случаем метастазирования рака полового члена в диафиз бедренной кости. Пациент был направлен на хирургическую реконструкцию бедренной кости. Согласно обзору клинических исследований, метастазы в диафизе бедренной кости при раке полового члена встречаются крайне редко. **Заключение.** Представлен первый случай раннего выявления костных метастазов в диафизе бедренной кости у пациента с раком полового члена. Ранняя диагностика помогает как радикальному, так и паллиативному лечению. Хирургическое вмешательство является предпочтительным вариантом лечения, особенно при метастатических очагах в длинных костях.

Ключевые слова: костные метастазы, рак полового члена, бедренная кость, комбинированное лечение.

Background

Bone metastasis might be secondary from numerous sorts of cancers. On the opposite hand, penis cancer could be a fairly uncommon and localized malignancy. It always spreads via lymphatic routes, and hematogenous dissemination seldom occurs even within the advanced stage because of the natural barrier functions of Buck's fascia [1]. Metastatic bone disease secondary from penile carcinoma is extremely rare, with only few cases reported in literature worldwide thus far. Based on the case study and more importantly, the literature review, both skull vertex and femur shaft bone metastasis from penile cancer is extremely rare, to the best of our knowledge; this is the first report of a patient with penile cancer spread to the femur as well as skull bone from primary squamous cell carcinoma of the penis.

Case Presentation

A 51 year old male was referred to with an ulcerated lesion over the glans of the penis for one-year duration. A true cut histological biopsy finding was squamous cell carcinoma (SCC). The finding of Chest, abdomen and pelvis Computed Tomography (CT) scan of the patient was carcinoma involving glans penis and precure with bilateral external & internal inguinal lymphadenopathies. There was linear fibrosis in apical segments of both lungs. After then, the patient was under gone for partial penectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy. In the resected specimen of the patient, microscopically findings showed full thickness dysplasia of lining epithelium and tumor cell infiltration in underlying stroma. Tumor cells are seen arranged in nests and islands with individual cell shows keratinizations intervening stroma showed

desmoplasia. Histopathological impression was moderately differentiated squamous cell carcinoma. According to the European Association of Urology (EAU) guidelines, he was diagnosed with penile carcinoma (pT3N3M0, stage II). Adjuvant TP chemotherapy regimen scheduled as 1 time per month after operation (paclitaxel 250mg continuous intravenous infusion 24 hours d, and cisplatin 40 mg d1-3, q3w).

Penile cancer usually occurs in the sixth decades of life, with SCC representing the most common pathological type. Penile cancer usually occurs in the sixth decades of life, with SCC representing the most common pathological type. For the diagnosis of metastatic bone disease, serological examinations are usually of low efficiency. Although hyper-calcemia is often presumed to be associated with bone metastasis because of osteolysis, it may be a hallmark of paraneoplastic syndrome but not of skeletal metastasis in penile cancer [2]. In most of these cases, the diagnosis was made through imaging and histopathological examinations. Of the 10 cases, histological biopsy of the metastatic foci was performed in 5 cases, including the present case. The results of biopsy are mostly well-differentiated SCC, and consistent with final pathological results.

After 18 months later, patient developed pain in right thigh and headache. Patient was undergone for ^{99m}Tc whole body bone scan, Computed Tomography (CT) of pelvis & thigh, Magnetic Resonance Imaging (MRI) of brain. There is moderate ^{99m}Tc -MDP uptake in right proximal shaft of femur just below the neck and vertex of skull in ^{99m}Tc -MDP whole body scan and static images of their respective (Fig. 1) mostly recommended as femoral bone metastasis followed with histopathology.

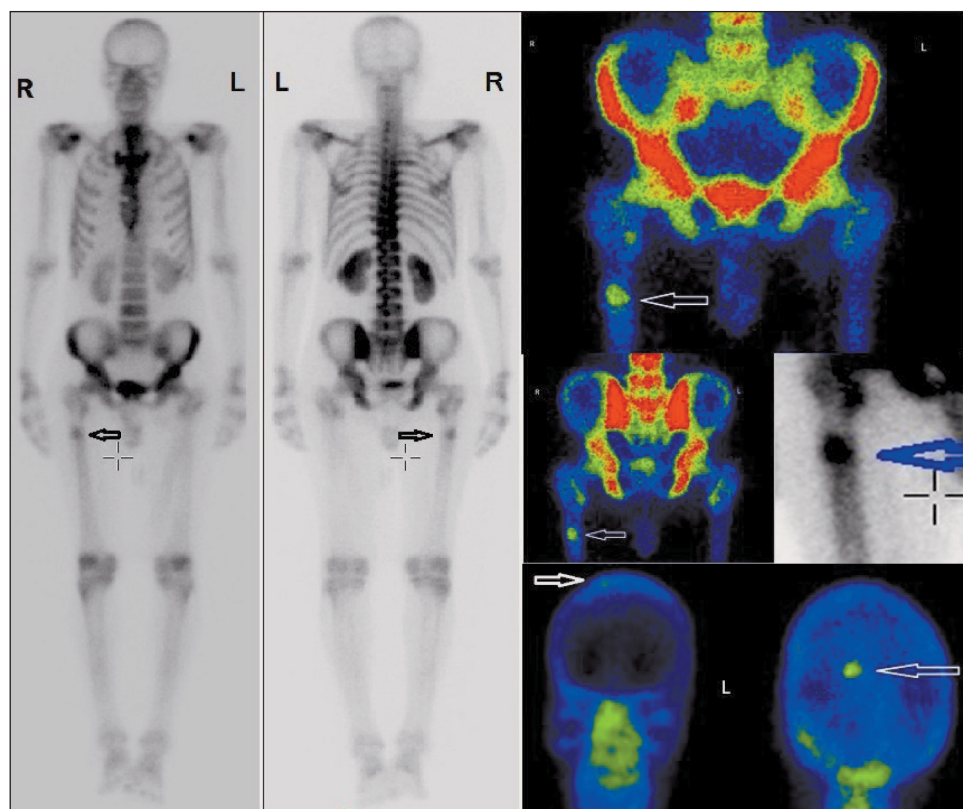


Fig. 1. There is moderate ^{99m}Tc -MDP uptake in right proximal shaft of femur just below the neck and vertex of skull in ^{99m}Tc -MDP whole body scan and static images of their respective. Note: created by the authors

Рис. 1. При сканировании всего тела с ^{99m}Tc -MDP наблюдается умеренное накопление радиофармпрепарата в проксимальной части правой бедренной кости ниже шейки, а также в теменной области черепа. Примечание: снимок выполнен авторами

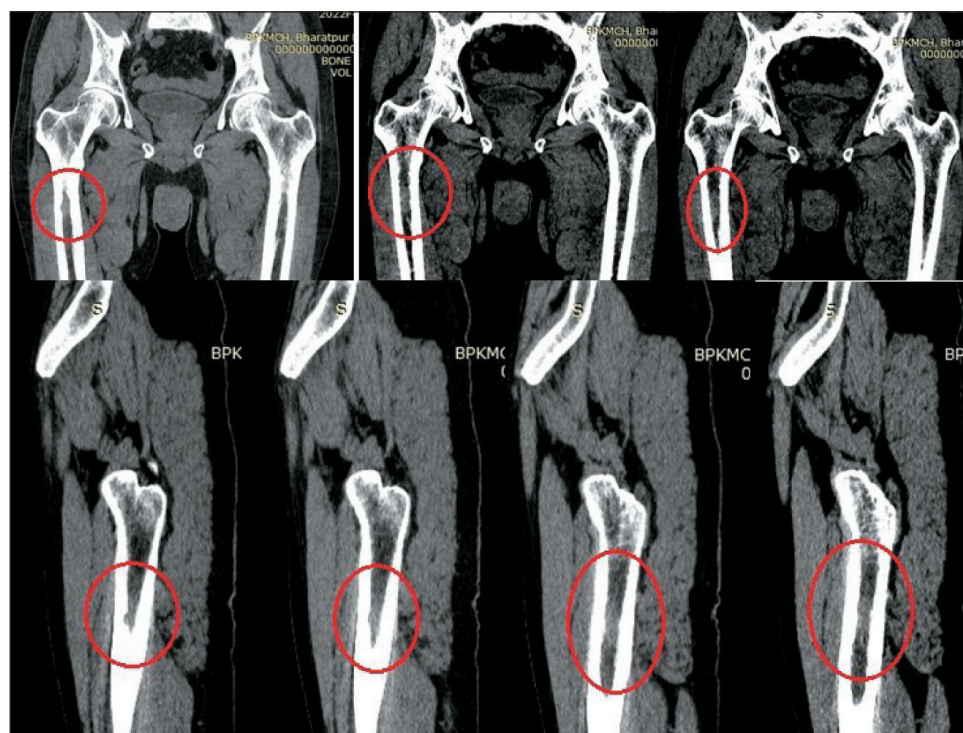


Fig. 2. There is metastatic like lesion in right proximal shaft of femur just below the neck in CT scan of Pelvis & Thigh and there are also bilateral inguinal lymph nodes metastases. Note: created by the authors

Рис. 2. КТ таза и бедра. Метастатическое поражение проксимального отдела правой бедренной кости ниже шейки, двусторонние метастазы в паховых лимфатических узлах. Примечание: снимок выполнен авторами

There was metastatic like lesion in right proximal shaft of femur just below the femoral neck in CT scan of pelvis & thigh and there were also bilateral inguinal lymph nodes metastases (Fig. 2). The Hounsfield unit (HU) of the metastatic lesion in femoral shaft was average 76.2 HU (Max^{im} 112 - Min^{im} 42 HU with $\text{SD} \pm 12$) that is not normal. The HU of bone marrow should

be in minus figure. Confirmation for bone metastasis was followed with true cut biopsy. None Contrast and Contrast Enhanced CT scan of brain was also performed and showed there was a sclerotic change like lesion on the vertex of skull bone (Fig. 3).

Plain and Gadolinium contrast media enhanced MRI brain scan was performed. T1-TSE-Tra, T2-TSE-

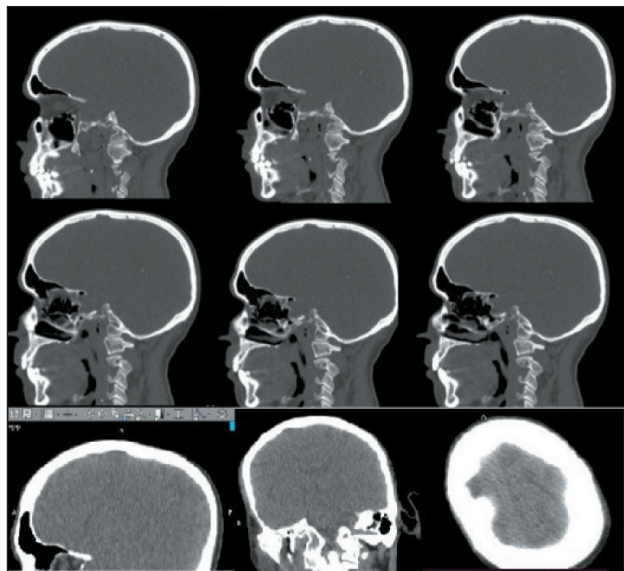


Fig. 3. There is sclerotic changes like lesion on vertex of skull bone of CT scan of brain. Note: created by the authors

Рис. 3. КТ головного мозга и костей черепа. Склеротические изменения в теменной кости. Примечание: снимок выполнен авторами

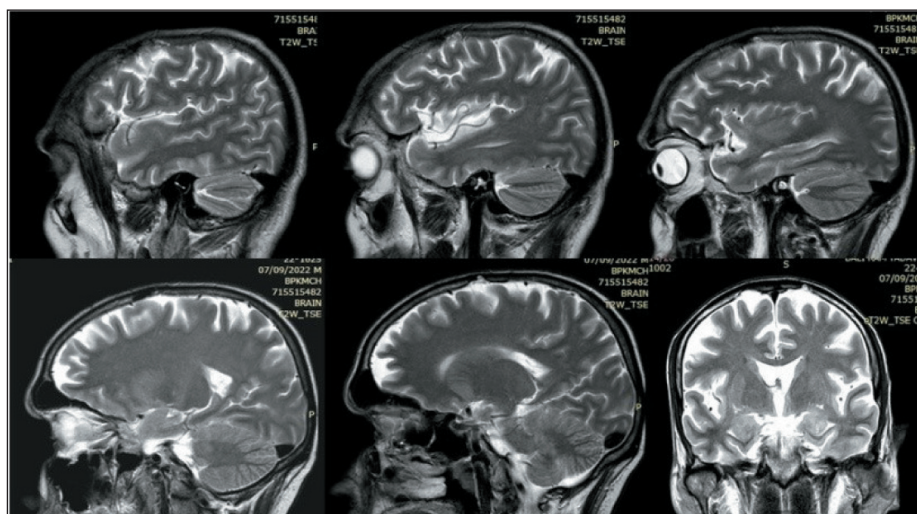


Fig. 4. There is sclerotic changes like lesion on vertex of skull bone of MRI scan of brain. Note: created by the authors

Рис. 4. МРТ головного мозга и костей черепа. Склеротические изменения в теменной кости. Примечание: снимок выполнен авторами

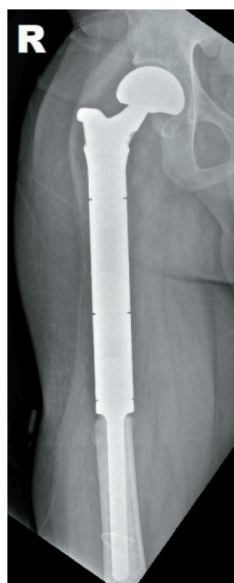


Fig. 5. Radiograph of post right proximal femur replacement of patient. Note: created by the authors

Рис. 5. Рентгенограмма проксимального отдела правой бедренной кости после протезирования. Примечание: снимок выполнен авторами

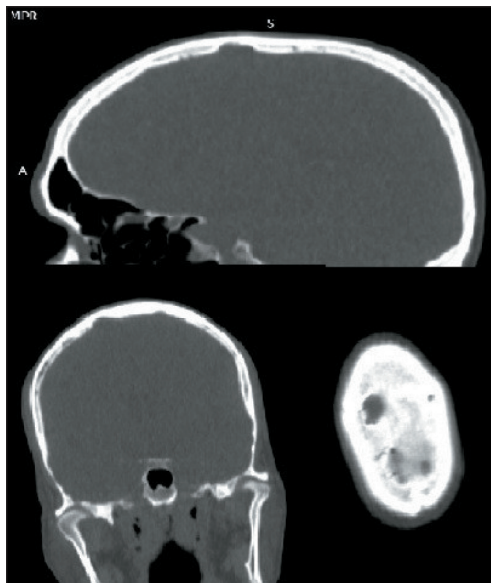


Fig. 6. There is sclerotic changes like lesion on vertex of skull bone of CT scan of brain. Note: created by the authors

Рис. 6. Контрольная КТ головного мозга и костей черепа. Склеротические изменения в теменной кости. Примечание: снимок выполнен авторами

Tra, T2-FLAIR-Tra, T1-TSE-Cor, T2-TSE-Sag, DWI-epi3trace-Tra, Contrast Enhanced T1-TSE-Tra and Contrast Enhanced T1-TSE-Cor series were performed. MRI scan concluded there was a sclerotic change like lesion on the vertex of skull bone (Fig. 4).

After that a histopathological examination of the true cut biopsy taken from the lesion of the femur showed metastatic keratinizing squamous cell carcinoma and patient sent for orthopedic surgery department for further treatment and follow up.

After that, the patient was undergone for surgery. Normally, in long bone shaft metastasis, an intramedullary rod has been placed down the center of the femur. The goals of bone stabilization in the lower extremity include preventing a pathologic fracture, relieving pain, and improving mobility and quality of life. But in our case, total proximal femur replaced to prevent the chance of new metastases in head and neck of femur and to decrease the chance of any other fracture. After 6 month of surgery, the patient felt better in walking and had a radiograph which is shown in Fig. 5.

The patient was also undergone for CT scan of brain to evaluate the sclerotic changes in brain bone which was seen 6 months before. There was nothing changes in sclerotic lesion of skull bone after 6 month follow up (Fig. 6). Patient still felt dizziness and headache.

Discussion

Patients with penile cancer are a common in developing countries as well as in Nepal. In Nepal, the majority of the penile cancer patients reach to referral hospital very late. Early detection and timely treatment management are required to get better the overall result [3].

Bilateral inguinal lymph nodes metastasis is very common in patients with penile carcinoma but bone metastasis is very rare. The beginning of bone metastasis in patients with penile carcinoma mostly occurs after 18 months after conformal diagnosis of carcinoma. Radiological examinations and histopathological confirmation are important tools for the diagnosis of this rare individual. With aims of palliative treatment of patients with penile carcinoma, surgery is the preferred alternative of the treatments, particularly for metastatic foci in the long skeletons [4].

Patients with primary penis carcinoma with positive histological findings and no lymph nodes involvement have little risk for tumor metastasis. These types of patients are also most excellent well-matched for organ-sparing or glans-sparing treatment. Distant metastasis of patients with penile carcinoma is rare, and metastasis to the bones is even rarer.

This patient had developed femur as well as asymptomatic lung metastasis. Distant metastasis to the lung, liver, bone, or brain is uncommon [1] in the range of 1 to 10 %. A series of 380 patients with penile carcinoma analyzed by Prem Raj Sigdel [3], were included in the study. In that study, 78.5 % had clinically node-positive

disease. The most common treatment for the primary tumor was partial amputation of the penis (74.2 %). Bilateral inguinal lymph node dissections were done in 370 cases. The most common histology was the usual SCC in 94.2 % of cases and 69 % were well differentiated. T3 was the most common staging in 49.4 % cases. Pathologically nodal negative status was found in 58 % cases. In univariate analysis, factors like duration of symptoms (≥ 6 months), high-risk histopathology (basaloid/sarcomatoid variant), increased T-stage, poorly differentiated tumor, and the presence of PNI or LVI were significantly associated with lymph node metastasis.

This is the early detected case of femoral shaft bone metastases in patient with penile cancer which is rarer, to the best of our knowledge. Written informed permission was taken from the patient regarding publication of this case report. He had given consent to use his all reports for publication.

Fairly uncommon, penile cancer is a localized malignancy. The invasion pattern of penile cancer has been commonly described as lymphatic route spread, because the penis has a rich lymphatic network. We searched various medical websites for cases of osseous metastasis from penile cancer. We found very few cases of bone metastases, early detected femoral shaft bone metastases is most probably first one.

Conclusion

The onset of bone metastatic symptoms mostly occurs within two years after the diagnosis of penile carcinoma. ^{99m}Tc -MDP whole body bone scan, Radiologic imaging and histopathological examinations are valuable tools for early diagnosis of this rare entity. Early diagnosis helps to radical treatment as well as palliative treatment. Surgery is the preferred option of the treatments, especially for metastatic foci in the long bones.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diorio G.J., Leone A.R., Spiess P.E. Management of Penile Cancer. *Urology*. 2016; 96: 15–21. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.041.
2. Dorfinger K., Maier U., Base W. Parathyroid hormone related protein and carcinoma of the penis: paraneoplastic hypercalcemia. *J Urol*. 1999; 161(5): 1570.
3. Sigdel P.R., Mahaseth N., Pokharel B.M., Thapa J., Jalan A., Gharti B.B., Pokharel G.P., Pandey G., Nepal U., Lamichhane N. Clinicopathological characteristics of carcinoma penis over 10 years in a tertiary-level oncology center in Nepal: a retrospective study of 380 cases. *Int Urol Nephrol*. 2023; 55(3): 589–96. doi: 10.1007/s11255-022-03427-7.
4. Sun J., Chen X., Xu Z., Tian J., Jin B. A rare case report of femoral neck metastasis secondary from penile carcinoma and literature review. *Urol Case Rep*. 2021; 38. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101692.

Поступила/Received 07.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 25.08.2023

Принята к публикации/Accepted 15.09.2023

ABOUT THE AUTHORS

Ajay Kumar Yadav, M.Sc, PhD, Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal). E-mail: ajay_bkpmch@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-9220-1947.

Sandip Kumar Mandal, B.Sc., Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Suman Gnawali, B.Sc., Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Ganga Dutta Adhikari, MD, Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Nitu Sharma, MD, Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Pandey Shailesh Kumar, MD, Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Dhakal Deepika, MD, Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal).

Anil Pandit, M.Sc., Department of Radio-diagnosis, Imaging and Nuclear Medicine, BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Bharatpur, Nepal). ORCID: 0009-0004-2912-9446.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ajay Kumar Yadav: study conception, study analysis, design, manuscript preparation and critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sandip Kumar Mandal: literature search, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Suman Gnawali: manuscript editing with valuable intellectual content.

Ganga Dutta Adhikari: manuscript review, clinical studies, data acquisition study analysis.

Nitu Sharma: clinical studies, data acquisition study analysis.

Pandey Shailesh Kumar: manuscript review.

Dhakal Deepika: manuscript review.

Anil Pandit: clinical studies, data acquisition study analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of BP Koirala Memorial Cancer Hospital (Nepal), registration number 0159/078/079 dated September 8, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 07/11/2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ajay Kumar Yadav, M.Sc, PhD, отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал). E-mail: ajay_bpkmc@hotmai.com. ORCID: 0000-0002-9220-1947.

Sandip Kumar Mandal, B.Sc., отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Suman Gnawali, B.Sc., отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Ganga Dutta Adhikari, MD, отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Nitu Sharma, MD, MD, отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Pandey Shailesh Kumar, MD, отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Dhakal Deepika, MD, отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал).

Anil Pandit, M.Sc., отделение лучевой диагностики и ядерной медицины, Мемориальный онкологический госпиталь BP Koirala (Бхаратпур, Непал). ORCID: 0009-0004-2912-9446.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ajay Kumar Yadav: концепция исследования, анализ исследования, дизайн, подготовка статьи и критическая доработка с введением ценного интеллектуального содержания.

Sandip Kumar Mandal: поиск литературы, критическая доработка с внедрением ценного интеллектуального содержания.

Suman Gnawali: редактирование статьи с ценным интеллектуальным содержанием.

Ganga Dutta Adhikari: обзор статьи, клинические исследования, анализ исследования по сбору данных.

Nitu Sharma: клинические исследования, анализ данных.

Pandey Shailesh Kumar: обзор статьи.

Dhakal Deepika: обзор статьи.

Anil Pandit: клинические исследования, анализ данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Мемориальной онкологической больницы BP Koirala (Непал), регистрационный номер 0159/078/079 от 08.09.2022.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 11.07.22).

Для цитирования: Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного очага, имитирующий поражение легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (случай из практики). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-180-189

For citation: Andryukhova E.S., Krakhmal N.V., Tashireva L.A., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M. Systemic lymphangitic carcinomatosis from unknown primary cancer mimicking lung disease in a new coronavirus infection (COVID-19): a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 180–189. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-180-189

СИСТЕМНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗНЫЙ ЛИМФАНГИТ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА, ИМИТИРУЮЩИЙ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е.С. Андрюхова¹, Н.В. Крахмаль^{1,2}, Л.А. Таширева², С.В. Вторушин^{1,2},
М.В. Завьялова^{1,2}, В.М. Перельмутер²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2¹

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

Аннотация

Канцероматозный лимфангит характеризуется распространением опухоли по лимфатическим сосудистым структурам ткани легких с развитием вторичного продуктивного воспаления в интерстициальном компоненте. Клинические симптомы, рентгенологическая и макроскопическая картина канцероматозного лимфангита неспецифичны и практически не отличаются от интерстициальных поражений легких другой этиологии, что вызывает значительные трудности в диагностике и ведении больных с указанной патологией. **Цель исследования** – демонстрация диагностических трудностей в случае канцероматозного лимфангита с системным поражением внутренних органов из невыявленного первичного очага. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение канцероматозного лимфангита с системным поражением внутренних органов из невыявленного первичного опухолевого очага, имитирующим поражение легких при COVID-19. Пациент К., 58 лет, проходил лечение в течение 12 койко-дней в стационарах терапевтического профиля с диагнозом: Двусторонняя полисегментарная пневмония; Новая коронавирусная инфекция. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований были неспецифичны. Несмотря на проводимое лечение, у пациента прогрессировала почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, что привело к летальному исходу. Изменения, обнаруженные при патологоанатомическом исследовании, расценены как системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного опухолевого очага с поражением легких, сердца, печени, поджелудочной железы, селезенки, почек и надпочечников. Канцероматозный лимфангит симулировал интерстициальное поражение легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Метастатическое поражение сердца имитировало ишемическую болезнь, а массивное метастатическое поражение почек привело к развитию и прогрессированию острой почечной недостаточности, которая, наряду с острой дыхательной и сердечной недостаточностью, послужила причиной смерти. **Заключение.** Канцероматозный лимфангит, не имеющий специфических клинических проявлений, способен имитировать интерстициальное поражение легких, в том числе при новой коронавирусной инфекции. Отсутствие первичного опухолевого очага и массивное метастатическое поражение многих внутренних органов подтверждают концепцию о независимости разных форм опухолевого прогрессирования.

Ключевые слова: канцероматозный лимфангит, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, поражение легких, лимфогенное метастазирование.

SYSTEMIC LYMPHANGITIC CARCINOMATOSIS FROM UNKNOWN PRIMARY CANCER MIMICKING LUNG DISEASE IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): A CASE REPORT

E.S. Andryukhova¹, N.V. Krakhmal^{1,2}, L.A. Tashireva², S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}, V.M. Perelmutter²

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

2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia²

Abstract

Lymphangitic carcinomatosis is characterized by the spread of cancer cells through pulmonary lymphatic vessels, which results in secondary interstitial inflammation. The diagnosis of lymphangitic carcinomatosis is challenging due to nonspecific clinical symptoms and radiological findings that similar to those of interstitial lung disease. **The purpose of the study** was to demonstrate difficulties in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis with a systemic dissemination from unknown primary site. **Case presentation.** We report on a case of lymphangitic carcinomatosis from cancer of unknown primary origin with systemic involvement of internal organs imitating pulmonary disease caused by COVID-19. Patient K., 58 years old, was treated for 12 bed-days in Therapy Departments with the diagnosis of bilateral viral COVID-19 pneumonia. Clinical, laboratory and instrumental data were nonspecific. Despite treatment, heart failure and kidney disease progressed to terminal stages, leading to the death of the patient. Autopsy revealed systemic lymphangitic carcinomatosis from cancer of unknown primary origin with involvement of the lungs, heart, liver, pancreas, spleen, kidneys and adrenal glands. Lymphangitic carcinomatosis mimicked interstitial lung disease in a novel coronavirus infection COVID-19. Metastasis to the heart mimicked coronary disease, and metastases to the kidneys led to acute kidney failure, which along with acute respiratory and heart failure caused the death of the patient. **Conclusion.** Lymphangitic carcinomatosis, which does not have specific clinical manifestations, is able to mimic interstitial lung diseases, including a new coronavirus infection. Cancer of unknown primary and multiple visceral metastases in this case confirm the concept of the independence of different types of tumor progression.

Key words: lymphangitic carcinomatosis, novel coronavirus infection, COVID-19, lung disease, lymph node metastasis.

Введение

Канцероматозный лимфангит (карциноматозный лимфангит, лимфогенный карциноматоз, легочной лимфатический карциноматоз) характеризуется распространением опухоли по лимфатическим сосудам легкого с развитием вторичного продуктивного воспаления в интерстиции [1]. Впервые этот процесс описан французским патологом Габриэлем Андралем в 1829 г. [2]. Термин «карциноматозный лимфангит» предложил Трузье в 1873 г. [2, 3]. Канцероматозный лимфангит составляет около 6–8 % от всех случаев метастатического поражения легких. Согласно данным метаанализа, выполненного M. Klimek (2019) и охватывающего временной интервал с 1970 по 2018 г., канцероматозный лимфангит чаще обнаруживается при раке молочной железы (17,3 %), а также при раке легкого (10,8 %) и желудка (10,8 %). Реже первичная опухоль локализуется в почках (7,9 %), предстательной железе (5,8 %) или мочевом пузыре (2,2 %) [1]. В единичных случаях отмечалось

первичное поражение пищевода, поджелудочной железы, желчного пузыря, мочеточников, прямой, ободочной кишки, губы, нижней челюсти, глотки, миндалин, гортани, щитовидной железы [1, 4–9]. В доступной литературе мы не нашли описания морфологически и иммуногистохимически подтвержденных случаев канцероматозного лимфангита при невыявленной первичной локализации опухоли с системным поражением внутренних органов.

Анализ гистологических форм новообразований, сопровождающихся диссеминированным опухолевым поражением лимфатических сосудов, показал, что при раке легкого с канцероматозным лимфангитом в доминирующем числе случаев (80 %) диагностируется аденокарцинома [4, 10]. При мелкоклеточном раке легких развитие канцероматозного лимфангита наблюдается в 8,8 % случаев [11]. Плоскоклеточная карцинома, являющаяся причиной поражения лимфатических коллекторов легких, чаще имеет локализацию в области головы и шеи [4].

Патогенез канцероматозного лимфангита связывают с первичным гематогенным поражением кровеносных сосудов легкого. За опухолевой эмболией мелких ветвей легочной артерии следует ретроградное лимфогенное распространение вплоть до лимфатических узлов корня легкого. Замещение опухолевой тканью региональных лимфоузлов блокирует отток лимфы, что приводит к повышению давления в лимфатических коллекторах легкого и, в свою очередь, запускает процесс прогрессирования ретроградной лимфогенной диссеминации с присоединением продуктивного интерстициального воспаления в легочной паренхиме [12, 13].

Макроскопическая картина данной патологии не имеет специфических признаков. В ряде случаев в паренхиме обнаруживают появление светло-серых тяжей, которые распространяются от корня легкого до висцеральной плевры. При гистологическом исследовании определяется двустороннее интерстициальное продуктивное воспаление с выраженным фиброзом межальвеолярных перегородок, отмечается перибронхиальный и периваскулярный фиброз. В лимфатических коллекторах легкого разного порядка, располагающихся в межальвеолярных перегородках, вокруг сосудов и бронхов, обнаруживаются опухолевые эмболы. В легочной ткани и в плевре выявляются очаги разрастания опухолевой ткани [14].

Клинические симптомы канцероматозного лимфангита также неспецифичны, к ним относятся нарастающая одышка, непродуктивный кашель, слабость [15]. Средний возраст больных колеблется в диапазоне от 40 до 49 лет [13].

Рентгенологическая картина при канцероматозном лимфангите практически не отличается от интерстициальных поражений легких другой этиологии. Более того, на начальных стадиях изменения на рентгенограмме обнаруживаются лишь у 30–50 % больных. Это вызывает значительные трудности в диагностике и ведении больных с канцероматозным лимфангитом [16]. Результаты вентиляционно-перфузионного сканирования легких у больных с канцероматозным лимфангитом зачастую не отличаются от нормальных значений [16]. Продемонстрированы высокая чувствительность (86 %) и специфичность (100 %) ПЭТ/КТ в диагностике канцероматозного лимфангита [17]. В настоящее время методом выбора для подтверждения указанного процесса является торакоскопия или бронхоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием, однако выполнение этих диагностических манипуляций часто оказывается невозможным ввиду тяжести состояния пациента [1].

Отсутствие специфических клинических и лабораторных изменений при канцероматозном лимфангите, а также двусторонний интерстициальный характер поражения легочной ткани диктуют необходимость дифференциальной диагностики

с такими состояниями, как атипичная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, эозинофильная пневмония, васкулиты, радиационный пневмонит, поражение легких лекарственной природы [18]. Прогноз при канцероматозном лимфангите неблагоприятный, 5-летняя выживаемость составляет 33 % [19]. Согласно данным М. Klimek (2019), выживаемость пациентов с канцероматозным лимфангитом составляет 129 дней с момента появления первых легочных симптомов и 20 дней с момента госпитализации [1].

Цель исследования – демонстрация диагностических трудностей в случае канцероматозного лимфангита с системным поражением внутренних органов из невыявленного первичного очага.

Клиническое наблюдение

Представлено клиническое наблюдение канцероматозного лимфангита с системным поражением внутренних органов из невыявленного первичного опухолевого очага, имитирующим поражение легких при COVID-19.

Пациент К., 58 лет, провел 5 койко-дней в терапевтическом отделении клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (с 4.01.22 по 8.01.22). Из анамнеза: со слов родственников и согласно записям в медицинской документации, считал себя больным с 25.12.21, когда после вакцинации от COVID-19 появились слабость в ногах и общая слабость. За медицинской помощью обратился по месту жительства, госпитализирован в ОГБУЗ «Шегарская районная больница», где проходил лечение с 29.12.21 по 3.01.22 с диагнозом: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Новая коронавирусная инфекция? (от 3.01.22 IgM – положительна, КРП=3,0, IgG – отрицателен). Осложнения: Дыхательная недостаточность III степени, сепсис. Получал антибактериальную, инфузионную и кислородотерапию. Несмотря на лечение, во время пребывания в стационаре на фоне нарастающей дыхательной недостаточности развилась острая почечная недостаточность, в связи с чем 3.01.22 пациент переведен в ОГБУЗ «Томская районная больница», где был поставлен диагноз: Острая почечная недостаточность, постренальная, с сохраненным диурезом. Новая коронавирусная инфекция. Стадия элиминации. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Сепсис. Дыхательная недостаточность III степени. Продленная ИВЛ от 3.01.22. В Томской районной больнице при рентгенографии органов грудной клетки (4.01.22) в средних и нижних легочных полях и слева в проекции нижней доли визуализировались очаговые сливные тени с

нечеткими контурами, смешанной интенсивности, однородной структуры, более интенсивно затемнены нижние отделы справа. Определялись реакция междолевой горизонтальной борозды справа, усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов. Корни легких структурные с сосудистым компонентом. Заключение: двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония с преимущественным поражением нижних отделов правого легкого. Минимальный гидроторакс справа. При УЗИ плевральных полостей (4.01.22) выявлен двусторонний гидроторакс (570 мл справа и 320 мл слева). По данным ЭКГ (4.01.22): ритм синусовый, тахикардия. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. АВ-блокада I степени. Рубцовые изменения задней стенки левого желудочка. Для уточнения обнаруженных изменений выполнено УЗИ сердца, которое проводилось на фоне тахикардии, апикальный доступ затруднен, визуализация снижена. По данным исследования: камеры сердца не расширены, гипертрофии левого желудочка и патологической регургитации не было, глобальная сократимость левого желудочка соответствовала норме. Определялись гипокинез базальных перегородочных сегментов левого желудочка, уплотнение створок, фиброзного кольца аортального клапана, створок митрального клапана, стенки аорты. Систолическое давление в правом желудочке не повышено, диастолическая функция не оценена, перикард не изменен. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек (4.01.22): умеренная гепатомегалия за счет правой доли, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, холецистолитиаз, признаки хронического холецистита, свободная жидкость в малом тазу в минимальном количестве, выраженные диффузные изменения почек, каликопиелозктазия с обеих сторон, признаки почечной недостаточности, свободная жидкость в паранефральной области с обеих сторон. Выполнение внутривенной урографии было невозможным из-за высокого уровня креатинина. Общий анализ крови (4.01.22): лейкоцитоз – до $11,34 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения – 7,9 %, моноцитоз – 83,8 %, увеличение количества базофилов – до 2,2 %, незрелых гранулоцитов – до 1,5 %, снижение уровня эритроцитов – до $3,05 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина – до 99 г/л, гематокрита – до 29,6 %. Биохимический анализ крови (4.01.22): повышение уровня глюкозы – до 10 ммоль/л, АСТ – до 83 U/L, мочевины – до 30,7 ммоль/л, креатинина – до 300 ммоль/л, СРБ – до 147 мг/л; снижение уровня калия – до 3,1 ммоль/л, общего белка – до 48 г/л. Отмечалось повышение фибриногена – до 5,8 г/л, D-димера – до 1558 нг/мл. Проводилось этиотропное, патогенетическое, симптоматическое лечение (кислородотерапия при SpO_2 ниже 95 %, пром-позиция, антибиотикотерапия и инфузионная терапия).

Несмотря на проводимое лечение, прогрессировала почечная недостаточность, в связи с чем 4.01.22 пациент переведен в ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2, г. Томска». С учетом того, что при ПЦР в мазках со слизистых оболочек носа РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, для продолжения лечения больной переведен в клинику ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. При госпитализации состояние больного средней тяжести, артериальное давление – 140/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 108 в 1 мин, частота дыхания – 28 в 1 мин, температура – 36,6 °C.

Сатурация кислородом артериальной крови (SaO_2) – 90 % на фоне инсуффляции кислорода 5 л в 1 мин. Уровень сознания расценивался как умеренное оглушение, по Шкале комы Глазго 13 баллов, продуктивному контакту не доступен. Аускультативно дыхание ослаблено по всем полям, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритмичные, без шумов и акцентов. При УЗИ плевральных полостей – двусторонний гидроторакс. По данным ЭКГ (5.01.22): резкое отклонение электрической оси сердца влево, синусовая тахикардия, ЧСС 110 в 1 мин, блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, изменение миокарда предсердий, признаки повышенной нагрузки на оба желудочка, нарушение процессов реполяризации в отведениях VI, AVL, V2, V4-V6, выраженные диффузные изменения миокарда желудочков, рубцовые изменения миокарда в передне-септальной области сердца. Общий анализ крови: лейкоцитоз – до $13,4 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня эритроцитов – до $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – до 110 г/л, гематокрит – до 33,1 %. Биохимический анализ крови: повышение уровня мочевины – до 33,5 ммоль/л, креатинина – до 239 ммоль/л, глюкозы – до 8 ммоль/л. Коагулограмма: повышение МНО – до 1,55, снижение общего фибриногена – до 1,14 г/л. Уровень прокальцитонина – 1,9 нг/мл (высокая степень риска развития сепсиса определяется при значении более 2 нг/мл). В общем анализе мочи определялись белок, большое количество лейкоцитов, эритроцитов и бактерий. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI – 19 мл/мин/1,73 м² (норма – 80–120 мл/мин/1,73 м²). С учетом полученных данных сформулирован диагноз: Пневмония внебольничная, двусторонняя, полисегментарная, неуточненной этиологии, тяжелое течение. Осложнения: Сепсис. Дыхательная недостаточность I степени. НИВЛ с 3.01.22 по 4.01.22. Острая почечная недостаточность (СКФ от 4.01.2022 по формуле CKD-EPI – 19 мл/мин/1,73 м²).

Несмотря на проводимую посиндромную терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось. При явлениях прогрессирующей почечной и дыхательной недостаточности 7.01.21 произошло снижение артериального давления до 70/40 мм рт. ст. Пациент переведен в отделение

анестезиологии и реанимации, где начата аппаратная ИВЛ, однако отмечалось нарастание почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, 8.01.22 в 8.50 – остановка сердца. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин оказались неэффективными. В 9.20 зафиксирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз сформулирован как комбинированный по типу конкурирующих нозологий. Основное заболевание: Пневмония внебольничная, двусторонняя полисегментарная, неуточненной этиологии, тяжелое течение. Двусторонний экссудативный плеврит. Конкурирующее заболевание: Ишемическая болезнь сердца, острый повторный инфаркт миокарда от 8.01.22. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Хроническая сердечная недостаточность IIА. Фоновое к основному: Новая коронавирусная инфекция от 3.01.22 (IgM+), вирус элиминирован от 5.01.22. Осложнения: Сепсис. Острая почечная недостаточность (СКФ от 4.01.22 по формуле CKD-EPI – 19 мл/мин/1,73 м²). Острая дыхательная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Сердечно-легочная реанимация от 8.01.22.

Основные изменения, обнаруженные на вскрытии: листки плевры тусклые с многочисленными, диффузно расположенными очагами плотной консистенции, диаметром до 5 мм. На разрезах в ткани легких диффузно определялись многочисленные очаги белого цвета с четкими границами, плотной консистенции, диаметром от 1 до 7 мм. В верхних долях легких в прикорневых участках определялись нечетко отграниченные поля, представленные светло-серой плотно-эластичной тканью. В ткани нижних долей легки – многочисленные очаги серовато-желтоватого цвета плотноватой консистенции без четких границ, диаметром до 2 см, в пределах которых альвеолярный рисунок сложен. В перибронхиальных лимфоузлах – светло-серые плотные очаги. Вблизи правого и левого главных бронхов выявлялись четко отграниченные образования, диаметром до 1,5 см, хрящевидной плотности, дольчатого строения, на разрезе в виде серой атипичной ткани с голубоватым оттенком. Листки перикарда – тусклые с многочисленными, диффузно расположенными очагами светло-серого цвета, плотной консистенции, диаметром до 3 мм. В ткани миокарда левого желудочка, под эпикардом, интрамурально и под эндокардом – многочисленные, нечетко отграниченные очаги, диаметром от 1 до 7 мм. Листки брюшины – тусклые, на париетальном и висцеральном листках, капсуле печени, селезенки, серозной оболочке желчного пузыря, кишечника – многочисленные плотные очаги светло-серого цвета, диаметром до 3 мм. В брыжейке тонкой кишки и в паранепанкреатической клетчатке – множественные плотные

образования округлой формы, светло-серого цвета, диаметром от 1 до 5 мм. В ткани печени, поджелудочной железы, почек, надпочечников, селезенки – многочисленные плотные образования светло-серого цвета с четкими границами, диаметром от 1 до 8 мм.

При гистологическом исследовании очагов, расположенных в серозных листках и в паренхиме внутренних органов, обнаружена картина низкодифференцированной карциномы с наличием фокусов, имеющих железистоподобный паттерн, и участков плоскоклеточного строения с обширными некрозами опухолевой ткани. Наряду с этим в ткани легких отмечался выраженный перибронхиальный фиброз и лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, участки дистелектазов, склероз стенок внутриорганных артерий и артериол с лимфоидной инфильтрацией, периваскулярные лимфоидные инфильтраты. В просветах лимфатических сосудов межальвеолярных перегородок, в просветах перибронхиальных и перивазальных лимфатических сосудов определялись опухолевые эмболы с лимфоидной инфильтрацией на периферии. В перибронхиальных лимфоузлах обнаружены метастазы (рис. 1, 2).

На этом фоне в препаратах из нижних долей легких обнаруживалась картина фибринозной пневмонии с абсцедированием. Образования вблизи правого и левого главных бронхов соответствовали хондронидной гамартоме. В миокарде на фоне явлений острого серозного миокардита выявлено разрастание опухолевой ткани с участками плоскоклеточного строения, множественные опухолевые эмболы в просветах лимфатических капилляров. Очаги опухолевой ткани и эмболия в интраорганных лимфатических сосудах и в лимфатических сосудах капсулы обнаружены в ткани печени, поджелудочной железы, надпочечников. В ткани почек очаги опухолевой ткани наблюдались в капиллярных петлях клубочков. Эпителий проксимальных канальцев некротизирован. Базальная мембрана части канальцев разрушена. При патологоанатомическом исследовании первичный опухолевый очаг не обнаружен, кроме того, вызывал сомнение гистотип опухоли, поскольку распространение по лимфатическим капиллярам имитировало в гистологических срезах железистый паттерн.

С целью верификации гистотипа новообразования выполнено иммуногистохимическое исследование. В опухолевой ткани определялись позитивная экспрессия Multi-Cytokeratin (клон AE1/AE3, Leica) и P63 (клон 7JUL, Leica), негативная экспрессия Cytokeratin 7 (клон OV-TL, Dako), Cytokeratin 20 (клон Ks20.8, Dako), CD 56 (клон 123C3, Dako), Chromogranin A (клон DAK-A3, Dako), Synaptophysin (клон 27G12, Leica) и TTF-1 (клон SPT24, Leica), что соответствовало плоскоклеточной карциноме. Опухоль имела вы-

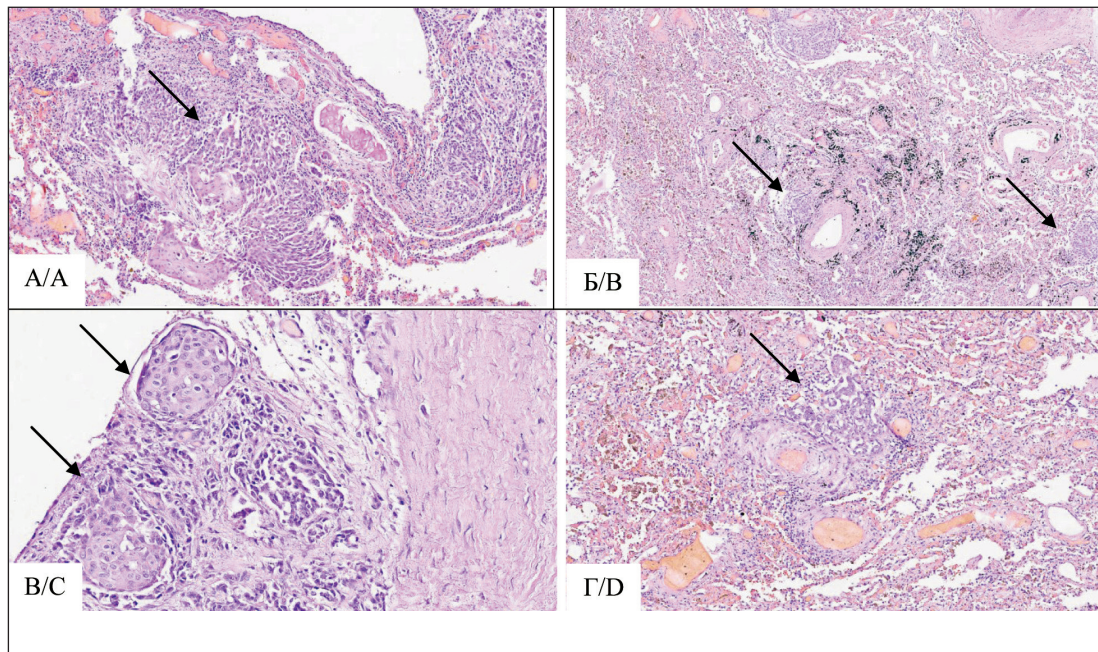


Рис. 1. Микрофото. Гистологические изменения в легочной ткани: А – плоскоклеточный паттерн карциномы в стенке бронха, $\times 10$; Б – фокусы карциномы в легочной ткани, $\times 2$; В – плоскоклеточный паттерн карциномы легкого, $\times 20$; Г – фокусы карциномы в легочной ткани, $\times 10$. Окраска гематоксилином и эозином. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 1. Microphoto. Histological changes in the lung tissue. А – squamous cell carcinoma pattern in the bronchial wall, $\times 10$; Б – carcinoma foci in lung tissue, $\times 2$; В – squamous cell pattern of lung carcinoma, $\times 20$; Д – carcinoma foci in lung tissue, $\times 10$. H&E. Note: created by the authors

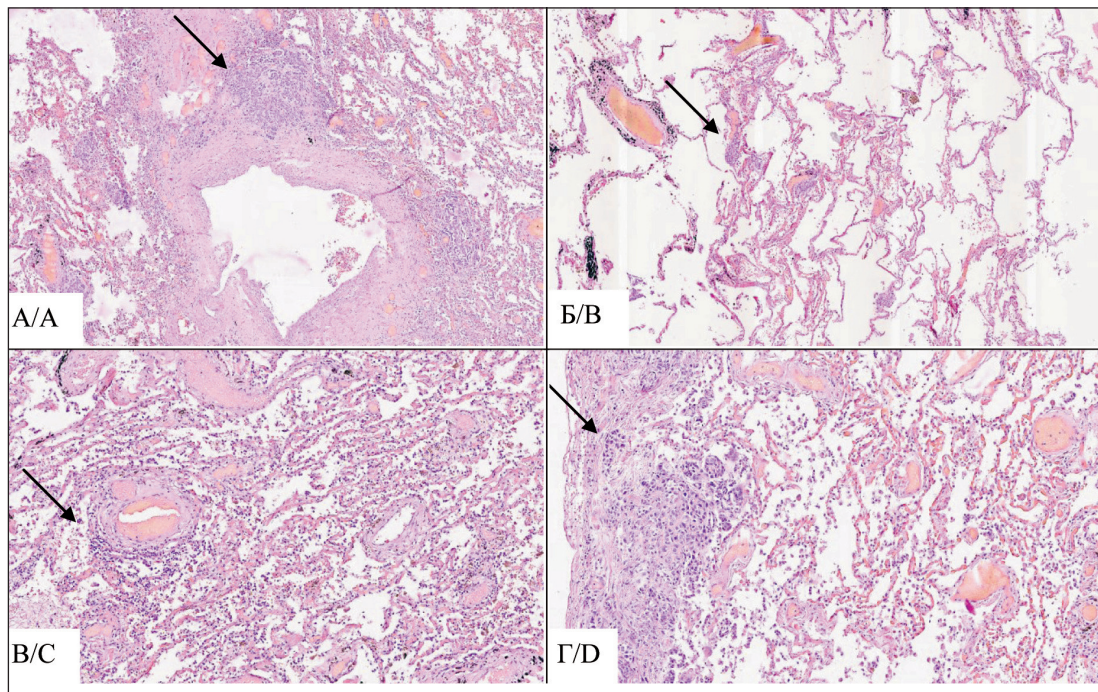


Рис. 2. Микрофото. Гистологические изменения в легочной ткани: А – периваскулярное расположение очагов карциномы в легочной ткани, $\times 10$; Б – мелкие фокусы карциномы в просветах сосудов межалвеолярных перегородок, $\times 4$; В – наличие лимфоидной инфильтрации вокруг сосудов в ткани легких, $\times 10$; Г – фокусы карциномы в плевре, $\times 5$. Окраска гематоксилином и эозином. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 2. Microphoto. Histological changes in the lung tissue:
 А – perivascular location of carcinoma foci in lung tissue, $\times 10$; Б – small foci of carcinoma in the lumen of interalveolar septum vessels, $\times 4$; В – presence of lymphoid infiltration around vessels in lung tissue, $\times 10$; Д – carcinoma foci in the pleura, $\times 5$. H&E. Note: created by the authors

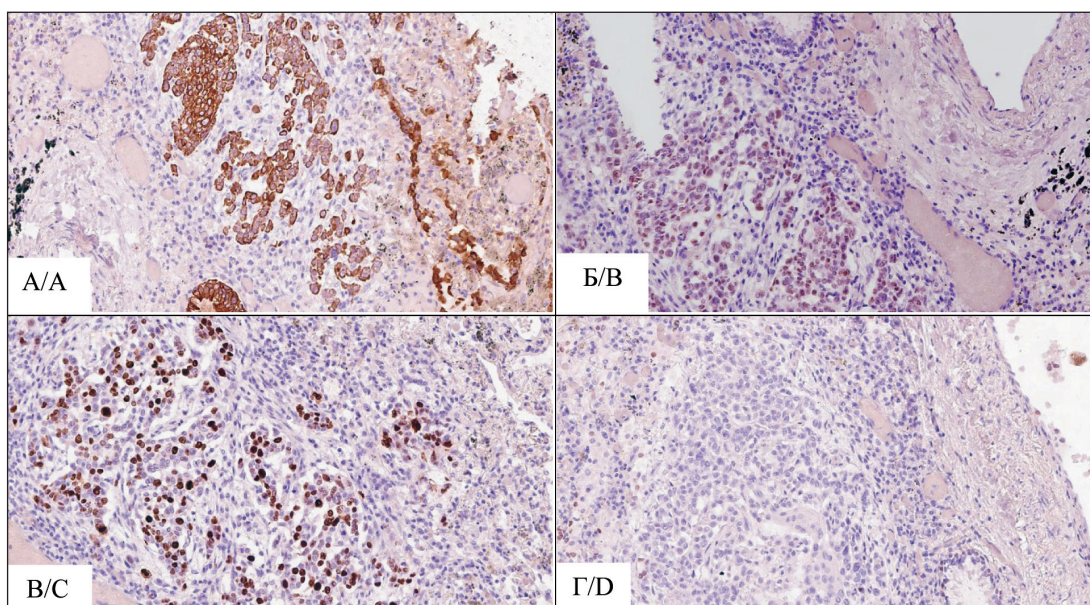


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Опухоль легкого: А – позитивная экспрессия Multi-Cytokeratin; Б – позитивная экспрессия p63 в опухолевых клетках; В – позитивная экспрессия Ki67 в опухолевых клетках; Г – отсутствие окрашивания TTF-1 в очагах опухолевой ткани, $\times 20$. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 3. Immunohistochemistry, $\times 20$. Lung tumor.

A – positive membrane expression of Multi-Cytokeratin; B – positive nuclear expression of p63 in tumor cells; C – positive nuclear expression of Ki67 in tumor cells; D – negative stain TTF-1 in tumor. Note: created by the authors

сокую пролиферативную активность, экспрессия Ki67 (клон SP6, Cell Marque) – 67 % (рис. 3). Вокруг фокусов опухолевой ткани, располагающихся в межальвеолярных перегородках, вокруг бронхов и сосудов определялась позитивная экспрессия Podoplanin (клон D2-40, Cell Marque) и отсутствовала экспрессия CD34, что указывает на локализацию опухолевых эмболов в лимфатических сосудах (рис. 4).

Во время аутопсии для бактериологического исследования выполнен забор крови из правых

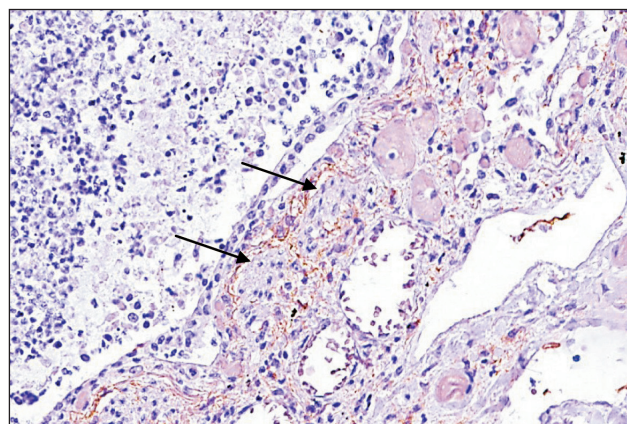


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: позитивная экспрессия Podoplanin (D2-40, Cell Marque) вокруг очага опухоли, $\times 40$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 4. Immunohistochemistry, $\times 40$. Positive expression of Podoplanin (D2-40, Cell Marque) around the tumor focus.

Note: created by the authors

отделов сердца и ткани нижней доли правого легкого. При бактериологическом исследовании крови и ткани легкого обнаружен обильный рост *Klebsiella pneumoniae*.

Изменения, выявленные при патологоанатомическом исследовании, расценены как системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного опухолевого очага с поражением легких, сердца, печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, надпочечников. Заболевание осложнилось дыхательной, сердечной, почечной недостаточностью, обусловленной массивным опухолевым поражением органов. Полиорганная недостаточность явилась непосредственной причиной смерти.

Заключение

Канцероматозный лимфангит, не имеющий специфических клинических проявлений, способен имитировать интерстициальное поражение легких, в том числе при новой коронавирусной инфекции. В данном случае метастатическое поражение сердца создавало ложное впечатление о наличии изменений в рамках ишемической болезни, а массивное метастатическое поражение почек привело к развитию и прогрессированию острой почечной недостаточности, которая, наряду с острой дыхательной и сердечной недостаточностью, послужила причиной смерти. Обширная диссеминация опухоли путем распространения по лимфатическим коллекторам представляет большой теоретический интерес, открывая воз-

возможности для изучения механизмов отдаленного лимфогенного метастазирования. Отсутствие первичного опухолевого очага и массивное мета-

статическое поражение внутренних органов отражает концепцию о независимости разных форм опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970–2018. *Postgrad Med.* 2019 Jun; 131(5): 309–18. doi: 10.1080/00325481.2019.1595982.
2. Doyle L. Gabriel Andral (1797–1876) and the first reports of lymphangitis carcinomatosa. *J R Soc Med.* 1989; 82(8): 491–3. doi: 10.1177/014107688908200814.
3. Trapnell D.H. Radiological Appearances of Lymphangitis Carcinomatosa of the Lung. *Thorax.* 1964; 19: 251–60. doi:10.1136/thx.19.3.251.
4. Babu S., Satheeshan B., Geetha M., Salih S. A rare presentation of pulmonary lymphangitis carcinomatosis in cancer of lip: case report. *World J Surg Oncol.* 2011; 9: 77. doi: 10.1186/1477-7819-9-77.
5. Yamamoto T., Nakane T., Kimura T., Osaki T. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis from an oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case report. *Oral Oncol.* 2000; 36(1): 125–8. doi: 10.1016/s1368-8375-(99)00060-3.
6. Tighe D., Cavilla S., Simcock R. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis from head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(7): 806–10. doi: 10.1016/j.ijom.2013.12.003.
7. Iguchi H., Hashimoto K., Sunami K., Yamane H. A case of fatal respiratory failure after surgery for advanced supraglottic laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004; (554): 71–3. doi: 10.1080/03655230410018327.
8. Zieske L.A., Myers E.N., Brown B.M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosis from hypopharyngeal adenosquamous carcinoma. *Head Neck Surg.* 1988; 10(3): 195–8. doi:10.1002/hed.2890100308.
9. Fend F., Gruber U., Fritzsche H., Rothmund J., Breittellner G., Mikuz G. Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary lymphangitis spread diagnosed by lung biopsy. *Klin Wochenschr.* 1989; 67(13): 687–90. doi: 10.1007/BF01718031.
10. Digumarthy S.R., Fischman A.J., Kwek B.H., Aquino S.L. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pattern of pulmonary lymphangitis carcinomatosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(3): 346–9. doi: 10.1097/01.rct.0000163952.03192.ef.
11. Jiménez-Fonseca P., Carmona-Bayonas A., Font C., Plasencia-Martínez J., Calvo-Temprano D., Otero R., Beato C., Biosca M., Sánchez M., Benegas M., Varona D., Faez L., Antonio M., de la Haba I., Madridano O., Solís M.P., Ramchandani A., Castañón E., Marchena P.J., Martín M., de la Peña F.A., Vicente V.; EPIPHANY study investigators and the Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia. The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(2): 230–42. doi: 10.1007/s12094-017-1713-3.
12. Belhassine M., Papakrivopoulou E., Venet C., Mestdagh C., Schroeven M. Gastric adenocarcinoma revealed by atypical pulmonary lymphangitis carcinomatosis. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(6): 1207–12. doi: 10.21037/jgo.2018.07.06.
13. Bruce D.M., Heys S.D., Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb.* 1996; 41(1): 7–13.
14. Pandey S., Ojha S. Delays in Diagnosis of Pulmonary Lymphangitis Carcinomatosis due to Benign Presentation. *Case Rep Oncol Med.* 2020. doi: 10.1155/2020/4150924.
15. Okayama M., Kanemitsu Y., Oguri T., Asano T., Fukuda S., Ohkubo H., Takemura M., Maeno K., Ito Y., Niimi A. A Rare Case of Isolated Chronic Cough Caused by Pulmonary Lymphangitis Carcinomatosis as a Primary Manifestation of Rectum Carcinoma. *Intern Med.* 2018; 57(18): 2709–12. doi: 10.2169/internalmedicine.0572-17.
16. Charest M., Armanious S. Prognostic implication of the lymphangitis carcinomatosis pattern on perfusion lung scan. *Can Assoc Radiol J.* 2012; 63(4): 294–303. doi: 10.1016/j.carj.2011.04.004.
17. Prakash P., Kalra M.K., Sharma A., Shepard J.A., Digumarthy S.R. FDG PET/CT in assessment of pulmonary lymphangitis carcinomatosis. *Am J Roentgenol.* 2010; 194(1): 231–6. doi: 10.2214/AJR.09.3059.
18. Yahng S.A., Kang H.H., Kim S.K., Lee S.H., Moon H.S., Lee B.Y., Kim H.S., Seo E.J. Erdheim-Chester disease with lung involvement mimicking pulmonary lymphangitis carcinomatosis. *Am J Med Sci.* 2009; 337(4): 302–4. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31818d7a64.
19. Im Y., Lee H., Lee H.Y., Baek S.Y., Jeong B.H., Lee K., Kim H., Kwon O.J., Han J., Lee K.S., Ahn M.J., Kim J., Um S.W. Prognosis of pulmonary lymphangitis carcinomatosis in patients with non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(11): 4130–40. doi: 10.21037/tlcr-21-677.

Поступила/Received 20.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 17.10.2022

Принята к публикации/Accepted 01.11.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1543-6546. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

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

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Андрюхова Елена Сергеевна: сбор клинического материала и его анализ, подбор и анализ литературы, написание черновика статьи.

Крахмаль Надежда Валерьевна: редактирование и оформление текста статьи.

Таширева Любовь Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вторушин Сергей Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Завьялова Марина Викторовна: морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Один из авторов, доктор медицинских наук, профессор В.М. Перельмутер, является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (Московский тракт, 2, Томск, Россия), протокол № 5600 от 23.10.17.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.01.22).

ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Andryukhova, Resident, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0909-9206.

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

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

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

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

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena S. Andryukhova: data collection and analysis, literature review, drafting of the manuscript.

Nadezhda V. Krakhmal: editing and design of the manuscript.

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

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

Marina V. Zavyalova: morphological study, immunohistochemistry study, critical revision for the important intellectual content.

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

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

One of the authors is Prof. V.M. Perelmuter. He is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (2, Moskovsky Trakt str., Tomsk, Russia), protocol No. 5600 dated October 23, 2017.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 01/04/2022).

Для цитирования: Саприна О.А., Кропотов М.А., Занозина Е.А. Место роботической хирургии в лечении рака ротоглотки. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 190–196. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-190-196

For citation: Saprina O.A., Kropotov M.A., Zanozina E.A. Robotic surgery in the treatment of oropharyngeal cancer: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 190–196. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-190-196

МЕСТО РОБОТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА РОТОГЛОТКИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, Е.А. Занозина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Россия, 115448, г. Москва, Каширское шоссе, 23

Аннотация

Актуальность. Заболеваемость плоскоклеточным раком ротоглотки растет, и связано это с увеличением частоты инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ). Учитывая лучший прогноз у пациентов с ВПЧ-положительным раком по сравнению с ВПЧ-отрицательным, предприняты попытки уменьшить терапевтическое воздействие с целью улучшения качества жизни у пациентов с ранними стадиями. При ранних стадиях рака ротоглотки возможно применение как лучевого, так и хирургического методов лечения в самостоятельном варианте или в комбинации. На современном этапе понятие «трансоральная хирургия» включает в себя как трансоральную лазерную микрохирургию, так и робот-ассистированные операции (da Vinci, medrobotic Flex system). **Описание клинического случая.** В статье представлен один из клинических случаев использования робот-ассистированной системы da Vinci в комбинированном лечении рака ротоглотки. После операции пациент получил адъювантное химиолучевое лечение. Срок наблюдения за пациентом составил 10 мес. При контрольном обследовании – без признаков рецидива заболевания. Жалоб со стороны органов полости рта, ротоглотки не предъявляет, глотание любой пищи безболезненное. **Заключение.** Использование робот-ассистированной системы da Vinci в комбинированном лечении рака ротоглотки, особенно в такой труднодоступной зоне, как корень языка, позволяет лучше визуализировать и определить границы поражения с последующим удалением в едином блоке в пределах здоровых тканей в ограниченном пространстве, а также улучшить функциональные и эстетические результаты. Однако необходим тщательный отбор пациентов для данного вида лечения.

Ключевые слова: рак ротоглотки, ВПЧ-положительный рак, трансоральная хирургия, роботическая хирургия, da Vinci.

ROBOTIC SURGERY IN THE TREATMENT OF OROPHARYNGEAL CANCER: A CASE REPORT

О.А. Saprina, М.А. Kropotov, Е.А. Zanozina

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
23, Kashirskoe shosse, Moscow, 1154786, Russia

Abstract

Background. The incidence of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) is steadily increasing. Given the better prognosis in patients with HPV-positive cancer compared to HPV-negative cancer, attempts were made to reduce the therapeutic effect in patients with early-stage OSCC to improve the quality of life of these patients. Early-stage OSCC can currently be treated with radiation therapy or surgery used alone or in combination. Currently, the concept of transoral surgery includes both transoral laser microsurgery

and robot-assisted surgeries (da Vinci, medrobotics Flex system). **Case description.** We report a case of using the da Vinci robot-assisted system in the combined modality treatment of oropharyngeal cancer. The patient underwent surgery followed by chemoradiotherapy. At a follow-up of 10 months, no evidence of disease progression was found. The patient experienced no any pain on swallowing. **Conclusion.** The use of the da Vinci robot-assisted surgical system in the combined modality treatment of oropharyngeal cancer, especially in such a hard-to-reach area as the root of the tongue, makes it possible to better visualize and determine the boundaries of the lesion, followed by en block resection, as well as to improve functional and aesthetic results. However, careful selection of patients for this type of treatment is necessary.

Key words: oropharyngeal cancer, HPV-positive cancer, transoral surgery, robotic surgery, da Vinci.

Введение

В 2021 г. в России зарегистрировано 5 604 случая злокачественных новообразований ротоглотки, при этом стандартизованный показатель заболеваемости среди мужчин составил 6,9 случая на 100 тыс. населения, среди женщин – 1,19 случая на 100 тыс. населения. Наиболее часто заболевание выявляют в возрасте от 40 до 54 лет [1].

Основными этиологическими факторами рака ротоглотки считаются курение, особенно в сочетании с употреблением крепкого алкоголя, жевание различных смесей, а также вирус папилломы человека (ВПЧ), особенно его 16-й и 18-й типы [2, 3]. Рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека, представляет особый клинический интерес, что связано с лучшим прогнозом и, соответственно, с возможностью уменьшить терапевтическое воздействия с целью улучшения качества жизни.

ВПЧ-позитивный рак преимущественно возникает у пациентов молодого возраста без вредных привычек [4]. Несмотря на низкую степень дифференцировки опухоли и наличие в большинстве случаев регионарных метастазов, выживаемость в этой группе пациентов в 2 раза выше, чем у ВПЧ-негативных больных [5].

В настоящее время продолжают исследования относительно деинтенсификации лечения. Основными стратегиями деэскалации лучевой терапии являются уменьшение токсичности лекарственной терапии во время лучевой терапии за счет сокращения или замены цитотоксических препаратов, уменьшения дозы и объемов лучевой терапии, немаловажная роль в деэскалации лучевой терапии принадлежит малоинвазивной хирургии (трансоральной лазерной микрохирургии и роботической хирургии).

Конечно, преимущество трансоральной хирургии в качестве применения одной модальности неоспоримо. Однако дооперационные данные не всегда коррелируют с результатами патологоанатомического исследования как первичной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов, зачастую диагноз меняется в сторону увеличения стадии, что требует изменения намеченного плана лечения. Следовательно, добавление лучевой или химиолучевой терапии к хирургическому методу не приводит к улучшению качества жизни, и выигрыш пациента сомнителен. Данный факт зачастую

вынуждает онкологов не выполнять оперативное вмешательство с учетом сопоставимых показателей выживаемости.

Несмотря на необходимость адъювантной химиолучевой терапии у 80 % пациентов, сторонники хирургического лечения предлагают выполнять трансоральные резекции для точного стадирования и, соответственно, для реализации оптимального плана лечения. В опубликованном анализе R.V. Smith et al. послеоперационное стадирование заболевания не соответствовало клиническому у 43 % пациентов и у 21 % потребовало изменения тактики [6]. При этом показатели 2-летней безрецидивной выживаемости составили 94 %, 5-летней общей выживаемости – 78 % [5, 7–9]. Показатели локального контроля увеличивались с 80 до 91 % при использовании послеоперационного химиолучевого лечения [10].

С учетом точного стадирования после хирургического лечения, выполненного на первом этапе, возможна стратификация риска при деинтенсификации. Учитывая небольшой опыт робот-ассистированных вмешательств на органах ротоглотки в Российской Федерации, публикация каждого клинического наблюдения представляет интерес.

Клиническое наблюдение

Больной Ч., 62 года, обратился в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на узловое образование на шее слева, под углом нижней челюсти, размером до 5 см. Данное образование пациент заметил 2 мес назад, оно медленно увеличивалось в размерах. При осмотре отмечалась деформация шеи за счет припухлости в верхнем отделе шеи слева (рис. 1). Пальпаторно на шее справа в верхней трети определялось плотно-эластическое образование, ограниченно смещаемое, безболезненное, размером до 5 см. При осмотре полости рта, глотки, непрямой ларингоскопии патологии не выявлено.

По данным УЗИ на шее слева в верхней трети выявлялись 3 сливающихся лимфатических узла солидно-кистозной структуры, размерами 3,5, 2,4 и 1,6 см. Другие лимфатические узлы на шее не изменены. Для определения природы выявленных изменений произведена пункция узлового образования. Цитологическое заключение: клетки плоскоклеточного рака. Эндоскопическое исследование верхних дыхательных и пищеварительных путей не выявило патологических изменений.



Рис. 1. Внешний вид больного. В верхней трети шеи слева определяется подкожно расположенное узловое образование, округлой формы, размерами до 5 см. Примечание: фото выполнено авторами
Fig. 1. Patient's appearance. In the upper third of the neck on the left, a subcutaneous round-shape nodule measuring up to 5 cm is visualized. Note: created by the authors

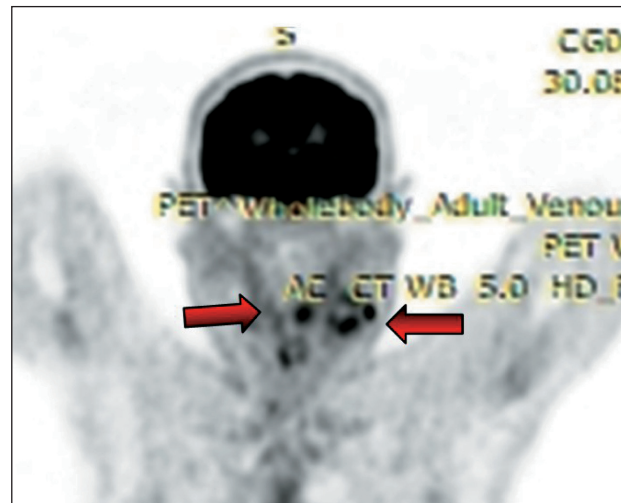


Рис. 2. ПЭТ КТ. Накопление РФП в лимфоузлах шеи справа (SUV – 7,4) и области корня языка слева (SUV – 5,3). Примечание: изображение выполнено авторами
Fig. 2. PET CT. Accumulation of radiopharmaceutical in the lymph nodes of the neck on the right (SUV – 7.4) and the region of the root of tongue on the left (SUV – 5.3). Note: created by the authors

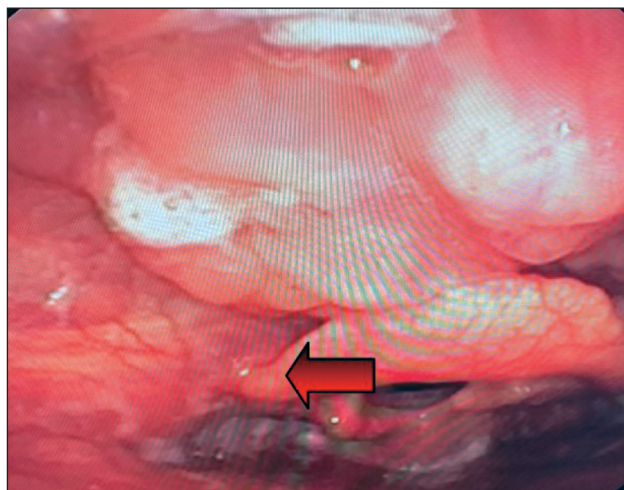


Рис. 3. Эндифото. В области корня языка слева определяется мелкобугристое образование, выходящее над поверхностью слизистой оболочки, с неровными контурами, диаметром до 1,3 см. Примечание: фото выполнено авторами
Fig. 3. Endophoto. In the area of the root of the tongue on the left, a small-bumpy lesion protruding above the mucous membrane, with irregular contours up to 1.3 cm in diameter, is identified. Note: created by the authors

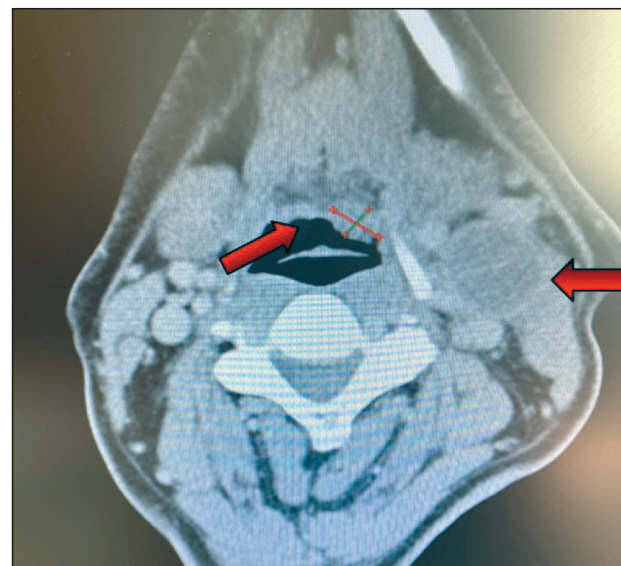


Рис. 4. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Аксиальная проекция. Слева на шее определяется кистозно измененный увеличенный лимфатический узел, размером до 3,5 см, сдавливающий внутреннюю яремную вену. В области корня языка имеется дополнительное образование, размером до 1,5 см, интенсивно накапливающее контраст. Примечание: изображение выполнено авторами
Fig. 4. CT with contrast. Axial projection. A cystic enlarged lymph node on the left side of the neck, measuring up to 3.5 cm and compressing the internal jugular vein, is visualized. In the area of the root of the tongue, an additional lesion measuring up to 1.5 cm, intensively accumulating contrast, is seen. Note: created by the authors

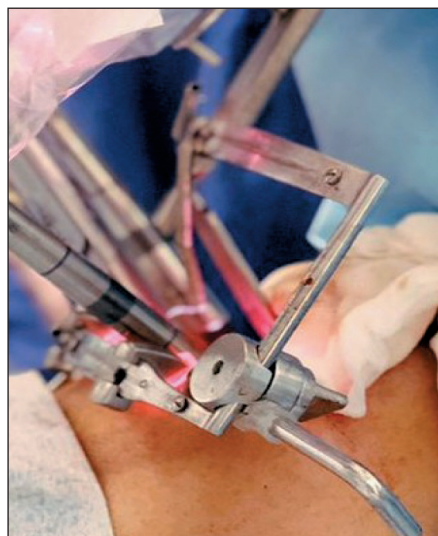


Рис. 5. Этап операции. Установлен ротарасширитель типа Dingman. Камера и рабочие инструменты робота Da Vinci через рот подведены к области корня языка для резекции. Примечание: фото выполнено авторами
Fig. 5. Robotic-assisted surgery. The Dingman mouth gag has been installed. The camera and robotic instruments of the Da Vinci robot are guided through the mouth to the region of the root of the tongue for resection. Note: created by the authors

На основании этих данных установлен первоначальный диагноз: Метастазы рака в лимфатические узлы шеи справа из первично не выявленного очага. Для поиска первичного очага выполнена ПЭТ-КТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой, при которой выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата (SUV – 7,4) в 3 лимфатических узлах шеи справа, общим размером до 4,5 см, и в области корня языка слева (SUV – 5,3), размером до 1,3 см (рис. 2). При повторном эндоскопическом исследовании прицельно области корня языка в левой его половине определялось мелкобугристое образование, выбухающее над уровнем слизистой оболочки, с нечеткими контурами, с патологически измененной сосудистой сетью в подслизистом слое в режиме NBI, размером до 1,3 см (рис. 3). Морфологическое исследование биопсийного материала показало наличие плоскоклеточного неороговевающего рака.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса выполнена КТ органов головы и шеи с внутривенным контрастированием: на шее слева в верхней трети, в зоне Па–Пб определялись узловые, кистозно измененные лимфатические узлы (в количестве 3) с накоплением контраста по периферии, размерами 3,6, 2,3, 1,7 см. Отмечалась асимметрия корня языка, за счет участка накопления контраста в левой половине без четких границ, размерами до 1,5 см (рис. 4).

Проведенное обследование позволило уточнить диагноз: Рак ротоглотки T1N2bM0. В такой клинической ситуации в настоящее время существуют 2 подхода в лечении, равнозначных по своей онкологической эффективности: лучевая терапия на область корня языка и на шейно-надключичные зоны с возможным проведением конкурентной химиотерапии цисплатином либо выполнение хирургического вмешательства в объеме резекции органа, где локализован первичный очаг, радикальной модифицированной шейной лимфодиссекции с последующим морфологическим исследованием, определением факторов прогноза и решением вопроса о необходимости адъювантного лучевого или химиолучевого лечения. Но, учитывая локализацию первичной опухоли в такой труднодоступной зоне, как корень языка, ее трансоральное удаление представляет серьезные технические сложности, а выполнение хирургического доступа в виде надподъязычной фаринготомии либо срединной мандибулотомии создает дополнительную хирургическую травму окружающих органов и тканей и имеет определенный спектр осложнений и побочных эффектов. В связи с этим для опухолей такой труднодоступной локализации разработаны методики трансорального удаления в виде трансоральной лазерной микрохирургии и трансоральной робот-ассистированной хирургии (TLM/TORS). Учитывая распространенность и локализацию опухоли, решено выполнить операцию

в объеме трансоральной робот-ассистированной резекции корня языка и радикальной модифицированной шейной лимфодиссекции слева.

Операция начиналась с радикальной модифицированной шейной лимфодиссекции через поперечный разрез (удалена клетчатка 1–4-го уровня) с установкой в конце операции дренажа через боковой треугольник шеи. После ушивания раны на шее выполнялась обработка полости рта антисептиками, на кончик языка накладывались лигатуры для его мобилизации, далее устанавливался роторасширитель Dingman с фиксацией на фронтальные зубы верхней челюсти и подвижную часть языка и частично корень языка до уровня переднего края опухолевого инфильтрата. Затем наружная часть роторасширителя фиксировалась к специальной подставке (рис. 5). Таким образом, пациент как бы «подвешивается» на роторасширителе, что создает условия для максимального разведения верхней и нижней челюсти, отведения подвижной части языка и щек. После этого рабочая станция робота Da Vinci перемещается к больному таким образом, что камера и 2 рабочих инструмента робота по направлению от головы к ногам вводятся через полость рта к ротоглотке. Хирург на экране видит рабочие части инструментов и границу опухоли, концами ножниц или зажима «Meriland» сначала намечаются границы резекции с использованием электронож в режиме резки, отступая от границ опухолевого поражения минимум на 5 мм. Далее после фиксации препарата за край слизистой оболочки производится его последовательная мобилизация посредством резекции слизистой оболочки и мышц корня языка. Коагуляция кровоточащих участков производится в ходе операции. Хорошая визуализация за счет увеличения и 3-мерного изображения позволяет точно определять границы поражения и выполнять удаление в едином блоке в пределах здоровых тканей. Значительная подвижность рабочих инструментов Da Vinci, превышающая возможности рук человека, позволяет выполнять резекцию органа в труднодоступной зоне и в ограниченном пространстве. В конце операции устанавливается носопищеводный зонд для питания на 3 дня. Ушивания раны в области корня языка не требуется – заживление идет за счет гранулирования и эпителизации раневой поверхности в течение 3–4 нед.

Однократно на 3-и сут больному выполнено эндоскопическое исследование для контроля заживления раны в области корня языка. Выписка из стационара осуществлена на 4-е сут после операции. На момент выписки больной отмечал умеренную болезненность при глотании в области корня языка, которая сохранялась в течение 3 нед.

Морфологическое исследование удаленного препарата показало разрастание плоскоклеточного



Рис. 6. Макропрепарат. Фрагмент слизистой оболочки с мышцами корня языка с опухолью. Удаленная клетчатка шеи слева (I–IV уровни) с метастатическими лимфоузлами. Примечание: фото выполнено авторами

Fig. 6. Macrospecimen. A fragment of the mucous membrane with the muscles of the root of the tongue with a tumor. Removed tissue of the neck on the left (I–IV levels) with metastatic lymph nodes. Note: created by the authors

рака на участке до 12 мм, глубиной поражения до 6 мм. Край резекции отстоял от края опухоли на 3 мм. Среди 18 удаленных лимфатических узлов в 3 выявлены метастазы плоскоклеточного рака, в одном из них – транкапсулярная инвазия опухоли с распространением в жировую клетчатку шеи (рис. 6).

Учитывая данные морфологического исследования, больному проведено послеоперационное химиолучевое лечение: лучевая терапия на область корня языка до суммарной дозы 60 Гр и шейно-надключичную область до 66 Гр, на фоне 2-кратного введения цисплатина в дозе 100 мг/м². Пациент удовлетворительно перенес химиолучевое лечение, на дозе 26 Гр в области ротоглотки отмечался эпителиит средней степени тяжести, на этом фоне в течение 10 дней больной принимал жидкую пищу. Через 2 мес химиолучевые реакции были купированы.

Срок наблюдения после операции составил 10 мес. При контрольном обследовании – без признаков рецидива заболевания (рис. 7, 8). Жалоб со стороны



Рис. 7. Внешний вид больного через 10 мес после лечения.

Примечание: фото выполнено авторами
Fig. 7. Patient's appearance 10 months after completing treatment.

Note: created by the authors



Рис. 8. Эндосфото. Послеоперационная деформация левой половины корня языка без изменений слизистой оболочки, без рецидива. Примечание: эндосфото выполнено авторами

Fig. 8. Endoscopy image. Postoperative deformation on the left half of the tongue root without changes in the mucous membrane, without recurrence. Note: created by the authors

органов полости рта, ротоглотки не предъявляет, глотание любой пищи безболезненное.

Таким образом, робот-ассистированная операция в такой труднодоступной зоне, как корень языка, позволяет выполнить резекцию в пределах здоровых тканей без функциональных и эстетических нарушений с последующим морфологическим исследованием операционного материала, определением неблагоприятных факторов прогноза и назначением оптимального адъювантного лечения.

Заключение

Визуализация тканей при робот-ассистированных вмешательствах на органах ротоглотки позволяет выполнять прецизионную диссекцию благодаря лучшему обзору под разными углами операционного поля, а также большей степени свободы движений двух манипуляторов, с возможностью вращения на 360°. Необходим тщательный отбор пациентов для трансоральной хирургии с целью использования одной модальности лечения для сохранения качества жизни.

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. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. Cancer of the Oropharynx. Version 2.2018.
3. Ragin C.C., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007; 121(8): 1813–20. doi: 10.1002/ijc.22851.
4. Allen C.T., Lewis J.S., El-Mofly S.K., Haughey B.H., Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope*. 2010; 120(9): 1756–72. doi: 10.1002/lary.20936.
5. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R., Garcia J.J., Walsh F.J., Price D.L., Janus J.R., Kasperbauer J.L., Olsen K.D. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(3): 219–25. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.10.007.
6. Grant D.G., Hinni M.L., Salassa J.R., Perry W.C., Hayden R.E., Casler J.D. Oropharyngeal cancer: a case for single modality treatment with transoral laser microsurgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135(12): 1225–30. doi: 10.1001/archoto.2009.185.
7. Haughey B.H., Hinni M.L., Salassa J.R., Hayden R.E., Grant D.G., Rich J.T., Milov S., Lewis J.S., Krishna M. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck*. 2011; 33(12): 1683–94. doi: 10.1002/hed.21669.
8. Smith R.V., Schiff B.A., Garg M., Haigentz M. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope*. 2015; 125(s10): 610–5. doi: 10.1002/lary.25534.
9. Steiner W., Fierek O., Ambrosch P., Hommerich C.P., Kron M. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(1): 36–43. doi: 10.1001/archotol.129.1.36.
10. Mirghani H., Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017; 8: 4–11. doi: 10.1016/j.ctro.2017.10.005.

Поступила/Received 15.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2023

Принята к публикации/Accepted 29.09.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саприна Оксана Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения опухолей головы и шеи № 10, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: isabekian@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Кропотов Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения опухолей головы и шеи № 10, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Занозина Екатерина Алексеевна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Саприна Оксана Александровна: анализ полученных данных, написание статьи.

Кропотов Михаил Алексеевич: анализ полученных данных.

Занозина Екатерина Алексеевна: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации (Каширское шоссе, 24, г. Москва, Россия), протокол № 45 от 24.05.21.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая электронную версию (дата подписания: 16.06.21).

ABOUT THE AUTHORS

Oxana A. Saprina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Cancer Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: isabekian@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Mikhael A. Kropotov, MD, DSc, Head of Department of Head and Neck Cancer Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Ekaterina A. Zanozina, MD, Resident, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Oxana A. Saprina: data analysis, writing of the manuscript.

Mikhael A. Kropotov: data analysis.

Ekaterina A. Zanozina: editing of the final version of the manuscript, critical revision of the manuscript with valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (23, Kashirskoe shosse, Moscow, 1154786, Russia), protocol No. 45 dated May 24, 2021

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 16/06/2021).

Для цитирования: Патышева М.Р., Фролова А.А., Брагина О.Д., Федоров А.А., Вострикова М.С., Гарбуков Е.Ю., Ямщиков П.С., Вашист М., Чердынцева Н.В., Геращенко Т.С. Молекулярный фенотип клеток крови, ассоциированный с прогрессированием трижды негативного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 197–204. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-197-204

For citation: Patysheva M.R., Frolova A.A., Bragina O.D., Fedorov A.A., Vostrikova M.A., Garbukov E.Yu., Iamshchikov P.S., Vashisth M., Cherdyntseva N.V., Gerashchenko T.S. Blood mononuclear cell molecular landscape associated with tumor progression in triple-negative breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 197–204. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-197-204

BLOOD MONONUCLEAR CELL MOLECULAR LANDSCAPE ASSOCIATED WITH TUMOR PROGRESSION IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

M.R. Patysheva^{1,2}, A.A. Frolova^{1,2}, O.D. Bragina^{1,3}, A.A. Fedorov¹,
M.A. Vostrikova¹, E.Yu. Garbukov¹, P.S. Iamshchikov^{1,2}, M. Vashisth^{1,2},
N.V. Cherdyntseva^{1,2}, T.S. Gerashchenko¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia¹

National Research Tomsk State University, 36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia²

Research Center of the National Research Tomsk Polytechnic University,
2, building 33, Lenin Ave., Tomsk, 634028, Russia³

Abstract

Introduction. Triple negative breast cancer is an aggressive clinical phenotype characterized by poor prognosis. Immune system plays an important role in the development, treatment response, and progression of solid tumor. The search for immune-related markers associated with the prediction of treatment efficacy and disease prognosis, and based on the use of high-resolution molecular techniques, is a promising area of research, the results of which can be translated into clinical practice. **Case description.** The molecular profile of blood mononuclear cells in a 48-year-old female patient with histologically proven triple negative breast cancer (Estrogen Receptor – 0; Progesteron Receptor – 0; Her2/neu – 0; GATA-3 – 0, Androgen Receptor – 0 and Ki67 – 70 %) was described. The patient did not response to neoadjuvant chemotherapy with 4 cycles of paclitaxel + carboplatin followed by 2 cycles of adriamycin + cyclophosphamide. The patient underwent surgery. Disease progression (pelvic bone metastases) occurred 2 months after surgery. The features of blood lymphocytes and monocytes associated with a lack of response to neoadjuvant chemotherapy and disease progression were described. **Conclusion.** This clinical case demonstrates that sequencing of peripheral blood mononuclear cells can be used as a method for identifying predictive markers of therapy efficacy and developing personalized treatments for patients with triple negative breast cancer.

Keywords: triple-negative breast cancer, immune system, single cell sequencing, chemotherapy, progression.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ФЕНОТИП КЛЕТОК КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Патышева^{1,2}, А.А. Фролова^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,3}, А.А. Федоров¹,
М.С. Вострикова¹, Е.Ю. Гарбуков¹, П.С. Ямщиков^{1,2}, М. Вашитш^{1,2},
Н.В. Чердынцева^{1,2}, Т.С. Геращенко¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5¹
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36²

Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Россия, 634028, г. Томск, пр-т Ленина, 2, стр. 33³

Аннотация

Актуальность. Трижды негативный подтип рака молочной железы характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Компоненты иммунной системы как непосредственные участники патогенеза играют роль в развитии, ответе на терапию и прогрессировании этой нозологии. Поиск маркеров иммунных клеток, ассоциированных с предсказанием эффективности лечения и прогнозом заболевания, основанный на применении молекулярных методов высокого разрешения, является перспективным направлением поискового исследования, результаты которого можно транслировать в клиническую практику. **Описание клинического случая.** Представлен первый опыт описания молекулярного профиля мононуклеарных клеток крови пациентки с трижды негативным раком молочной железы. Опухоль: инвазивная карцинома неспецифического типа с экспрессией: Estrogen Receptor – 0; Progesteron Receptor – 0; Her2/neu – 0; GATA-3 – 0, Androgen Receptor – 0, Ki67 – 70 % опухолевых клеток. Отмечено отсутствие ответа на неоадъювантную химиотерапию по схеме: 4 цикла «паклитаксел + карбоплатин», с последующими 2 курсами АС (адриамицин + циклофосфан). Пациентке проведено оперативное лечение, через 2 мес после которого выявлены метастазы в кости таза. У пациентки описаны особенности лимфоцитов и моноцитов крови, которые могут быть ассоциированы с отсутствием ответа на неоадъювантную химиотерапию и прогрессированием заболевания. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение показывает, что метод секвенирования мононуклеарных клеток периферической крови можно использовать в качестве поискового для обнаружения предиктивных маркеров эффективности терапии и создания персонализированной системы лечения пациенток с трижды негативным раком молочной железы.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, иммунная система, секвенирование единичных клеток, химиотерапия, прогрессирование.

Introduction

Triple-negative breast cancer (TNBC) is diagnosed in 15–20 % of patients with newly diagnosed breast cancer. Unlike luminal and HER2-positive subtypes, TNBC is characterized by a lack of access points for currently available systemic treatment, aggressive disease course and unfavorable prognosis. In this regard, the main type of specialized treatment for TNBC is cytostatic therapy, which can be used in both neoadjuvant and adjuvant regimens [1]. The use of neoadjuvant chemotherapy (NACT) allows for the evaluation of tumor sensitivity for the ongoing treatment *in vivo* based on the degree of residual cancer burden along with an increased number of organ-preserving surgeries. To date, achievement of pathological complete response (pCR) is associated with a significant improvement in long-term treatment outcomes [2]. Despite the wide range of drugs used, it is not always possible to predict NACT response and pCR achievement [3].

The level of proliferative activity, the cancer grade, and the presence of mutations in the *BRCA1* gene are expected to be used as predictive criteria [2]. Due to insufficient prognostic significance, it is necessary to search for additional informative parameters to predict the treatment efficacy and disease outcome.

The immune system is a direct participant in tumor growth. Normally, the immune system works to recognize and eliminate transformed cells, but when tumor growth occurs, a pathological cycle that ultimately causes immune suppression is formed. Tumor cells escape immunological surveillance and form their own microenvironment in the process of interaction with the body. Immune cells of the tumor microenvironment and circulating immune cells are known to be linked. Circulating mononuclear cells, which include populations of lymphocytes and monocytes, can be used as markers for predicting treatment efficacy or disease prognosis [4–6]. In this paper, we present our

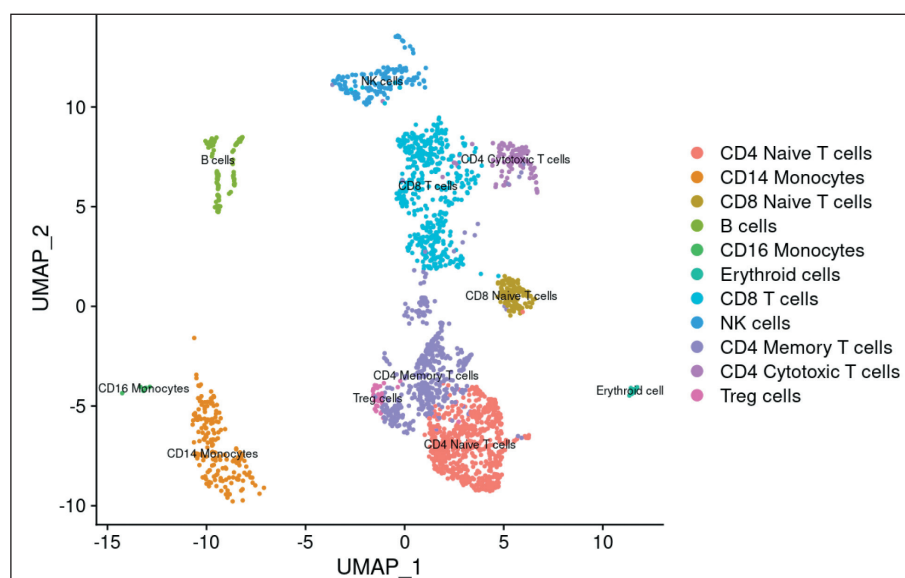


Fig. 1. Clusters (populations) of mononuclear blood cells in the patient with TNBC before treatment.
Note: created by the authors

Рис. 1. Распределение мононуклеарных клеток крови по кластерам (популяциям) у пациентки с ТНРМЖ до начала лечения.
Примечание: рисунок выполнен авторами

experience describing the mononuclear cell phenotype using single cell resolution in a patient with TNBC which demonstrated poor response to NACT and the evidence of distant metastases within the first year of treatment.

Case presentation

Patient W., 48 years old, referred to the Department of General Oncology of the Cancer Research Institute in June 2022 with complaints of a mass in the left side of the chest wall. According to the results of histological examination, she was diagnosed with invasive breast carcinoma (cT3cN1cM0/pT3pN1cM0) IIIA.

Past medical history. The patient found a mass in December 2021 and consulted a physician. According to the results of an ultrasound scan dated April 13, 2022: 4.0×4.2 cm mass in the lining of the pectoralis major muscle. Results of spiral computer tomography from April 18, 2022 showed a mass of the pectoralis major muscle on the right 4.9×3.6×4.3 cm. She applied to the Cancer Research Institute for further examination and determination of treatment tactics.

Microscopic examination of the tissue revealed tumor cells forming small islands and clusters in the fibrous stroma. There were areas of necrosis. Immunohistochemical study of the tumor was performed using a Leica Bond Max immune-analyzer. The immunohistochemical analysis revealed: expression of Estrogen Receptor (clone 1D5) – 0; Progesteron receptor (clone PgR636, Dako) – 0; c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako) – 0; GATA-3 (clone L50-823, Cell Marque) – 0; Androgen Receptor (clone AR441, Dako):0; Ki67 (clone SP6, Cell Marque) – 70 % of tumor cells. Based on the combined morphological data and immunohistochemical profile of the tumor cells, the diagnosis was: invasive breast carcinoma, NOS (8500/3) G2. Clinical blood test: white blood cells – $5.22 \times 10^9/L$; red blood cells – $4.44 \times 10^{12}/L$; hemoglobin – 112 g/L; platelets – $366 \times 10^9/L$; seg-

mented blood cells – 68 %; lymphocytes – 23 %; monocytes – 7 %; eosinophils – 2 %; hematocrit – 35 %; ESR – 39 mm/h.

Patient gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki on 29 June 2022 (the approval number is 25). The study was approved by the review board of the Cancer Research Institute, Tomsk NRMС on 29 August 2022 (the approval number is 16).

After diagnosis and before NACT, peripheral venous blood was taken from the patient, followed by molecular profiling of blood mononuclear cells. Molecular profiling was performed using single-cell RNA sequencing based on BD Rhapsody technology (BD Bioscience, USA). The obtained data were processed using Seurat 4.2.0 software package (<https://satijalab.org/seurat/>). The patient was typed into clusters corresponding to blood cell populations (Fig. 1). A total of 11 clusters were detected, including CD14 and CD16 monocytes, natural killer cells, naive CD4 and CD8 cells, CD4 memory and cytotoxic CD4 cells, cytotoxic CD8, T regulatory cells, B cells and a small admixture of erythroid cells (Fig. 1). A decrease in cytotoxic T cells was observed in the patient under study compared to that of healthy donors as described in the literature (Table 1). In addition, there was a decrease in the CD14+ and CD16+ monocyte populations among all blood mononuclear cells compared to the normal proportion of these cells (Table). The classic CD14+ monocyte population was characterized by gene expression of both the standard monocyte marker CD14 and FCN1, and components of the histocompatibility complex HLA-DRA and CD74, monocyte extravasation factors S100A9 and S100A12, proinflammatory factors IL1B and galectin-1 (LGALS1), and transforming growth factor TGFBI ($\text{Log}_2\text{FC} \geq 1.3$, $\text{FDR} \leq 0.05$) (Fig. 2). The minor nonclassical CD16+ monocyte population was characterized by expression of the major markers of nonclassical monocytes FCGR3A,

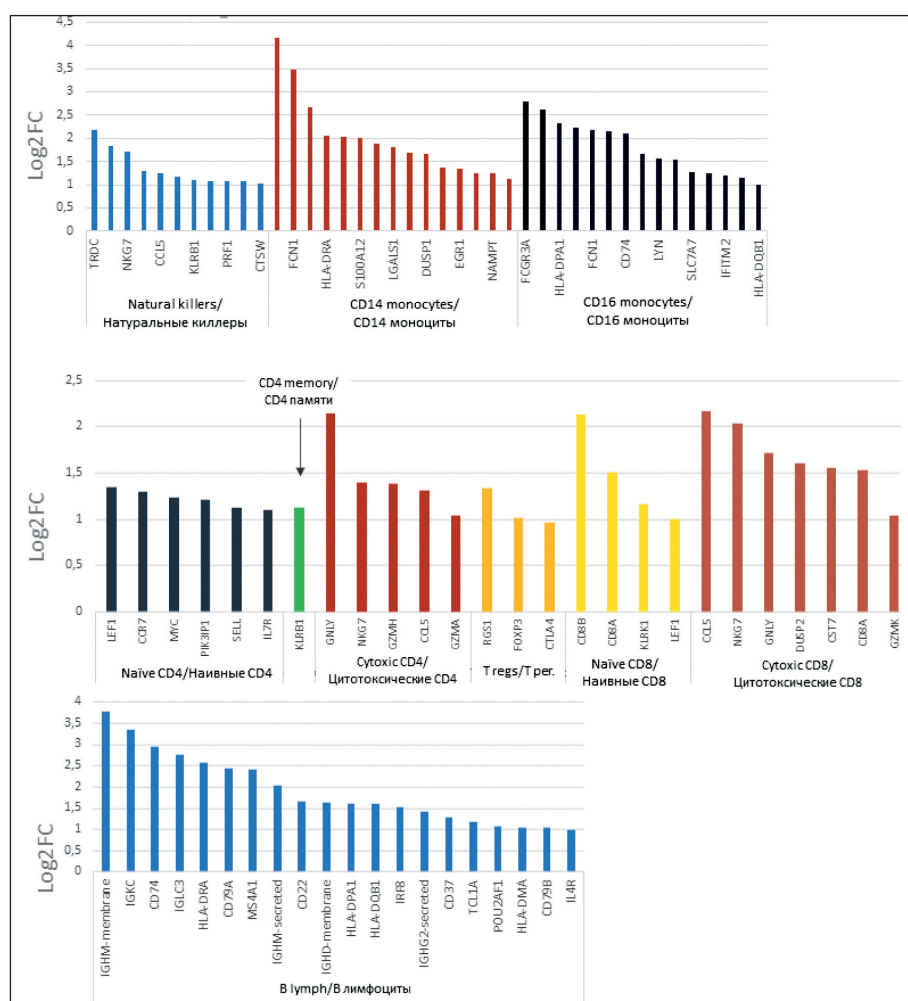


Fig. 2. Molecular phenotype characteristics of blood mononuclear populations of the patient with TNBC before treatment. Note: created by the authors. Рис. 2. Характеристика молекулярного фенотипа популяций мононуклеаров крови пациентки с ТНРМЖ до начала лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами

FCER1G and *FCN1*, components of the histocompatibility complex *HLA-DPA1*, *HLA-DRA* and *CD74*, galectins *LGALS1* and *LGALS9*, interferon response factors *IFITM3* and *IFITM2* as well as transcription factor *LYN*, which is involved in monocyte response to major monocyte migration factor (4) ($\text{Log2FC} \geq 1.1$, $\text{FDR} \leq 0.05$) (Fig. 2). Cytotoxic T lymphocytes that contained an increased number of transcripts of granzymes *GZMA*, *NKG7*, *GZMH*, *GZMA* ($\text{Log2FC} \geq 1.1$, $\text{FDR} \leq 0.05$) and also had a hyperexpressed *CCL5* chemokine ligand gene ($\text{Log2FC} \geq 1.3$, $\text{FDR} \leq 0.05$) (Fig. 2). Interestingly, *CCL5* expression was also 8-fold elevated in the CD8 T-killer population ($\text{Log2FC} \geq 1.3$, $\text{FDR} \leq 0.05$). The cluster of regulatory T cells performing immune response suppression was characterized by the expression, as follows, of the *RGS1*, *FOXP3*, and *CTLA4* genes characteristic of this cell population ($\text{Log2FC} \geq 1.0$, $\text{FDR} \leq 0.05$) (Fig. 2).

The patient was treated with 4 cycles of NACT according to the "paclitaxel + carboplatin" scheme, followed by 2 courses according to the "AC" scheme (adriamycin + cyclophosphane). Due to the absence of the effect of NACT (an increase in the size of the tumor against the background of therapy), a radical mastectomy of the left breast was performed on 12/15/2022. Histological examination of the surgical

material: Invasive carcinoma of a non-specific type, G3 (3+3+2=8/9) with necrosis of tumor tissue in the central parts. RCB-III (3.9965). No neural invasion was detected. The minimum distance to the tumor is 2 mm (blue paint). Lymph nodes of cellulose (9 l/y) in 1 of 9 metastatic lesion (4 mm). ypT3N1Mx. ICD-o code 8500/3. Taking into account the lack of effect from NACT, the patient was recommended to take capecitabine in the standard dosage in the adjuvant regimen. Computed tomography revealed metastases in the pelvic bone. The patient was transferred to palliative care.

Discussion

Analysis of the parameters of the immune system components is difficult due to its high degree of heterogeneity. Molecular markers that characterize the functional status of blood cell populations may be associated with the response to treatment. The emergence of new high-tech methods of analysis allows the study of a large number of parameters with a high level of resolution (up to single cells). In our study, we found a reduced content of cytotoxic CD4 T cells and monocyte classic (CD14+) and non-classic (CD16+) populations in the patient. The latter observation may be related to the migration of monocytes

Table/Таблица

Cell population distribution among blood mononuclear cells
Распределение клеточных популяций среди мононуклеарных клеток крови

Parameters/Параметры	Study patient/ Пациентка Ж.	Healthy volunteers/ Здоровые лица	Reference/Источник
Naive CD4 T cells/ Наивные CD4	28,9	25,0–40,0	[11]
Memory CD4 T cells/ CD4 памяти	20,22	15,0–20,0	[12]
Regulatory CD4 T cells (Treg)/ Регуляторные CD4	1,6	0,7–3,6	[13]
Cytotoxic CD4 T cells/ Цитотоксические CD4	4,3*	10,0–20,0	[14]
Naive CD8 T cells/ Наивные CD8	5,7	3,0–10,5	[15]
Cytotoxic CD8 T cells/ CD8 киллеры	20,5	1,55–27,0	[16]
B lymphocyte/ В-лимфоциты	4,3	3,5–13,5	[16]
Natural killer cell/ Натуральные киллеры	5,79	3,5–9,0	[16]
CD14 monocytes/ CD14 моноциты	7,72*	10,0–30,0	[17]
CD16 monocytes/ CD16 моноциты	0,2*	0,5–4,5	[17]

Note: * – indicator is lower than that of healthy volunteers; created by the authors.

Примечание: * – показатель ниже, чем у здоровых добровольцев; таблица составлена авторами.

from the blood into the tumor tissue, which is known to produce circulating cell recruitment factors [7]. In transcriptome marker analysis, cytotoxic CD4 T cells were characterized by hyperexpression of the *CCL5* gene, responsible for maintaining tumor cell growth and chemoresistance (Fig. 2) [8]. Monocytes showed expression of *SI00A9* and *SI00A12* factors (for CD14+ population) and *LYN* (for CD16+ population), which related to the ability of monocytes for tissue migration and their subsequent differentiation into tissue macrophages, supporting tumor growth [9, 10]. Thus, circulating immune cells demonstrate the ability to support tumor growth, which may be associated with the progression of TNBC in the study patient.

Conclusion

In this case, the molecular phenotype of lymphocytes and blood monocytes of a TNBC patient with a poor response to NACT and progression was described for the first time.

The failure of some parts of the immune response was shown. The presented clinical observation demonstrates that the sequencing of peripheral blood mononuclear cells can be used as a method for identifying predictive markers of therapy efficacy and developing personalized treatment for patients with TNBC. The future prospects for this research are to expand the sample with the formation of groups of patients between responders or non-responders to NACT.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. García-Tejido P., Cabal M.L., Fernández I.P., Pérez Y.F. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. Clin Med Insights Oncol. 2016; 10(S1): 31–9. doi: 10.4137/CMO.S34540.
2. Zarotti C., Papassotiropoulos B., Elfgen C., Dedes K., Vorburger D., Pestalozzi B., Trojan A., Varga Z. Biomarker dynamics and prognosis in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Scientific reports. 2022; 12(1): 91. doi: 10.1038/s41598-021-04032-x.
3. Loi S., Sirtaine N., Piette F., Salgado R., Viale G., Van Eenoo F., Rouas G., Francis P., Crown J.P., Hitre E., de Azambuja E., Quinaux E., Di Leo A., Michiels S., Piccart M.J., Sotiriou C. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol. 2013; 31(7): 860–7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
4. Lin G.N., Peng J.W., Liu D.Y., Xiao J.J., Chen Y.Q., Chen X.Q. Increased lymphocyte to monocyte ratio is associated with better prognosis in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma receiving chemotherapy. Tumour Biol. 2014; 35(11): 10849–54. doi: 10.1007/s13277-014-2362-6.
5. Peng Y., Chen R., Qu F., Ye Y., Fu Y., Tang Z., Wang Y., Zong B., Yu H., Luo F., Liu S. Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Cancer Biol Ther. 2020; 21(2): 189–96. doi: 10.1080/15384047.2019.1680057.
6. Lu C., Zhou L., Ouyang J., Yang H. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(24). doi: 10.1097/MD.00000000000015876.
7. Geiger R., Duhen T., Lanzavecchia A., Sallusto F. Human naive and memory CD4+ T cell repertoires specific for naturally processed antigens analyzed using libraries of amplified T cells. J Exp Med. 2009; 206(7): 1525–34. doi: 10.1084/jem.20090504.
8. Nausch N., Bourke C.D., Appleby L.J., Rujeni N., Lantz O., Trottein F., Midzi N., Mdluluza T., Mutapi F. Proportions of CD4+ memory T cells are altered in individuals chronically infected with *Schistosoma haematobium*. Sci Rep. 2012; 2: 472. doi: 10.1038/srep00472.
9. Duggleby R., Danby R.D., Madrigal J.A., Saudemont A. Clinical Grade Regulatory CD4+ T Cells (Tregs): Moving Toward Cellular-Based Immunomodulatory Therapies. Front Immunol. 2018; 9: 252. doi: 10.3389/fimmu.2018.00252.

10. Hashimoto K., Kouno T., Ikawa T., Hayatsu N., Miyajima Y., Yabukami H., Terooate T., Sasaki T., Suzuki T., Valentine M., Pascarella G., Okazaki Y., Suzuki H., Shin J.W., Minoda A., Taniuchi I., Okano H., Arai Y., Hirose N., Carninci P. Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(48): 24242–51. doi: 10.1073/pnas.1907883116.

11. Pulko V., Davies J.S., Martinez C., Lanteri M.C., Busch M.P., Diamond M.S., Knox K., Bush E.C., Sims P.A., Sinari S., Billheimer D., Haddad E.K., Murray K.O., Wertheimer A.M., Nikolich-Zugich J. Human memory T cells with a naive phenotype accumulate with aging and respond to persistent viruses. *Nat Immunol*. 2016; 17(8): 966–75. doi: 10.1038/ni.3483.

12. Kleiveland C.R. Peripheral Blood Mononuclear Cells. In: Verhoeckx K., Cotter P., López-Expósito I., Kleiveland C., Lea T., Mackie A., Requena T., Swiatecka D., Wichers H., editors. *The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2015. Chapter 15.

13. Патышева М.Р., Стахеева М.Н., Ларионова И.В., Тарабановская Н.А., Григорьева Е.С., Слонимская Е.М., Кжышковица Ю.Г., Чердынцева Н.В. Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 60–75. [Patysheva M.R.,

Stakheeva M.N., Larionova I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigorieva E.S., Slonimskaya E.M., Kzhyshkowska J.G., Cherdynseva N.V. Monocytes and cancer: promising role as a diagnostic marker and application in therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 60–75. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-76-83.

14. Kohli K., Pillarisetty V.G., Kim T.S. Key chemokines direct migration of immune cells in solid tumors. *Cancer Gene Ther*. 2022; 29(1): 10–21. doi: 10.1038/s41417-021-00303-x.

15. Aldinucci D., Borghese C., Casagrande N. The CCL5/CCR5 Axis in Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1765. doi: 10.3390/cancers12071765.

16. Das P., Pal S., Oldfield C.M., Thillai K., Bala S., Carnevale K.A., Cathcart M.K., Bhattacharjee A. A PKCβ-LYN-PYK2 Signaling Axis Is Critical for MCP-1-Dependent Migration and Adhesion of Monocytes. *J Immunol*. 2021; 206(1): 181–92. doi: 10.4049/jimmunol.1900706.

17. Larionova I., Kazakova E., Gerashchenko T., Kzhyshkowska J. New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(13): 3253. doi: 10.3390/cancers13133253.

Поступила/Received 05.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 11.04.2023

Принята к публикации/Accepted 25.04.2023

ABOUT THE AUTHORS

Marina R. Patysheva, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Junior Researcher of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: Patysheva_mr@onco.tnmc.ru. Researcher ID (WOS): Q-9364-2017. Author ID (Scopus): 57200569624. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Anastasia A. Frolova, Junior Researcher of the Laboratory of Immunology and Molecular Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Laboratory Assistant of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-5212-2021. Author ID (Scopus): 57218917496. ORCID: 0000-0003-3297-1680.

Olga D. Bragina, MD, DSc, Leader Researcher of the Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Research Center of the National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758

Anton A. Fedorov, Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Maria A. Vostrikova, Junior Researcher of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0256-5342.

Evgeniy Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

Pavel S. Iamshikov, Bioinformatician of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Laboratory Assistant of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Mrinal Vashisth, Consultant Bioinformatician of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; graduate student of the Department of Psychology, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2205-075X

Nadezhda V. Cherdynseva, DSc, 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 the 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.

Tatiana S. Gerashchenko, Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7011-2014 Author ID (Scopus): 55948412900. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina R. Patysheva: experiment undertaking, project design, experiment undertaking, manuscript drafting.

Anastasia A. Frolova: experiment undertaking.

Olga D. Bragina: patient recruitment, selection of clinical material, manuscript drafting.

Anton A. Fedorov: experiment undertaking, data analysis.

Maria S. Vostrikova: patient recruitment.

Evgeniy Yu. Garbukov: project design.

Pavel S. Iamshikov: bioinformatic analyses.

Mrinal Vashisth: bioinformatic analyses, manuscript drafting.

Nadezhda V. Cherdyntseva: project design, experiment workflow design.

Tatiana S. Gerashchenko: project design, experiment undertaking, manuscript drafting, project supervision and management.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was supported by the Russian Science Foundation grant «Functional makeup of immune cells as a factor of breast cancer chemotherapy efficacy», No. 22-75-10128.

Conflict of interest

Prof. N.V. Cherdyntseva is a deputy chief-editor of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflict of interests related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMС (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 16 dated August 29, 2022

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 29/06/2022).

Acknowledgements

The study was carried out using the equipment of Tomsk regional common use center and The Core Facility of Medical Genomics at Tomsk NRMС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Патышева Марина Ринатовна, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). E-mail: Patysheva_mr@onco.tnmc.ru. SPIN-код: 5714-4611. Researcher ID (WOS): Q-9364-2017. Author ID (Scopus): 57200569624. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Фролова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8092-0070. Researcher ID (WOS): AAF-5212-2021. Author ID (Scopus): 57218917496. ORCID: 0000-0003-3297-1680.

Брагина Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

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

Вострикова Мария Александровна, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-0256-5342.

Гарбуков Евгений Юрьевич, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3630-2324. Researcher ID (WOS): C-8299-2012. Author ID (Scopus): 6504255124. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

Ямщиков Павел Сергеевич, биоинформатик, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, аспирант кафедры химии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9624-3257. Researcher ID (WOS): AAE-3883-2022. Author ID (Scopus): 57468957700. ORCID: 0000-0002-0646-6093.

Вашитш Мринал, биоинформатик, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры физиологии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-2205-075X.

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.

Герашенко Татьяна Сергеевна, научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7900-9700. Researcher ID (WOS): A-7011-2014. Author ID (Scopus): 55948412900. ORCID: 0000-0002-2917-8158.

ВКЛАД АВТОРОВ

Патышева Марина Ринатовна: планирование и проведение эксперимента, написание статьи.

Фролова Анастасия Алексеевна: проведение эксперимента, анализ данных.

Брагина Ольга Дмитриевна: ведение пациентки, написание статьи.

Федоров Антон Андреевич: проведение эксперимента.

Вострикова Мария Александровна: ведение пациентки.

Гарбуков Евгений Юрьевич: планирование эксперимента.

Ямщиков Павел Сергеевич: биоинформатическая обработка, подготовка рисунков.

Вашиш Мринал: биоинформатическая обработка, подготовка рукописи.

Чердынцева Надежда Викторовна: разработка концепции научной работы, планирование эксперимента.

Герашенко Татьяна Сергеевна: планирование и проведение эксперимента, написание статьи, курация проекта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ «Функциональный портрет иммунных клеток как фактор эффективности химиотерапии рака молочной железы», №22-75-10128.

Конфликт интересов

Автор Чердынцева Н.В. (доктор медицинских наук, профессор) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 16 от 29.08.2022.

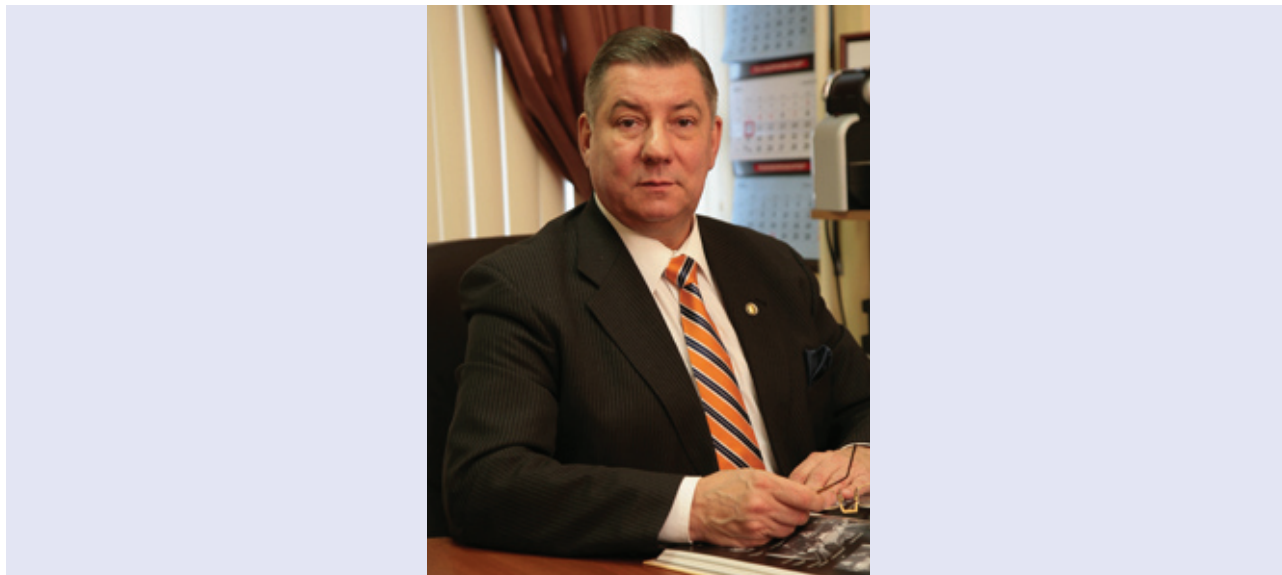
Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 29.06.2022).

Благодарности

Работы проводились на оборудовании Томского регионального центра коллективного пользования (ТРЦКП) и центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН СЕРГЕЯ КОНСТАНТИНОВИЧА ТЕРНОВОГО



13 октября 2023 г. исполнилось 75 лет академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, выдающемуся врачу, основателю рентгеновской томографии в СССР и России Сергею Константиновичу Терновому.

Сергей Константинович Терновой родился в г. Одессе, окончил лечебный факультет Одесского медицинского института в 1972 г., затем поступил в аспирантуру на кафедру рентгенологии, где защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оценка методов радиологического исследования опухолей костей стронцием-85». Его профессиональный путь начался в 1975 г. с должности ассистента на кафедре рентгенологии под руководством профессора Е.Д. Дубового, в 1977 г. избрался по конкурсу на должность доцента.

В 1978 г. С.К. Терновой был приглашен академиком Е.И. Чазовым в ЦКБ IV Главного управления при Минздраве СССР, где занялся освоением принципиально нового направления – рентгеновской компьютерной томографии всего тела (КТ). Так С.К. Терновой возглавил первое отделение компьютерной томографии в Советском Союзе. Под его руководством были разработаны показания и противопоказания к применению метода КТ, рекомендации по подготовке пациентов к обследованию, метод КТ был внедрен в клиническую практику.

Постепенно новое диагностическое отделение расширилось, начались серьезные научные исследования, в том числе и на международном уровне. Совместно с сотрудниками Института медико-биологических проблем АМН СССР и NASA был разработан метод количественной денситометрии

для изучения процессов потери костной ткани у космонавтов при длительных орбитальных полетах. Результатом исследования стало создание фантома для костной денситометрии. Сегодня такими фантомами комплектуются современные компьютерные томографы.

В 1983 г. С.К. Терновой первым в Советском Союзе начал работать над созданием магнитно-резонансного томографа. В результате в НИИ клинической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра была организована лаборатория по изучению магнитно-резонансной томографии, первая в СССР. В 1984 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностика объемных образований брюшной полости методом КТ».

В 1988–95 гг. С.К. Терновой работал профессором, а в 1994–1995 гг. – заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии Центрального института усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения (сейчас – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования). В настоящее время он возглавляет кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, а также является главным научным сотрудником отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Область научных интересов академика С.К. Тернового – разработка новых методов компьютерной

и магнитно-резонансной томографии в диагностике социально значимых заболеваний. Впервые в отечественной практике разработан и внедрен метод диагностики кальциноза коронарных артерий, что позволило применить методы скрининга ишемической болезни сердца на ранних стадиях. Особую ценность представляет методика применения неинвазивных методов в гибридной хирургии аортального клапана. Работа, выполненная совместно с академиком РАН Р.С. Акчуриным, позволила определять тип и объем операции до хирургического вмешательства и проводить малоинвазивную замену аортального клапана.

С.К. Терновой – автор более 500 научных работ, в том числе 25 монографий, руководства по амбулаторной инструментальной диагностике, 6-томного карманного атласа по лучевой диагностике, 10-томного Национального руководства по лучевой диагностике, 2-томного учебника по лучевой диагностике и терапии, монографии «Томография сердца». Под его руководством защищено 28 кандидатских и 13 докторских диссертаций.

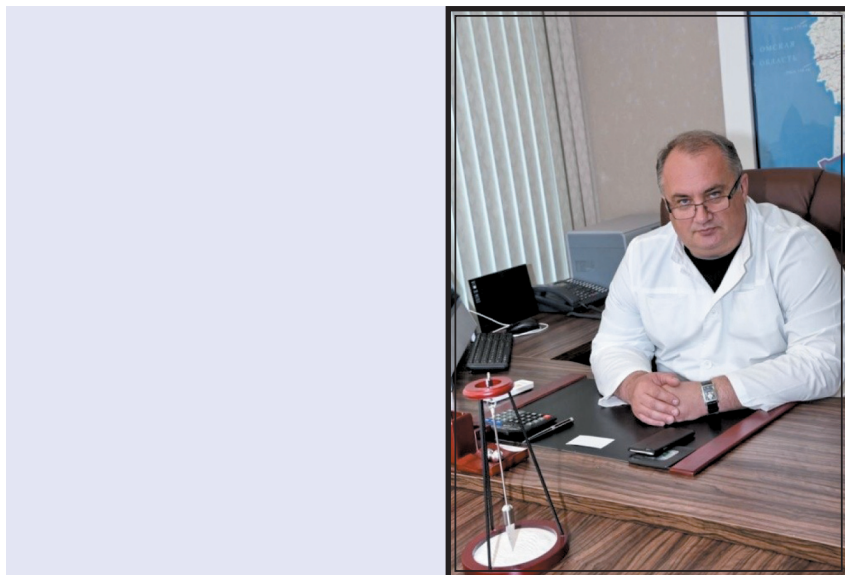
В 1989 г. С.К. Терновой с коллективом авторов получил Государственную премию СССР в области медицины за цикл работ «Новые методы диагностики и интенсивной терапии при заболеваниях

системы крови», выполненных под руководством академика РАМН А.И. Воробьева. В 2011 г. за цикл трудов «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» он был удостоен премии Правительства Российской Федерации. В 1999 г. С.К. Терновой был избран действительным членом Российской академии медицинских наук, а в 2014 г. – действительным членом Российской академии наук.

С.К. Терновой – главный редактор Российского электронного журнала по лучевой диагностике REJR; президент журнала «Лучевая диагностика и терапия»; первый заместитель главного редактора журнала «Вестник рентгенологии и радиологии»; член редакционной коллегии журналов «Медицинская визуализация», «Медицинское образование и профессиональное развитие»; член редакционного совета журналов «Диагностическая и интервенционная радиология», «Современные технологии в медицине»; главный консультант по лучевой диагностике Медицинского центра Управления делами Президента РФ; член радиологического общества Северной Америки (Чикаго, США), американского общества рентгенологов (Кливленд, США), Европейской ассоциации радиологов (Вена, Австрия), Европейского общества кардиорадиологов (Вена, Австрия), ассоциации радиологов Украины.

Сотрудники Научно-исследовательского института онкологии и редколлегия «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Сергея Константиновича Тернового с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих планов.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ВЛАДИМИРА ЕВГЕНЬЕВИЧА ВОЙЦИЦКОГО



3 октября 2023 г. скоропостижно ушел из жизни доктор медицинских наук, бывший главный онколог Новосибирской области, бывший главный врач Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии Новосибирского государственного медицинского университета, профессор Владимир Евгеньевич Войцицкий.

Владимир Евгеньевич Войцицкий родился в г. Новосибирске 21 мая 1963 г. В 1987 г. окончил лечебный факультет Новосибирского медицинского института. В 1989 г. поступил в клиническую ординатуру по специальности «хирургия» (НГМУ), в 1994 г. – в аспирантуру по специальности «онкология» (НГМУ). В 1999 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сорбиционная коррекция интоксикационного синдрома при гипертермии и химиотерапии злокачественных опухолей», а в 2006 г. – докторскую на тему «Патоморфология лимфатического поражения матки, тонкой и толстой кишки при действии цитостатических препаратов и коррекции биофлавоноидами».

В.Е. Войцицкий более 30 лет проработал в Новосибирском онкологическом диспансере, начиная с врача-онколога в торакальном, а затем маммологическом отделении онкологического диспансера. С 2001 г. был заместителем главного врача по лечебной части, с 2014 по 2018 г. – главным врачом этого учреждения, с 2018 г. продолжил свою работу в онкологическом диспансере в должности заместителя главного врача по научной работе. В 2014 г. его избрали заведующим кафедрой онкологии НГМУ. С 2021 г. В.Е. Войцицкий совмещал преподавательскую деятельность в должности заведующего кафедрой онкологии НГМУ

с должностью ведущего научного сотрудника в Научно-исследовательском отделе онкологии и радиотерапии института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина.

В 2011 г. В.Е. Войцицкого назначили главным онкологом Новосибирской области. В 2013 г. ему присвоено научное звание профессора, в 2014 г. он получил почетное звание «Заслуженный врач РФ».

Профессор В.Е. Войцицкий – автор 156 научных работ и 11 учебно-методических пособий. Под его руководством защищены 4 кандидатские диссертации.

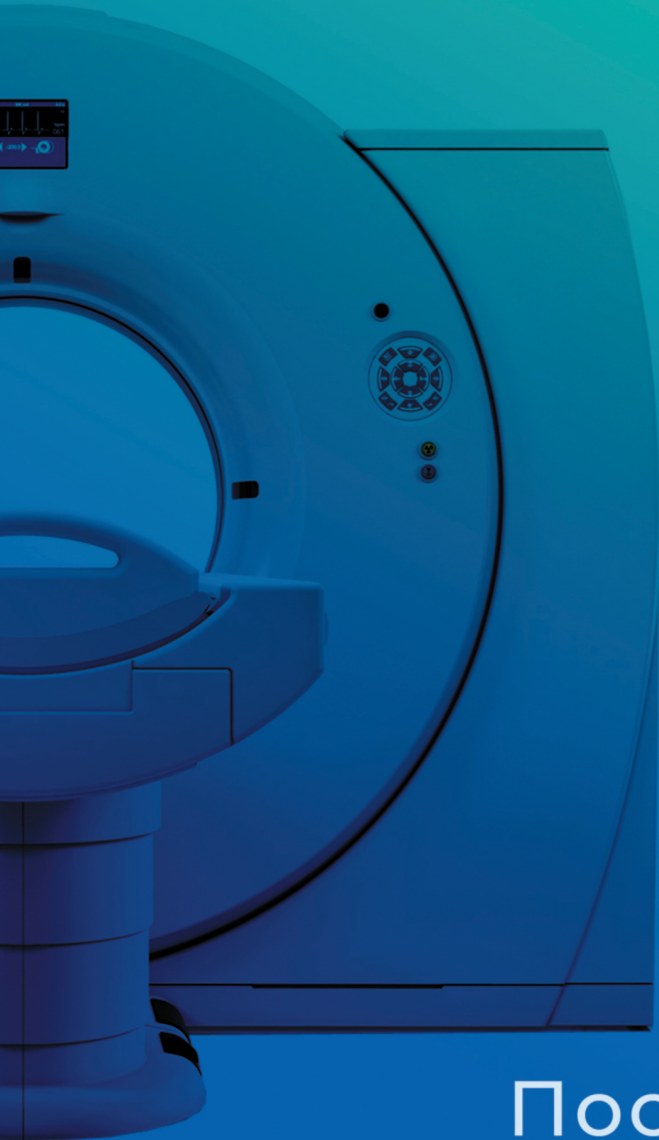
Заслуги В.Е. Войцицкого неоднократно отмечались на уровне г. Новосибирска и России. Он награжден золотым и платиновым знаками Ассоциации онкологов Сибири и Дальнего Востока, почетными грамотами: Законодательного собрания Новосибирской области – за многолетний добросовестный труд, высокие достижения в профессиональной деятельности, большой вклад в оказание медицинской помощи населению; Министерства здравоохранения Российской Федерации – за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд (2012); за особые заслуги в развитии медицинской науки, многолетнюю плодотворную деятельность (2015); за большой вклад в развитие здравоохранения Новосибирской области и высокий профессионализм (2009); за многолетний добросовестный труд, большой вклад в развитие системы здравоохранения Новосибирской области, медицинской науки в области онкологии, а также в связи с 50-летием со дня рождения (2013); губернатора Новосибирской области – за заслуги в осуществлении мер по

охране здоровья и жизни граждан, многолетний добросовестный труд (2013); Законодательного собрания Новосибирской области – за большой вклад в организацию и оказание специализированной медицинской помощи населению Новосибирской области, многолетний добросовестный труд, высокое профессиональное мастерство; Новосибирского военного института им. генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации – за неиссякаемый врачебный талант, высокий профессионализм, душевную

щедрость, многолетний кропотливый труд, а также за своевременное оказание медицинской помощи военнослужащему войск национальной гвардии Российской Федерации; Министерства здравоохранения Новосибирской области – за заслуги в осуществлении мер по охране здоровья и жизни граждан, многолетний добросовестный труд.

Без сомнения, Владимир Евгеньевич Войцицкий входил в число лучших врачей Новосибирской области. Для всего медицинского сообщества г. Новосибирска его смерть – большая потеря.

*Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ,
редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала»
выражают глубочайшие соболезнования родным и близким
Владимира Евгеньевича Войцицкого.*



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