

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 22, № 6' 2023

## SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические  
исследования

Экспериментальные и  
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

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

Журнал издается при поддержке  
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

Журнал зарегистрирован 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 27.12.2023 г.

Формат 60x84<sup>1/8</sup>.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 23,0; усл. печ. л. 21,5; уч.-изд. л. 22,8.

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, № 6 2023

Главный редактор -

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

Заместители главного редактора:

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

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

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

Миллер С.В., д.м.н. (г. Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.В. Удуд, 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](http://www.siboncoj.ru)

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

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

**Address of the Editorial Office:**

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

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

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

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

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



Printed: 27.12.2023  
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, № 6 2023**

**Editor-in-Chief:**

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

**Associate Editors:**

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

**Executive Editors:**

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

**Editorial Board:**

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
E.V. Denisov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)  
L.D. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)  
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
E.N. 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, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)  
L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
S.V. Miller, MD, DSc (Tomsk, Russia)  
V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)  
I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)  
V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)  
V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)  
S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)  
E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)  
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)  
E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)  
S. Iyer, Professor (India)  
M. Dzhygashvili, 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)

## СОДЕРЖАНИЕ

Новогоднее поздравление от главного редактора .....	5
---	---

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., Обходская Е.В., Обходский А.В., Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И.</i> Неинвазивная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей на основе анализа маркеров в выдыхаемом воздухе .....	7
<i>Паршин В.С., Гарбузов П.И., Польшкин В.В., Куприянова Е.И., Исаяев П.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Экстремально-дальний рост в метастазах папиллярного рака щитовидной железы – ультразвуковые критерии диагностики и его клиническое значение .....	16
<i>Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстомятов С.Е., Бубликов А.Е., Панова А.В., Попова В.О.</i> Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с использованием машинного обучения .....	25
<i>Алимов В.А., Скугарев С.А., Греков Д.Н., Новикова Е.Г., Ланцов Д.С., Данилов А.М., Сажина А.В., Афанасова П.Н.</i> Диагностическая значимость ICG-картирования сторожевых лимфоузлов у больных раком эндометрия I стадии .....	35
<i>Родионов Е.О., Миллер С.В., Цыганов М.М., Жуйкова Л.Д., Пикалова Л.В., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Подолько Д.В., Мох А.А., Ананина О.А., Письменный Д.С., Маркович В.А., Лоос Д.М., Литвяков Н.В.</i> Персонализированная адъювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого II–III стадий .....	45
<i>Дайхес Н.А., Решульский С.С., Исаева М.Л., Виноградов В.В.</i> Объективная оценка состояния глоточно-пищеводного сегмента как источника субститутивной фонации у пациентов после ларингэктомии .....	55
<i>Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., Горустович О.А., Карпович Ю.И., Рубинский А.Ю., Смирнова Т.А., Бабенко А.С.</i> Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином .....	64

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тихонов Д.Г., Егоров А.Н., Голубенко М.В., Молоков А.Ю., Беляевская В.А., Гервас П.А., Скрябин Н.А.</i> Вариабельность митохондриального генома у больных раком молочной железы в популяции якуток .....	74
<i>Белышева Я.В., Бакаева Э.Х., Венина А.Р., Романько А.А., Раскин Г.А., Соколенко А.П., Суспицын Е.Н., Аветисян А.А., Орлов С.В., Имянитов Е.Н.</i> Спектр мутаций <i>BRCA1/2</i> у пациенток армянского происхождения с раком молочной железы и яичника .....	83
<i>Аутеншлюс А.И., Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Варахсин Н.А.</i> Сопреженность цитокинового профиля супернатанта инвазивной карциномы молочной железы с ее молекулярными и гистопатологическими характеристиками .....	92
<i>Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Письменный Д.С., Перельмутер В.М.</i> Ассоциация экспрессии интегринов в ткани опухоли с гематогенным метастазированием рака молочной железы ....	103
<i>Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П., Селедцов В.И.</i> Использование ксеногенных тестикулярных антигенов в индукции противоопухолевых реакций .....	111

### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Амиралиев К.Н., Рагимов Ч.Р., Амиралиев Н.М., Фарзалиев И.М.</i> Виртуальное хирургическое планирование для реконструкции мягких тканей при раке полости рта (на англ.) .....	121
--	-----

### ОБЗОРЫ

<i>Петрова А.А., Самойлова С.И., Магомедкеримова Л.В., Пармс С.А., Решетов И.В.</i> Роль Е-кадгерина и $\beta$ -катенина при плоскоклеточном раке органов головы и шеи .....	130
<i>Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Травин М.А., Пономарев А.Б., Афонина М.А., Савицкая И.А., Яхья Ф., Кривошапкин А.Л.</i> Влияние молекулярно-генетического профиля менингиом на течение заболевания и рецидивирование при использовании комбинированного метода лечения .....	138
<i>Пугаев Д.М., Любченко Л.Н., Рябов А.Б., Каприн А.Д.</i> Рак желудка у больных молодого возраста. Литературный обзор .....	153
<i>Ахметзянов Ф.Ш., Ахметзянова Р.Ф., Анхимова Л.Е., Горшкова Е.С., Караманян А.В.</i> Комбинированные методы лечения раннего рака молочной железы. Обзор литературы .....	172
<i>Черняков А.А., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Спирина Л.В., Чернышова А.Л., Мухамедов М.Р., Диль О.С.</i> Рак щитовидной железы на фоне беременности. Обзор литературы .....	179



## CONTENTS

New year message from the editor-in-chief .....	6
---	---

### CLINICAL STUDIES

<b>Kulbakin D.E., Choyazonov E.L., Fedorova I.K., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I.</b> Non-invasive diagnosis of upper airway malignancies based on the analysis of markers in exhaled air .....	7
<b>Parshin V.S., Garbuzov P.I., Polkin V.V., Kupriyanova E.I., Isaev P.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</b> Ultrasound criteria of extra-nodal extension in papillary thyroid cancer metastases and its clinical significance .....	16
<b>Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tolstopyatov S.E., Bublikov A.E., Panova A.V., Popova V.O.</b> Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using machine learning .....	25
<b>Alimov V.A., Skugarev S.A., Grekov D.N., Novikova E.G., Lantsov D.S., Danilov A.M., Sazhina A.V., Afanasova P.N.</b> Diagnostic value of ICG for sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial cancer .....	35
<b>Rodionov E.O., Miller S.V., Tsyganov M.M., Zhuikova L.D., Pikalova L.V., Pankova O.V., Perelmuter V.M., Podolko D.V., Mokh A.A., Ananina O.A., Pismenny D.S., Markovich V.A., Loos D.M., Litvyakov N.V.</b> Personalized adjuvant chemotherapy for stage II–III non-small cell lung cancer .....	45
<b>Daikhes N.A., Reshulskiy S.S., Isaeva M.L., Vinogradov V.V.</b> Objective evaluation of the pharyngoesophageal segment as a source of substitute phonation in patients after total laryngectomy .....	55
<b>Karput I.A., Snezhitskii V.A., Kurbat M.N., Gorustovich V.A., Karpovich Yu.I., Rubinskii A.Yu., Smirnova T.A., Babenka A.S.</b> Changes in left ventricular systolic and diastolic function after chemotherapy for breast cancer with doxorubicin .....	64

### LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<b>Tikhonov D.G., Egorov A.N., Golubenko M.V., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Gervas P.A., Skryabin N.A.</b> Variability of the mitochondrial genome in young Yakut patients with breast cancer .....	74
<b>Belysheva Y.V., Bakaeva E.K., Venina A.R., Romanko A.A., Raskin G.A., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Avetisyan A.A., Orlov S.V., Imyanitov E.N.</b> BRCA1/2 mutation spectrum in Armenian patients with breast and ovarian cancers .....	83
<b>Autenshlyus A.I., Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Varaksin N.A.</b> Relationship between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma and its molecular and histopathological characteristics .....	92
<b>Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Pismenny D.S., Perelmuter V.M.</b> Association of integrin expression in tumor tissue with hematogenic metastasis of breast cancer .....	103
<b>Seledtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P., Seledtsov V.I.</b> The use of xenogenic testicular antigens for induction of antitumor reactions .....	111

### ONCOLOGY PRACTICE

<b>Amiraliyev K.N., Rahimov Ch.R., Amiraliyev N.M., Farzaliyev I.M.</b> Virtual surgical planning in soft tissue reconstruction for oral cancer .....	121
---	-----

### REVIEWS

<b>Petrova A.A., Samoylova S.I., Magomedkerimova L.V., Parts S.A., Reshetov I.V.</b> Role of E-cadherin and $\beta$ -catenin in head and neck squamous cell carcinoma .....	130
<b>Sergeev G.S., Gaytan A.S., Travin M.A., Ponomarev A.B., Afonina M.A., Savitskaya I.A., Yakhya F., Krivoshepin A.L.</b> Impact of molecular genetic profile of meningiomas on the clinical course and recurrence using combined modality treatment .....	138
<b>Pugaev D.M., Lyubchenko L.N., Ryabov A.B., Kaprin A.D.</b> Early-onset gastric cancer (review) .....	153
<b>Akhmetzyanov F.Sh., Akhmetzyanova R.F., Ankhimova L.E., Gorshkova E.S., Karamanyan A.V.</b> Combined modality treatment of early breast cancer. Literature review .....	172
<b>Chernyakov A.A., Chizhevskaya S.Y., Choyazonov E.L., Balatskaya L.N., Spirina L.V., Chernyshova A.L., Mukhamedov M.R., Dil O.S.</b> Thyroid cancer occurring during pregnancy. Literature review .....	179



Дорогие друзья, коллеги!

В последние дни уходящего года мы говорим о достижениях и подводим итоги нашей работы. Совместная работа редакции, рецензентов, авторов, нацеленность на выполнение задач и достижение результатов помогли сохранить достойный статус журнала.

Мы искренне старались, чтобы из номера в номер журнал оставался для читателей интересным и полезным, публикуя самый актуальный материал по экспериментальной и клинической онкологии. И я сердечно благодарю всех, кто принимал участие в работе над выпусками журнала в 2023 году.

В наступающем году мы будем рады взаимодействию с учеными и практиками, которые ранее уже публиковали результаты своей деятельности на страницах «Сибирского онкологического журнала». А также приглашаем к сотрудничеству новых авторов, число которых растет год от года.

От всей души поздравляю вас с наступающим Новым годом и искренне желаю вам оптимизма и стойкости духа, новых перспектив и творческих открытий. Пусть за любым поворотом судьбы вас ждут события, которые принесут вам и вашим семьям благополучие и уверенность в завтрашнем дне. Здоровья вам и всех благ!

С наилучшими пожеланиями,  
главный редактор  
«Сибирского онкологического журнала»,  
академик РАН, профессор

Е.Л. Чойнзонов





Dear Friends and Colleagues,

At the end of the passing year, we talk about achievements and sum up the results of our work. The joint work of the editors, reviewers, authors and focus on completing tasks and achieving results helped us maintain the worthy status of the journal.

We sincerely tried to ensure that from issue to issue the journal remained interesting and useful for readers, publishing the most relevant material on experimental and clinical oncology. I want to thank everyone who has contributed to the 2023 issues of the journal.

In the coming year, we will be pleased to interact with scientists and practitioners who have previously published the results of their activities on the pages of Siberian Journal of Oncology. We also invite new authors to cooperate, the number of which is growing every year.

I sincerely congratulate you and your families on the upcoming New Year and wish you optimism and fortitude, new perspectives and creative discoveries. Let events await you at every turn of fate that will bring you well-being and confidence in the future.

I wish you good health and all the best!

With best wishes,

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'E.L. Choyazonov'.

Prof. E.L. Choyazonov  
Editor-in-chief of  
Siberian Journal of Oncology

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., Обходская Е.В., Обходский А.В., Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И. Неинвазивная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей на основе анализа маркеров в выдыхаемом воздухе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 7–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15

For citation: Kulbakin D.E., Choyazonov E.L., Fedorova I.K., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I. Non-invasive diagnosis of upper airway malignancies based on the analysis of markers in exhaled air. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 7–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МАРКЕРОВ В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

Д.Е. Кульбакин<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1</sup>, И.К. Федорова<sup>1</sup>, Е.В. Обходская<sup>2</sup>,  
А.В. Обходский<sup>3</sup>, Е.О. Родионов<sup>1,4</sup>, В.И. Сачков<sup>2</sup>, В.И. Чернов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, ул. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение диагностической возможности сенсорного газоаналитического аппарата при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных у больных раком орфарингеальной области и гортани. **Материал и методы.** Объектом исследования были пробы выдыхаемого газа от 31 больного раком орфарингеальной области и гортани, а также 31 здорового добровольца. Предлагаемый метод основан на анализе проб выдыхаемого газа исследуемых лиц при помощи разработанного авторами диагностического прибора, созданный на детекции летучих соединений в выдыхаемом воздухе посредством набора полупроводниковых сенсоров с последующим нейросетевым анализом. **Результаты.** По сигналам с данных сенсоров нейронная сеть проводила классификацию и выявление пациентов со злокачественными новообразованиями. Чувствительность и специфичность метода составили 67,74 и 87,1 % соответственно. **Заключение.** Созданный газоаналитический сенсорный аппарат и метод диагностики опухолей орфарингеальной области и гортани посредством анализа выдыхаемого газа является доступным и дешевым диагностическим этапом и перспективен в отношении скрининга широких слоев населения с целью отбора лиц для комплексного обследования (эндоскопического, рентгенологического и морфологического) при выявлении подозрения на онкологический процесс.

**Ключевые слова:** рак орфарингеальной области, рак гортани, маркеры, неинвазивная диагностика, выдыхаемый воздух, сенсорная газоаналитическая система, нейронная сеть.



## NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF UPPER AIRWAY MALIGNANCIES BASED ON THE ANALYSIS OF MARKERS IN EXHALED AIR

D.E. Kulbakin<sup>1</sup>, E.L. Choyazonov<sup>1</sup>, I.K. Fedorova<sup>1</sup>, E.V. Obkhodskaya<sup>2</sup>,  
A.V. Obkhodskiy<sup>3</sup>, E.O. Rodionov<sup>1,4</sup>, V.I. Sachkov<sup>2</sup>, V.I. Chernov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University  
36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University  
30, Lenin St., Tomsk, 634050, Russia

<sup>4</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

**The purpose of the study** was to evaluate diagnostic capabilities of the gas analysis sensor device used for the study of exhaled gas samples obtained from patients with oropharyngeal and laryngeal cancers. **Material and Methods.** Exhaled gas samples from 31 oropharyngeal and laryngeal cancer patients and 31 healthy volunteers were studied using a diagnostic device based on the detection of volatile compounds in inhaled air using semiconductor gas sensors with subsequent neural network analysis. **Results.** Based on the signals from gas sensors, the neural network classified and identified patients with malignant neoplasms. The sensitivity and specificity of the method were 67.74% and 87.1%, respectively. **Conclusion.** The gas analysis sensor device and the method for detecting oropharyngeal and laryngeal tumors using the exhaled gas analysis are an accessible and cheap diagnostic tools, and are promising for screening the population in order to select individuals for a comprehensive examination (endoscopic, radiological and morphological) in identifying suspicion of cancer.

**Key words:** oropharyngeal cancer, laryngeal cancer, markers, non-invasive diagnosis, exhaled air, sensor-based gas analyzer, neural network.

### Введение

Первые два десятилетия XXI века характеризуются ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения мира и России. Так, на территории РФ в 2021 г. впервые выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований, что на 41 % больше, чем в 2011 г. (240 107 случаев). Среди причин смертности населения РФ в 2020 г. (всего 2 138 600 случаев) ЗНО занимают 2-е место (295 900 случаев) после болезней системы кровообращения (938 500 случаев). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) находится на 6-м месте. В РФ в 2021 г. выявлено 1 472 случая рака губы, 3 376 – полости рта, 1 194 – глотки, 2 630 – гортани [1]. За период с 2011 по 2021 г. прирост заболеваемости среди населения РФ для рака полости рта составил 36,5 %, для рака ротоглотки – 25,8 %. Злокачественные опухоли полости рта отличаются высоким уровнем заболеваемости и смертности. Летальность больных на первом году после установления диагноза в 2021 г. составила 27,8 % у больных раком полости рта и 35,8 % – у больных раком ротоглотки. Основной причиной этого является стабильно высокий уровень доли больных с IV стадией – от 28,8 до

37,6 % среди впервые выявленных больных в РФ за период с 2011 по 2021 г. [1].

Неудовлетворительные показатели онкологической смертности связаны с тем, что у большинства больных (до 50–60 %) ЗНО выявляются в запущенных стадиях (T3–T4). Подобная тенденция, с одной стороны, связана с несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью, с другой стороны, несовершенством современных методов ранней диагностики ЗНО. Зачастую методики ранней диагностики носят инвазивный характер, являются оператор-зависимыми и дорогостоящими. Таким образом, в некоторых случаях методы ранней диагностики не всегда доступны широким слоям населения и не могут обеспечить адекватный скрининг ЗНО [2].

В настоящее время среди методов обследования пациентов с опухолями головы и шеи можно выделить эндоскопические, рентгенологические и морфологические [3]. Эффективность каждого из них зависит как от его доступности, так и от навыков диагностов, выполняющих тот или иной метод. Используемые методы обследования направлены на раннее выявление опухолевой патологии с целью дальнейшего лечения и достижения приемлемых онкологических результатов, что не всегда воз-

можно. Лечение пациентов с распространенными ЗНО полости рта, ротоглотки и гортани нередко сопряжено с рядом негативных последствий в виде тяжелых функциональных и косметических нарушений, которые часто приводят к инвалидизации пациентов и их социальной изоляции [4].

Требования, предъявляемые к скрининговым методам диагностики опухолевой патологии органов головы и шеи, побуждают онкологов и врачей диагностического звена к разработке и внедрению более эффективных методик раннего выявления ЗНО. Среди современных требований, предъявляемых к диагностическим методам, можно выделить воспроизводимость, низкую стоимость, максимальную независимость от человеческого фактора, а также возможность их применения в общей лечебной сети врачами первичного звена (терапевты, ЛОР-врачи, стоматологи).

В последнее время с целью улучшения ранней диагностики ЗНО изучаются разнообразные методики, включающие в себя определение потенциальных маркеров, которые могут свидетельствовать о наличии злокачественной опухоли. Есть данные о том, что злокачественное новообразование способно вносить изменения в метаболические процессы человека, с выделением полученных метаболитов различными путями. С диагностической точки зрения наибольший интерес представляют летучие и полуметучие метаболиты, способные выделяться при дыхании. Вследствие этого в выдыхаемом газе могут присутствовать специфичные метаболиты, по количественным и качественным характеристикам которых можно предположить присутствие ЗНО в организме человека. Подобная теория подкрепляется данными мировой литературы, где за последние 5–7 лет отмечается рост сообщений, посвященных неинвазивной диагностике злокачественных опухолей по данным анализа газов, составляющих выдыхаемую воздушную смесь. Имеются публикации по изучению эффективности такого метода у больных со злокачественными опухолями легких, молочной железы, кишечника, предстательной железы [5].

Опубликована экспериментальная работа по использованию летучих органических веществ в выдыхаемом из полости рта воздухе в качестве биомаркеров плоскоклеточного рака полости рта. Результаты исследования показали, что такие соединения, как ундекан, додекан, деканаль, бензальдегид, 3,7-диметилундекан, 4,5-диметилнонан, 1-октен и гексадекан, могут быть потенциальными биомаркерами для диагностики плоскоклеточного рака полости рта [6].

Опубликовано пилотное исследование по изучению возможностей устройства «электронный нос» в диагностике опухолей головы и шеи. В исследование включено 36 больных раком головы и шеи (рото-, гортаноглотка и гортань), у которых проводился отбор воздуха при выдыхании в

5-литровый пакет Тедлара натошак при 8-часовом воздержании от приема пищи (DiagNose, C-it BV, Zutphen, Нидерланды). Исследование показало значимую разницу в составе летучих органических метаболитов у больных со ЗНО верхних дыхательных путей по сравнению с контрольной группой, состоящей из здоровых лиц, с высокой уровнем чувствительности и специфичности (от 80 до 90 %). Авторы резюмируют, что разработанный ими метод неинвазивной диагностики является многообещающим и эффективным в диагностике ЗНО головы и шеи [7].

Основываясь на литературных данных и особенностях обмена веществ при злокачественных опухолях, можно выделить несколько возможных источников биомаркеров для диагностики опухолей орофарингеальной области и гортани: углеводороды (3,7-диметилдекан, 3-метилнонан и 1-октен), альдегиды (нонаналь, деканаль и бензальдегид), сложные эфиры и спирты (2-этил-1-гексанол, гексанол и бензиловый спирт, бутил-, октил- и изоборнилацетаты) [8]. На основании проведенного обзора возможных биомаркеров ЗНО гортани и орофарингеальной области, количество которых велико, можно сделать вывод, что проводимые исследования однозначно не решают проблему определения биомаркеров, указывающих с высокой точностью на наличие злокачественного новообразования. Поиск отдельных биомаркеров злокачественных новообразований является комплексным и длительным процессом. Решение этой проблемы возможно за счет применения сенсорной газоаналитической системы в совокупности с методами нейросетевого анализа данных.

**Целью исследования** стало изучение образцов выдыхаемого газа, полученных у больных раком орофарингеальной области и гортани, а также поиск характерных для них биомаркеров, выявляемых с помощью искусственной нейронной сети и сенсорного газоаналитического аппарата.

### Материал и методы

В работе проведено исследование проб выдыхаемого воздуха у 62 человек в возрасте от 22 до 95 лет. Все включенные в исследование лица были разделены на основную и контрольную группы. При составлении групп исследования, а также в последующем анализе полученных результатов не учитывались возраст, пол, стаж курения и употребления спиртных напитков, наличие сопутствующей соматической патологии, а также длительного приема лекарственных средств по поводу возможных хронических патологий. Основная и контрольная группы были сопоставимы.

В основную группу вошел 31 больной с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани T1–4N0–3M0 стадии, ранее не получавших специального противоопухолевого лечения (таблица). В основной



**Характеристика групп пациентов**  
**Characteristics of the study group of patients**

Параметры/Parameteres	Больные со злокачественными опухолями/ Patients with malignant tumors (n=31)	Контрольная группа (здоровые добровольцы)/ Control group (healthy volunteers) (n=31)
Средний возраст, лет /Average age, years	60 ± 7	50 ± 5
Пол/Gender		
Мужской/Male	25 (80,6 %)	14 (45,2 %)
Женский/Female	61 (9,4 %)	17 (54,8 %)
TNM стадия/TNM stage		
I	5 (16,1 %)	-
II	13 (41,9 %)	-
III	9 (29,1 %)	-
IV	4 (12,9 %)	-
Локализация/Localization		
Гортань/Larynx	9 (29,1 %)	-
Полость рта/Oral cavity	5 (16,1 %)	-
Ротоглотка/Oropharynx	7 (22,6 %)	-
Гортаноглотка/Hypopharynx	1 (3,2 %)	-
Язык/Tongue	6 (19,4 %)	-
Слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти/ Mucous of the alveolar process of the mandible	3 (9,6 %)	-
Данные о курении/smoking		
Да/Yes	17 (54,8 %)	-
Нет/No	14 (45,2 %)	-

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

группе преобладали мужчины (n=43; 82,7 %). У большей части больных (n=9) диагностирован рак гортани. Средний возраст составил 60 лет.

В контрольную группу включен 31 человек на момент проведения исследования без злокачественной патологии (анамнестически и на основании ранее проведенного обследования). В контрольной группе – 17 (54,8 %) женщин и 14 (45,2 %) мужчин. Средний возраст – 50 лет. Критериями исключения из контрольной группы являлись наличие злокачественного новообразования в анамнезе, возраст до 18 лет, острый инфекционный процесс, проведение антибактериальной терапии, беременность или кормление грудью.

Всем пациентам основной группы, согласно клиническим рекомендациям по лечению и диагностике злокачественных опухолей головы и шеи, выполнено обследование для определения распространенности и стадии опухоли. Применялись эндоскопические методы (фибrolарингоскопия), СКТ и/или МРТ, УЗИ лимфатических узлов шеи, а также биопсия опухоли с последующим морфологическим исследованием.

Перед исследованием лица, включенные в основную и контрольную группы, воздерживались от еды и любых напитков, не курили и не чистили зубы не менее чем за 6 ч до забора образцов воз-

духа. Таким образом, наиболее подходящим временем для проведения исследования было утро. У пациентов основной группы образцы выдыхаемого газа забирались после завершения всего комплекса диагностического обследования.

Исследование осуществлялось в отдельном помещении, где была установлена сенсорная газоаналитическая система и поддерживались нормальные условия окружающей среды. На каждого исследуемого заполнялось информированное согласие, а также фиксировались основные исходные данные: возраст, пол, локализация опухоли, стадия, курение и употребление спиртных напитков, возможные сопутствующие заболевания, а также длительный прием медикаментов в связи с возможной имеющейся хронической патологией. После этого исследуемые в положении сидя делали максимальные выдохи в специальный пластиковый стерильный мешок объемом 5 л.

Результаты, получаемые при оцифровке сигналов с газоаналитических сенсоров, фиксировались в базу для дальнейшего автоматизированного анализа и обработки. После этапа забора проб выдыхаемого воздуха исследуемые наблюдались в течение 30 мин с целью оценки их общего состояния. Для диагностики ЗНО нами использовалась разработанная сенсорная газоаналитическая

система, включающая набор полупроводниковых сенсоров и использующая методики нейросетевого анализа полученных данных [9].

На каждого пациента в газоаналитической системе создавался подкаталог, где сохранялись все данные, включающие метаданные и массивы значений сенсорных сигналов, создавая, таким образом, дерево каталогов исследования. Взаимосвязь программы оператора газоаналитической системы с архивом данных осуществляется за счет стандартизированных SQL запросов. Для формирования диагностического результата по каждому пациенту поступающие сигналы с 14 газоаналитических сенсоров проходили предварительную обработку, что позволяло использовать их для последующего статистического анализа.

Исходя из сформированной задачи, оптимальным типом архитектуры нейронной сети для стратификации исследуемых лиц являлась нейронная сеть прямого распространения типа персептрон. Количество элементов входного S-слоя нейронной сети соответствует количеству дискретных значений сигнала с каждого отдельного датчика, и это количество одинаково для всех датчиков, выходной R-слой нейронной сети при этом определяет количество классификационных признаков. В про-

водимом эксперименте выходной слой содержал только один нейрон, принимающий значение «1», при наличии злокачественного новообразования и «-1», если исследуемый здоров.

На вход нейронной сети поступали соотношения 4 и 1 периодов термоциклирования всех 14 газоаналитических сенсоров от точки остывание-нагрев до точки нагрев-остывание ( $3,5 \text{ сек} \times 50 \text{ Гц} = 175$  значений). При выполнении данной работы экспериментально установлено: если использовать каждое 10-е значение, то погрешность не возрастает, ввиду чего был значительно сокращен объем входного потока данных – со 175 значений для каждого сенсора до 17. Следует сказать, что на вход нейронной сети подавалось  $17 \times 14$  значений, поступающих с газоаналитических сенсоров. Итоговая размерность входного S-слоя нейронной сети включает 238 элементов. Размерность внутреннего A-слоя составила 476 элементов. При обработке данных не учитывалась информация о гендерной принадлежности, возрасте и другие характеристики.

### Результаты

При выявлении подходящих характеристик обучения нейронной сети в ходе эксперимента установлено, что наилучшие показатели для до-

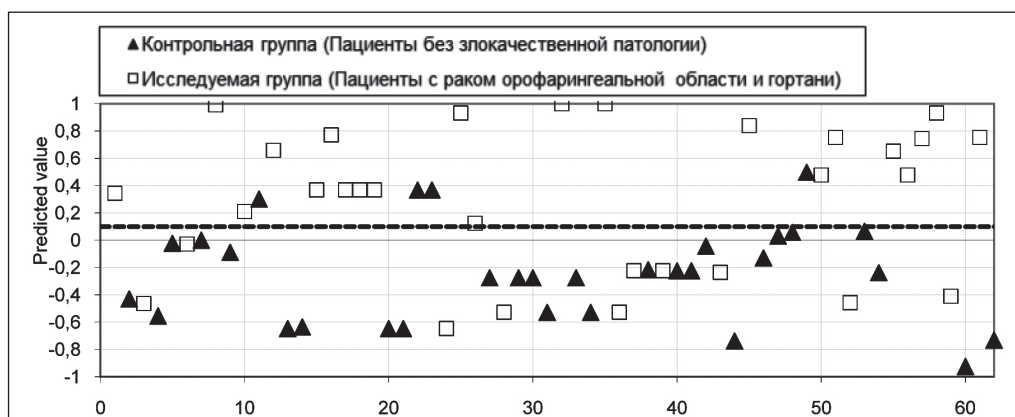


Рис. 1. Диаграмма распределения проб для всех здоровых лиц и пациентов со злокачественной патологией орофарингеальной области и гортани. По оси абсцисс представлен порядковый номер исследуемого лица, участвующего в перекрестной проверке.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Sample distribution diagram for all healthy subjects and patients with oropharyngeal and laryngeal cancers. The x-axis represents the serial number of the person under study participating in the cross-validation. Note: created by the authors

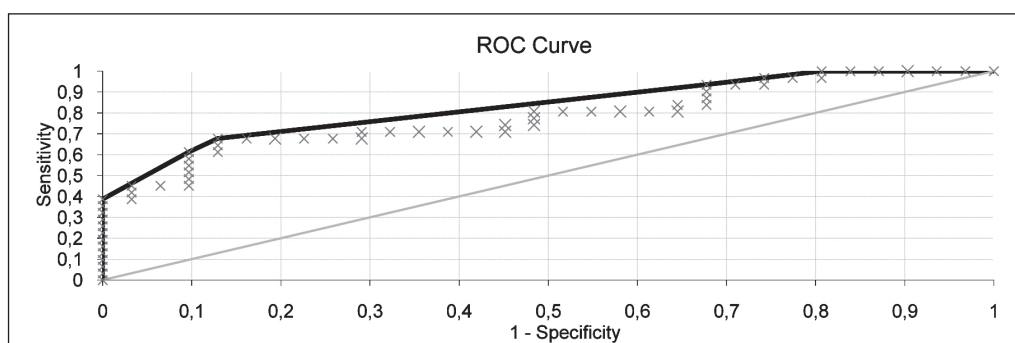


Рис. 2. ROC-кривые для всех здоровых лиц и больных раком орофарингеальной области и гортани.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC-curve for all healthy individuals and patients with oropharyngeal and laryngeal cancers. Note: created by the authors

стижения наименьшей ошибки обучения соответствуют большому количеству эпох обучения и при достижении низкой скорости обучения. Оптимальные настройки нейронной сети составляют: 1 000 000 эпох обучения, скорость обучения 0,01, скрытый слой 1 с размерностью в 2 раза больше, чем количество входов, функция активации для слоя нейронов  $\tanh(x)$ . Индикатором для поиска оптимальных параметров служила площадь под кривой ошибок.

Была проведена серия экспериментов. При проведении экспериментов применялся алгоритм стандартной перекрестной проверки, предполагающий случайное деление общего набора пациентов на 5 групп. Одна из групп назначалась контрольной и не участвовала в обучении, а на оставшихся 4 группах пациентов проводилось обучение нейронной сети. Таким образом, в качестве контрольной группы за серию экспериментов выступала каждая из 5 групп. При количественном делении одна из групп отличалась от остальных числом пациентов в силу невозможности целого деления общего числа пациентов на 5 групп. Случайное деление и последующая проверка производились 5 раз, в общей сложности было проведено 5 перекрестных проверок, каждая из которых включает 5 экспериментов для трех различных вариантов наборов данных. Результаты основаны на 25 экспериментах. Полученные данные перекрестной проверки для параметров, состоящих из 31 больного раком орофарингеальной области и гортани и 31 здорового исследуемого, представлены на рис. 1 и 2.

Уровень разделения положительных и отрицательных проб определен методом оценки площади под кривой ошибок (рис. 2) и составил 0,1. Величина AUC-ROC составила 0,783 (доверительный интервал,  $P(0,66; 0,9)=0,99$ ), что говорит о высоком качестве классификатора. Параметры точности, чувствительности и специфичности для полученного набора данных от 62 лиц проверялись согласно методикам [10, 11]. Точность определения составила 77,41 %, чувствительность – 67,74 %, специфичность – 87,1 %.

### Обсуждение

Анализ дыхания с целью скрининга опухолей верхних дыхательных путей является быстро развивающейся областью. Ускорение темпов разработки надежной панели маркеров, которые могут быть применены для клинического использования, потребует стандартизированного подхода в трех ключевых сферах: создание стандартизированных и гибких протоколов забора проб выдыхаемого воздуха, рандомизированные клинические исследования

и понимание (дальнейшее изучение) биохимических процессов, протекающих при развитии и прогрессировании злокачественных новообразований.

В нашем исследовании взяты пробы выдыхаемого воздуха у групп пациентов с наиболее часто встречающимися локализациями злокачественных новообразований в области головы и шеи – орофарингеальная область и гортань. Для рака орофарингеальной области и гортани определены следующие параметры диагностического прибора: чувствительность – 67,74 % и специфичность – 87,1 %. На наш взгляд, несколько заниженные показатели чувствительности и специфичности проведенной научной работы для рака орофарингеальной области и гортани можно объяснить некоторой разнородностью основной группы пациентов. Опухоли орофарингеальной локализации и гортани имеют достаточно условное объединение по локализации – ЗНО верхних дыхательных путей, но, с другой стороны, данные новообразования имеют достаточно большие различия в канцерогенезе, что определяет различия в лечебной тактике и прогнозе. Полученные в ходе эксперимента показатели специфичности и чувствительности метода сопоставимы с современными высокоточными методами диагностики опухолей дыхательных путей (МРТ, СКТ, ПЭТ). По данным различных источников, специфичность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, МРТ в диагностике рака органов головы и шеи колеблется в пределах от 43 до 95 %, а чувствительность тех же методов составляет 64–92 % [12].

### Заключение

С учетом известной диагностической ценности общепринятых методов диагностики (КТ и МРТ) достигнутые в нашем исследовании показатели чувствительности и специфичности сенсорной газоаналитической системы позволяют высказаться о перспективности разработанного способа диагностики рака орофарингеальной области и гортани. Положительные моменты метода, разрабатываемого в нашем исследовании, основываются на легкости перемещения используемых диагностических средств и возможности их применения в лечебных учреждениях первичного звена. Методика позволяет максимально устранить человеческий фактор и не является оператор-зависимой. Среди прочих преимуществ созданного газоаналитического сенсорного аппарата можно отметить простоту и относительную дешевизну диагностического этапа, возможность его применения при скрининговых обследованиях широких слоев населения для отбора лиц, нуждающихся в комплексном обследовании при подозрении на онкологический процесс.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *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 A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].

2. Панферова О.И., Николенько В.Н., Кочурова Е.В., Кудасова Е.О. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Голова и шея. 2022; 10(2): 69–77. [*Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma*]



of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10(2): 69–77. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.69–77.

3. *The National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. [cited 2023 May 15]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).

4. Harris A., Lyu L., Wasserman-Winko T., George S., Johnson J.T., Nilsen M.L. Neck Disability and Swallowing Function in Posttreatment Head and Neck Cancer Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163(4): 763–70. doi: 10.1177/0194599820923630.

5. Krilaviciute A., Stock C., Leja M., Brenner H. Potential of non-invasive breath tests for preselecting individuals for invasive gastric cancer screening endoscopy. *J. Breath Res.* 2018; 12. doi: 10.1088/1752-7163/aab5be.

6. Bouza M., Gonzalez-Soto J., Pereiro R., de Vicente J.C., Sanz-Medel A. Exhaled breath and oral cavity VOCs as potential biomarkers in oral cancer patients. *J Breath Res.* 2017; 11(1). doi: 10.1088/1752-7163/aab5e76.

7. Leunis N., Boumans M.L., Kremer B., Din S., Stobberingh E., Kessels A.G., Kross K.W. Application of an electronic nose in the diagnosis of head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2014; 124(6): 1377–81. doi: 10.1002/lary.24463.

8. Opitz P., Herbarth O. The volatilome – investigation of volatile organic metabolites (VOM) as potential tumor markers in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 47(1): 42. doi: 10.1186/s40463-018-0288-5.

9. Chernov V.I., Choyznzonov E.L., Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Popov A.S., Sachkov V.I., Sachkova A.S. Cancer Diagnosis by Neural Network Analysis of Data from Semiconductor Sensors. *Diagnostics.* 2020; 10(9). doi: 10.3390/diagnostics10090677.

10. Horváth I., Barnes P.J., Loukides S., Sterk P.J., Högman M., Olin A.C., Amann A., Antus B., Baraldi E., Bikov A., Boots A.W., Bos L.D., Brinkman P., Bucca C., Carpagnano G.E., Corradi M., Cristescu S., de Jongste J.C., Dinh-Xuan A.T., Dompeling E., Fens N., Fowler S., Hohlfeld J.M., Holz O., Jöbsis Q., Van De Kant K., Knobel H.H., Kostikas K., Lehtimäki L., Lundberg J., Montuschi P., Van Muylem A., Pennazza G., Reinhold P., Ricciardolo F.L.M., Rosias P., Santonico M., van der Schee M.P., van Schooten F.J., Spanevello A., Tonia T., Vink T.J. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017; 49(4). doi: 10.1183/13993003.00965-2016.

11. Shakeel P.M., Tolba A., Al-Makhadmeh Z., Jaber M.M. Automatic detection of lung cancer from biomedical data set using discrete AdaBoost optimized ensemble learning generalized neural networks. *Neural Computing and Applications.* 2020; 32: 777–90.

12. Becker M., Zaidi H. Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. *Br J Radiol.* 2014; 87(1036). doi: 10.1259/bjr.20130677.

Поступила/Received 25.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 09.10.2023

Принята к публикации/Accepted 30.10.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кульбакин Денис Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3898-9456. Researcher ID (WOS): D-1151-2012. Author ID (Scopus): 55534205500. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

**Чойнзонов Евгений Лхаматренович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Федорова Ирина Казановна**, аспирант отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2761-7650. Author ID (Scopus): 57574273000. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

**Обходская Елена Владимировна**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химических технологий, химический факультет, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7284-7941. Researcher ID (WOS): E-4297-2014. Author ID (Scopus): 55830396600. ORCID: 0000-0002-0708-7765

**Обходский Артем Викторович**, кандидат технических наук, доцент инженерной школы ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3502-6532. Researcher ID (WOS): A-6040-2014. Author ID (Scopus): 57188992238. ORCID: 0000-0002-3996-0573.

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

**Сачков Виктор Иванович**, доктор химических наук, заведующий лабораторией химических технологий, химический факультет, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5661-0546. Researcher ID (WOS): E-4291-2014. Author ID (Scopus): 23009839000. ORCID: 0000-0001-7866-274X.

**Чернов Владимир Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Кульбакин Денис Евгеньевич**: анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, научное редактирование.

**Чойнзонов Евгений Лхаматренович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Федорова Ирина Казановна**: набор клинического материала, обработка результатов.

**Обходская Елена Владимировна**: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов.

**Обходский Артем Викторович**: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов.

**Родионов Евгений Олегович**: анализ и интерпретация данных, обработка материала, набор клинического материала.

**Сачков Виктор Иванович:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Чернов Владимир Иванович:** 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

Результаты получены в рамках выполнения гранта Российского научного фонда № 23-15-00177, URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>.

### Конфликт интересов

Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Автор Чернов В.И. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) 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 (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 3а от 25.03.2020 г.

### Информированное согласие

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Denis E. Kulbakin**, MD, DSc, Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: kulbakin\_d@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-1151-2012. Author ID (Scopus): 55534205500. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

**Evgeny L. Choynzonov**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Irina K. Fedorova**, MD, Postgraduate, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57574273000. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

**Elena V. Obkhodskaya**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-4297-2014. Author ID (Scopus): 55830396600. ORCID: 0000-0002-0708-7765.

**Artem V. Obkhodskiy**, PhD, Associate Professor, School of Nuclear Technology, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-6040-2014. Author ID (Scopus): 57188992238. ORCID: 0000-0002-3996-0573.

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

**Victor I. Sachkov**, DSc, Head of the Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-4291-2014. Author ID (Scopus): 23009839000. ORCID: 0000-0001-7866-274X.

**Vladimir I. Chernov**, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020. AuthorID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Denis E. Kulbakin:** study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

**Evgeny L. Choynzonov:** analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Irina K. Fedorova:** set of clinical material, processing of results.

**Elena V. Obkhodskaya:** development and technical design of hardware, interpretation of the results.

**Artem V. Obkhodskiy:** hardware development and design, interpretation of the results.

**Evgeniy O. Rodionov:** data analysis and interpretation, material processing, collection of clinical material.

**Victor I. Sachkov:** analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Vladimir I. Chernov:** analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible 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 carried out at the expense of a grant Russian Science Foundation No 23-15-00177, URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>.

**Conflict of interests**

Prof. Choyazonov E.L. is editor-in-chief of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Chernov V.I. is a Deputy Editor-in Chief 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 National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 3a dated March 25, 2020.

**Voluntary informed consent**

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



Для цитирования: Паршин В.С., Гарбузов П.И., Польшин В.В., Куприянова Е.И., Исаев П.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Экстранодальный рост в метастазах папиллярного рака щитовидной железы – ультразвуковые критерии диагностики и его клиническое значение. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-16-24

For citation: Parshin V.S., Garbuzov P.I., Polkin V.V., Kupriyanova E.I., Isaev P.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Ultrasound criteria of extra-nodal extension in papillary thyroid cancer metastases and its clinical significance. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-16-24

## ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЙ РОСТ В МЕТАСТАЗАХ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В.С. Паршин<sup>1</sup>, П.И. Гарбузов<sup>1</sup>, В.В. Польшин<sup>1</sup>, Е.И. Куприянова<sup>1</sup>, П.А. Исаев<sup>1</sup>,  
С.А. Иванов<sup>1,2</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup>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

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

### Аннотация

**Цель исследования** – выявить ультразвуковые критерии экстранодального роста в метастазах папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) и оценить его клиническое значение. **Материал и методы.** Проанализированы ультразвуковые признаки экстранодального роста (ЭР) в 283 метастазах ПРЩЖ в лимфатические узлы шеи. Экстранодальный рост диагностирован ультразвуковым методом в 137 метастазах и верифицирован гистологическим исследованием. Микрометастазы, не определяемые ультразвуковым методом, обнаружены у 144 больных; внутриорганные опухоли установлены у 147 больных; внеорганные – у 136; количество метастазов размером до 1 см – 98, более 1 см – 185; больных моложе 55 лет оказалось 151, старше 55 лет – 132. Диагностическая значимость признаков ЭР и их клиническое значение оценены по критерию  $\chi^2$  Пирсона. **Результаты.** Два ультразвуковых критерия – изменение формы и нечеткость контура в метастазе – свидетельствуют об ЭР. Незначительное число ультразвуковых ложноотрицательных данных указывает на необходимость дальнейших исследований. У больных, имеющих метастазы с ЭР, количество микрометастазов в клетчатке шеи, не определяемых ультразвуковым методом, в 2 раза больше по сравнению с больными, у которых метастазы не имеют ЭР. При метастазах с ЭР количество больных с внутриорганным ростом (T1a, T1b, T2 и T3b) в 2,7 раза меньше по сравнению с больными, имеющими опухоли с внеорганным ростом (T3a, T4a, T4b); ЭР в метастазах любых размеров не зависит от возраста больных. **Выводы.** Ультразвуковой метод позволяет прижизненно выявлять ЭР в метастазах папиллярного рака щитовидной железы. Экстранодальный рост сопровождается значимо большим количеством микрометастазов в клетчатке шеи; он выявляется при внеорганных опухолях; не зависит от размеров и от возраста больных. Экстранодальный рост следует рассматривать как критерий неблагоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярный рак, лимфатические узлы, метастазы, экстранодальный рост, ультразвуковая диагностика, клиническое значение.

## ULTRASOUND CRITERIA OF EXTRA-NODAL EXTENSION IN PAPILLARY THYROID CANCER METASTASES AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

V.S. Parshin<sup>1</sup>, P.I. Garbuzov<sup>1</sup>, V.V. Polkin<sup>1</sup>, E.I. Kupriyanova<sup>1</sup>, P.A. Isaev<sup>1</sup>,  
S.A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>A. 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, Russia

<sup>2</sup>RUDN University

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

<sup>3</sup>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

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia

### Abstract

**The purpose of the research** was to identify ultrasound criteria of extranodal extension (ENE) in metastases of papillary thyroid cancer and to evaluate the clinical significance of ENE. **Material and Methods.** Ultrasound signs of ENE in 283 cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer were analyzed. Extranodal extension in 137 metastases was diagnosed by ultrasound and verified by histological examination. Micrometastases invisible on ultrasound were detected in 144 patients; metastases located inside the organ were detected in 147 patients; metastases located outside the organ were revealed in 136 patients; the size of 98 metastases was less than 1 cm; the size of 185 metastases was more than 1 cm; the age of 51 patients was under 55 years; 132 patients were older than 55 years. Diagnostic significance of ENE and its clinical significance were estimated according to  $\chi^2$  Pearson criteria. **Results:** Two ultrasound criteria: shape change and blurred margins of metastases indicated the presence of ENE. The small number of ultrasound false-negative findings indicated the need for further research. The number of micrometastases not detected by ultrasound was 2-fold higher in patients who had metastases with ENE than in patients who had metastases without ENE. The number of patients with ENE in metastases inside the organ (T1a, T1b, T2 and T3b) was 2.7 times lower compared to patients with metastases developed outside the organ (T3a, T4a, T4b); ENE was observed in metastases of different size and did not depend on age groups. **Conclusion.** The ultrasound method allows intravital detection of ENE in metastases of papillary thyroid cancer. The extension is accompanied by a significantly high number of micrometastases in the neck tissue. It is detected more often in metastases located outside the organ, regardless of the size and age of the patients. The extra-nodal extension should be considered as a criterion for an unfavorable prognosis.

**Key words:** thyroid gland, papillary cancer, lymph nodes, metastases, extra-nodal extension, ultrasound diagnostics, clinical significance.

### Введение

Термин экстракапсулярное распространение в метастатически пораженном лимфатическом узле, или экстранодальный рост (ЭР), указывает на то, что капсула лимфатического узла разрушена и опухоль распространяется на прилежащие структуры. Данный термин еще не устоялся, а диагностика метастаза с ЭР и его клиническая значимость при ПРЩЖ находятся в стадии изучения.

В статье рассматриваются два аспекта – ультразвуковая диагностика ЭР и оценка его клинического значения. «Ультразвуковых» диагностических работ, отражающих ЭР опухоли в метастазе, крайне мало. Предполагалось, что неровность и нечеткость контуров лимфоузла, пораженного метастазом, может свидетельствовать о разрушении капсулы.

По данным J.L. Mu et al. [1], выход опухоли за пределы капсулы происходит либо на одном участке узла, либо на нескольких. В монографии «Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I–VII уровней» [2] рассмотрены ультразвуковые признаки, характерные для метастазов ПРЩЖ, их количество достигло 16. Однако вопрос ЭР в ней не рассматривался. J. Mu et al. считают [3], что для метастаза с ЭР характерны такие ультразвуковые признаки, как микрокальцинаты, кистозный компонент и большой размер. Чаще всего метастазы в лимфоузлы шеи с ЭР находили в VI уровне, затем в III и реже в IV. По гистологическим данным при ЭР метастатическая опухоль, разрушив капсулу лимфатического узла, распространяется в жировую клетчатку, скелетные мышцы, крупные сосуды шеи, нервы [4].

В классификации TNM восьмого издания [5] в разделе «Опухоли головы и шеи», в частности, при опухолях губы и полости рта, рекомендуется оценивать в лимфатическом узле, пораженном метастазом, распространение за пределы капсулы. Экстранодальный рост сопряжен с экстратиреоидной инвазией [6]. Считали, что ЭР характерен для метастазов размером более 3 см. Однако позже было показано [7], что в метастазах диаметром 2,9 см и менее установлен ЭР в 65 % случаев. В ряде публикаций [8] ЭР при ПРЦЖ рассматривают как предиктор неблагоприятного прогноза. Экстранодальный рост в метастазе наблюдается не только при ПРЦЖ [9–13], но и при раке желудка, колоректальном раке, раке легкого, пищевода и других локализациях. В частности, при раке желудка из 3 250 пациентов у 1 664 больных имелся ЭР опухоли за пределы метастаза. Смертность от всех причин при ЭР оказалась наиболее высокой. Было доказано, что среди 1 047 пациентов с меланомой кожи при наличии метастазов, имеющих ЭР, 5-летняя общая выживаемость составила 62,5 %, а без таковых – 71,7 % [14]. Прогноз для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи ухудшается при наличии ЭР в метастазах лимфатических узлов [15].

При плоскоклеточном раке [16], метастазы в лимфатические узлы шеи IIa, IIb, III уровней сопровождалась ЭР в окружающие структуры. Авторы показали, что даже расширенная радикальная шейная диссекция не приводит к полному удалению опухолевой ткани. В этой ситуации происходит продолженный рост оставленной на шее опухолевой массы. Экстранодальный рост при метастазах в лимфоузлах шеи сокращает продолжительность жизни больных и ухудшает ее качество.

Таким образом, ЭР является общепатологической проблемой, созвучной с экстратиреоидным ростом ПРЦЖ, прижизненная диагностика и клиническая значимость роста метастаза за пределы капсулы лимфатического узла изучены недостаточно.

**Цель исследования** – выявить ультразвуковые критерии экстранодального роста в лимфогенных метастазах ПРЦЖ и оценить их клиническое значение.

### Материал и методы

Создана база данных, включающая сведения о 283 метастазах в лимфатических узлах шеи у 283 больных ПРЦЖ, из них мужчин 56 (19,78 %), женщин – 227 (80,22 %). Пациенты разделены на две возрастные группы – моложе 55 лет включительно ( $n=151$ , 53,36 %) и старше 55 лет ( $n=132$ , 46,64 %). Все ультразвуковые исследования шеи проведены до операции. Расширенная формулировка диагнозов такова: оперированные больные имели по гистологическим данным папиллярную аденокарциному без дополнительного уточнения (C73). Внутриорганные опухоли – pT1a, T1b, T2b, T3a стадий наблюдали у 137 (48,40 %) человек,

опухоли pT3b – у 146 (51,60 %). Метастазы в легкие и прочие отдаленные органы отсутствовали. До оперативного вмешательства иных методов лечения больным не выполняли. В настоящей работе деление на стадии и вероятный экстранодальный рост в метастазах не изучали. Тем не менее группа до 55 лет имела только I стадию ( $n=151$ ). В группе от 55 лет и старше ( $n=132$ ) у всех имелись метастазы в лимфатических узлах шеи, т.е. стадия II. Стадии III и IV отсутствовали.

Количество метастазов с ЭР – 137 и без экстранодального роста – 146. Наличие ЭР или его отсутствие верифицировано гистологическими данными. При наличии метастазов с ЭР учитывали: количество в клетчатке скрытых микрометастазов, степень местного распространения ПРЦЖ (внутриорганные и внеорганные), размеры метастазов, возраст. Клетчатку, удаленную во время оперативного лечения, анализировали совместно с морфологом.

Ультразвуковое исследование клетчаточных пространств шеи выполнялось на ультразвуковых приборах в режиме серой шкалы. Применяли датчики линейного типа с частотой 7,5 МГц. В связи с тем, что в метастазах имелся жидкостной компонент, васкуляризация в подобных метастазах отсутствовала, это привело к тому, что данный признак не учитывали.

Гистологическое исследование проводили по традиционной методике. База данных создана в Access-2007, трансформирована в SPSS. Для сравнения частот встречаемости показателей в разных группах использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты

#### *Экстранодальный рост и форма лимфатических узлов шеи, пораженных метастазами ПРЦЖ*

Анализ 283 метастазов позволил установить две разновидности формы – правильную и неправильную. Правильная форма выявлена в 143 метастазах (50,5 %), неправильная форма – в 140 (49,4 %) наблюдениях (рис. 1А). Неправильная форма проявлялась в виде локальной деформации (рис. 1Б), либо деформация принимала тотальный характер (рис. 1В), что свидетельствует о степени изменения лимфатического узла, пораженного опухолью. Нас интересовал второй вопрос, какова частота правильной и неправильной формы в метастазах с ЭР и без него. Среди 137 метастазов с ЭР правильная форма наблюдалась в 9 (6,6 %), неправильная – в 128 (93,4 %) метастазах. При этом  $\chi^2$  Пирсона равен 103,385, что свидетельствует о высокой достоверности признака (табл. 1). В метастазах без ЭР прослеживалась совершенно иная картина: правильная форма установлена в 134 (91,8 %), неправильная – в 12 (8,2 %) наблюдениях. Следует отметить, что наличие нескольких лож-



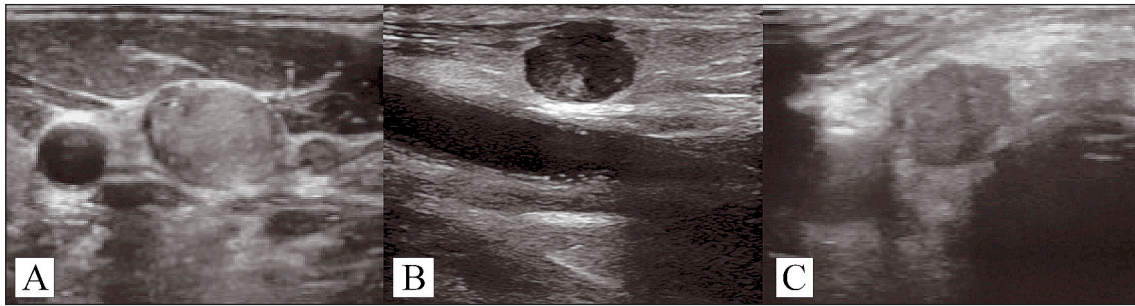


Рис. 1. Ультрасонограмма: А – метастаз ПРЩЖ в лимфатическом узле шеи. Форма правильная; В – метастаз ПРЩЖ, форма неправильная, изменена локально; С – метастаз ПРЩЖ, форма неправильная, изменена тотально. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Ultrasonogram: A – metastasis in the neck lymph node of papillary thyroid cancer. Regular shape; B – metastasis of papillary thyroid cancer, irregular shape, locally changed; C – metastasis of papillary thyroid cancer, irregular form, total change. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

**Метастазы ПРЩЖ с экстранодальным и без экстранодального роста и ультразвуковые признаки**  
**Papillary thyroid cancer metastases with and without extranodal extension (ENE) and ultrasound signs**

Ультразвуковой признак/Ultrasound sign		$\chi^2$ Пирсона/ $\chi^2$ Pearson	p
Форма/Shape			
Правильная/Regular 9 (6,6 %)	Неправильная/Irregular 128 (93,4 %)	103,385	<0,05
Контуры/Contours			
Четкие/Clear 48 (35,0 %)	Нечеткие/Unclear 89 (65,0 %)	12,270	<0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

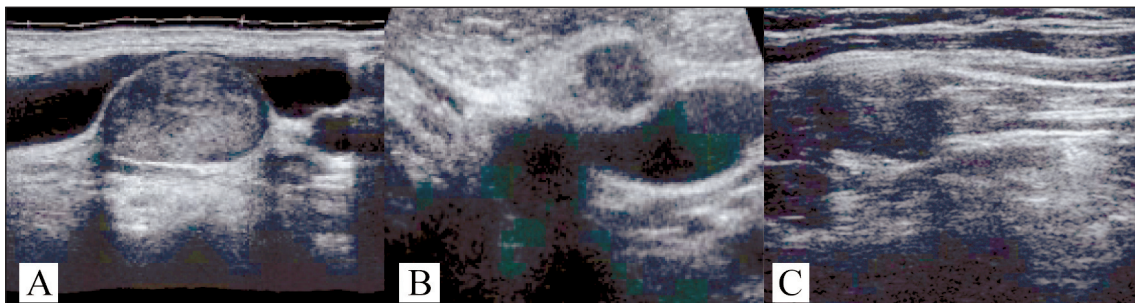


Рис. 2. Ультрасонограмма: метастазы папиллярного рака щитовидной железы без экстранодального роста (А – контуры четкие) и с экстранодальным ростом (В – контуры нечеткие локально, С – контуры нечеткие тотально). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Ultrasonogram. Papillary thyroid cancer metastases without extranodal extension (A – clear contours); the metastases with extranodal extension (B – local indistinct contours, C – total unclear contours). Note: created by the authors

ноотрицательных наблюдений в метастазах с ЭР и без него указывает на необходимость прицельного анализа формы метастаза.

**Экстранодальный рост и контуры лимфатических узлов**

Рассмотрен еще один ультразвуковой критерий метастазов – контуры узла. Выявлено две разновидности – четкие и нечеткие контуры (рис. 2). Четкие контуры наблюдали в 193 (68,2 %), нечеткие – в 90 (31,8 %) метастазах. Степень выраженности данного ультразвукового признака колебалась от локальной до тотальной нечеткости. В метастазах с ЭР контур оставался четким в 35 %, нечетким – в

65 %,  $\chi^2$  Пирсона равен 12,270, различия значимые (табл. 1). В метастазах без ЭР нечеткие контуры выявлены в 0,7 %, четкие – в 99,3 %. Критерий  $\chi^2$  Пирсона равен 142,020, что указывает на очень высокую достоверность указанного признака.

Прицельное гистологическое изучение участка лимфатического узла из области неправильной формы и/или нечеткости контуров показало, что капсула лимфатического узла на этом участке локально разрушена и метастатическая опухоль распространилась за ее пределы. В связи с этим неправильную форму и/или нечеткость контура метастаза следует рассматривать как критерии ЭР.

Таблица 2/Table 2

**Экстранодальный рост в метастазе и клинические факторы****Extranodal extension in metastases and clinical factors**

Клинический показатель/Clinical indicator		$\chi^2$ Пирсона/ $\chi^2$ Pearson	p
Микрометастазы/Micrometastases			
Имеются/Available 91 (66,4 %)	Отсутствуют/None 46 (33,6 %)	14,781	<0,05
Категория Т/T Category			
Внутриорганные/Intraorgan 40 (29,2 %)	Внеорганные/Extraorgan 97 (70,8 %)	23,715	<0,05
Размеры метастазов/Metastases size			
До 1 см/Below 1cm 45 (32,8 %)	Более 1 см/Above 1 cm 92 (67,2 %)	16,124	<0,05
Возрастные группы/Age groups			
Моложе 55 лет/Under 55 years 64 (46,7 %)	55 лет и старше/55 years and older 73 (53,3 %)	0,591	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Независимо от того, был ли метастаз с ЭР или без него, развитие опухоли в метастазе носило неравномерный характер. По данным гистологического исследования наблюдали три разновидности роста метастаза: начальный, субтотальный и тотальное замещение. В метастазах с ЭР начальный рост отмечен в 4,5 % случаев, в 79,5 % лимфатический узел замещался субтотально, в 16 % наблюдали тотальное замещение. В метастазах без ЭР в 39,5 % имел место начальный рост метастаза, в 55,9 % наблюдали субтотальное замещение лимфатического узла метастазом, в 4,6 % – тотальное замещение лимфатического узла опухолью. Количество очагов опухолевого роста в метастазе было различным: один очаг роста опухоли наблюдали в 84 % случаев, в 16 % – очагов роста было два и более.

Таким образом, давая ультразвуковую характеристику лимфатического узла, пораженного метастазом, помимо прочих ультразвуковых признаков следует оценивать форму и контуры и понимать: неправильная форма и/или нечеткость контуров являются следствием разрушения капсулы лимфатического узла, т. е. мы наблюдаем ЭР.

**ЭР как фактор прогноза. Экстранодальный рост и микрометастазы в клетчатке шеи**

В результате профилактической лимфодиссекции, выполненной 283 больным, удалено 1 938 лимфатических узлов, не получавших ультразвукового отображения. Количество узлов оценивали совместно с морфологом. Размер лимфатических узлов колебался от 1 до 4 мм. При одной операции удаляли от 1 до 23 узлов. По гистологическим данным число лимфатических узлов с микрометастазами составило 647 (33,38 %).

Микрометастазы в удаленных лимфатических узлах обнаружены в группе больных, как имеющих метастазы с ЭР, так и без него – 63,2 и 36,8 % соот-

ветственно. В табл. 2 представлены данные о количестве микрометастазов среди больных, имеющих метастазы с ЭР. Оказалось, что микрометастазы наблюдали в 66,4 %, они отсутствовали в 33,6 %. Критерий  $\chi^2$  Пирсона между этими группами составил 14,781, различия значимы.

Таким образом, наличие видимых метастазов с ЭР не исключает того, что в клетчатке шеи могут находиться скрытые микрометастазы, не определяемые ультразвуковым методом. Среди больных, имеющих метастазы с ЭР, количество микрометастазов достоверно больше. Вероятнее всего, выявив в дооперационный период метастазы с ЭР, следует выполнять более расширенную лимфодиссекцию, а ЭР следует рассматривать как предиктор потенциального регионарного рецидива.

**Экстранодальный рост и категории Т – внутриорганные и внеорганные формы ПРЦЖ**

Следующий вопрос, рассмотренный нами, был поставлен таким образом: если обнаружены лимфатические узлы с ЭР, то какое количество больных имело первичную опухоль с внутриорганным распространением и сколько больных имели опухоли с внеорганным ростом? Установлено, что при наличии метастазов с экстранодальным ростом внутриорганные опухоли наблюдали в 29,2 %, внеорганные – в 70,8 %, критерий  $\chi^2$  Пирсона составил 23,715, различия значимые (табл. 2). Итак, ответ на поставленный вопрос следующий: если метастаз ПРЦЖ имеет экстранодальный рост, то количество больных с экстратиреоидным ростом достоверно больше.

**Экстранодальный рост и размеры метастазов в лимфатических узлах шеи**

Размеры метастазов с экстранодальным ростом разделены на две группы – до 1 см включительно и более 1 см. Небольшие метастазы с экстрано-

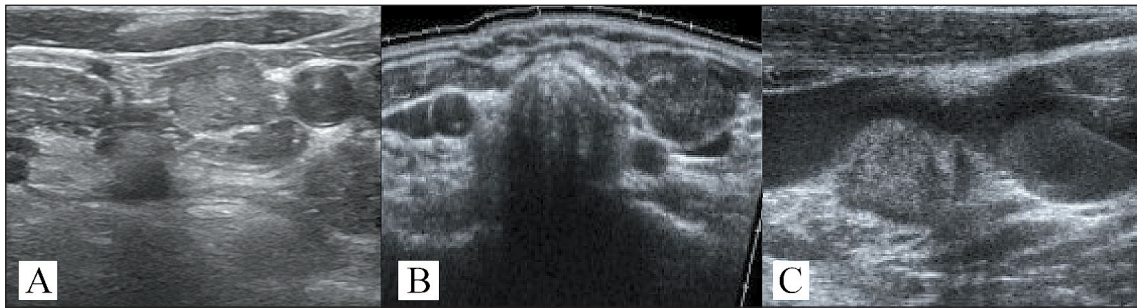


Рис. 3. Ультрасонограмма: метастазы папиллярного рака щитовидной железы с экстранодальным ростом и инфильтрацией клетчатки (А), мышц (В) и вены (С). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Ultrasonogram. Metastases of papillary thyroid cancer with extranodal extension, Fiber infiltration (A), muscles (B), veins (C).  
Note: created by the authors

дальним ростом установлены в 32,8 % и при более крупных метастазах – в 67,2 %; различия по критерию  $\chi^2$  Пирсона значимые.

#### **Экстранодальный рост и возрастные группы**

По возрасту больные разделены на две группы – моложе 55 лет и старше 55 лет. Метастазы с ЭР наблюдали в обеих возрастных группах. Группу больных моложе 55 лет составили 46,7 %, группу 55 лет и старше – 53,3 % пациентов. Сравнение двух групп по критерию  $\chi^2$  Пирсона показало, что различия отсутствуют, т. е. ЭР в метастазе не зависит от возраста.

#### **Обсуждение**

##### **Ультразвуковые признаки ЭР**

В отечественных работах отмечалось, что изменение формы лимфатического узла, пораженного метастазом, может указывать на локальное разрушение его капсулы. Ранее нами была издана монография [2], в которой изучались ультразвуковые признаки, характерные для метастазов ПРЩЖ в лимфоузлы шеи. К ним отнесены: появление в клетчатке шеи дополнительного объемного образования, не характерного для конкретной анатомической области; размеры; соотношение глубины к ширине; отсутствие дифференциации коркового и мозгового слоев; природа образования; экзогенность; форма; контуры; васкуляризация; количество; повторение метастазом структуры первичной опухоли; микрокальцинаты; макрокальцинаты; локальная компрессия мышц и магистральных сосудов (вен и артерий), инвазия последних. Причины изменения формы и контуров в метастазе в данной работе не рассматривали. Ряд авторов считает [3], что в метастазах с ЭР встречаются микрокальцинаты, кистозный компонент и большой размер, однако эти признаки являются косвенными и не касаются сути вопроса. В настоящей работе установлено и гистологически подтверждено, что в метастазах с ЭР изменение формы и контуров является результатом разрушения капсулы лимфатического узла, пораженного метастазом ПРЩЖ, и распространением опухоли в клетчатку шеи,

мышцы и сосуды. Признаки можно выявлять на дооперационном этапе с помощью ультразвукового метода.

#### **ЭР и факторы прогноза**

На важность оценки ЭР при некоторых опухолях головы и шеи (рак губы и полости рта) указывает тот факт, что в 8-м издании классификации TNM в метастазе учитывается распространение за пределы лимфатического узла [5]. Установлено, что прогноз пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи ухудшается при наличии метастазов с ЭР [15]. По данным литературы, ЭР рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза не только при ПРЩЖ, но и при опухолях иных локализаций (рак желудка, меланома кожи, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак молочной железы, колоректальный рак и др.) [9–13]. Например, показано, что у больных раком желудка при наличии метастазов с ЭР риск смерти существенно выше [9]. Наша работа касается только ПРЩЖ, и нам удалось установить, что количество микрометастазов в клетчатке шеи среди больных, имеющих метастазы с ЭР, многократно больше. Вероятно, объем оперативных вмешательств при метастазах с ЭР должен быть более расширенным.

По данным литературы, при ПРЩЖ с внеорганным ростом частота регионарных метастазов составила 62,2 %, без внеорганного роста – 35,8 % ( $p=0,000$ ,  $\chi^2=21,342$ ), т.е. экстракapsулярное распространение первичной опухоли значительно увеличивает количество метастазов в лимфоузлы шеи. Мы поставили вопрос иначе: имея группу больных с ЭР и без такового, проанализировали частоту опухолей с внеорганным ростом и без него. Оказалось, что при метастазах с ЭР количество больных с экстракapsулярным ростом практически в 2 раза больше, чем при метастазах без ЭР [6]. Считалось, что ЭР обусловлен размерами метастаза. Однако уже в работе E.H. Alpert et al. указывается, что среди метастазов размерами  $\leq 10$  мм ЭР наблюдали в 47 % [7]. Наши результаты показали, что метастазы с ЭР в 32,8 % имели размеры до 1 см, т.е. ЭР может наблюдаться в метастазах любого размера. T.H. Zhou et al. установлено, при ПРЩЖ метастазы



с ЭР чаще выявляются в возрасте  $\geq 55$  лет [4]. Наши данные не подтверждают эту точку зрения.

Качество жизни больных ПРЩЖ во многом определяется количеством выполняемых операций. Долгое время занимаясь диагностикой рака ЩЖ и его метастазов в лимфатические узлы шеи, мы неоднократно наблюдали больных, которым выполнялось от 2 до 12 операций на шее в связи с регионарными рецидивами. Причин для повторных операций множество, и одной из них может являться неадекватная диагностика ЭР и, как следствие, недостаточный объем вмешательства. Известно, что при плоскоклеточном раке ЭР трансформирует метастаз в нерезектабельные формы [16], и шейная лимфаденэктомия превращается в «операцию спасения».

Таким образом, выполняя ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, следует уделять повышенное внимание оценке экстра-нодального роста, который в определенной мере

следует рассматривать как предиктор неблагоприятного прогноза.

### Закключение

Для метастазов с ЭР в лимфатических узлах шеи при ПРЩЖ характерны локальное или тотальное изменение формы и понижение четкости контуров метастаза. Каждый признак наблюдается самостоятельно, либо они сочетаются. Экстранодальный рост в метастазе ПРЩЖ возникает независимо от размеров метастаза. При наличии метастазов с ЭР, диагностируемых ультразвуковым методом, количество микрометастазов, не определяемых данным исследованием, в 2 раза больше по сравнению с больными, у которых метастазы не имеют ЭР. При метастазах с ЭР количество больных с категорией Т3b в 2,4 раза больше по сравнению с больными, имеющими опухоли Т1a, Т1b, Т2 и Т3a стадии. Экстранодальный рост в метастазах не зависит от возраста.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mu J.L., Li F.X., Wei X., Xin X.J., Zhang S. [Clinicopathological and ultrasound characteristics of extranodal extension in metastatic papillary thyroid carcinoma patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018; 40(4): 264–7. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.04.005.
2. Паршин В.С., Иванов С.А. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I–VII уровней. Под ред. А.Д. Каприна. М., 2020. 273 с. [Parshin V.S., Ivanov S.A. Ultrasound detection of papillary thyroid cancer and level I–VII cervical lymph node metastases. Edited by A.D. Kaprin. Moscow, 2020. 273 p. (in Russian)].
3. Mu J., Liang X., Li F., Liu J., Zhang S., Tian J. Ultrasound features of extranodal extension in the metastatic cervical lymph nodes of papillary thyroid cancer: a case-control study. *Cancer Biol Med*. 2018; 15(2): 171–7. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0092.
4. Zhou T.H., Lin B., Wu F., Lu K.N., Mao L.L., Zhao L.Q., Jiang K.C., Zhang Y., Zheng W.J., Luo D.C. Extranodal Extension Is an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.759049.
5. Брайерли Дж.Д., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM классификация злокачественных опухолей. М., 2018. [Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind K. TNM classification of malignant tumors. Moscow, 2018. (in Russian)].
6. Солодкин В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Влияние экстракраниальной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2019; 13(4): 183–91. [Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan H.G. The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2019; 13(4): 183–91. (in Russian)]. doi: 10.14341/serg12236.
7. Alpert E.H., Wenig B.M., Dewey E.H., Su H.K., Dos Reis L., Urken M.L. Size distribution of metastatic lymph nodes with extranodal extension in patients with papillary thyroid cancer: a pilot study. *Thyroid*. 2015; 25(2): 238–41. doi: 10.1089/thy.2014.0392.
8. Du E., Wenig B.M., Su H.K., Rowe M.E., Haser G.C., Asa S.L., Baloch Z., Faquin W.C., Fellegara G., Giordano T., Ghossein R., LiVolsi V.A., Lloyd R., Mete O., Ozbek U., Rosai J., Suster S., Thompson L.D., Turk A.T., Urken M.L. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Extranodal Extension in Nodal Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(6): 816–9. doi: 10.1089/thy.2015.0551.
9. Veronese N., Fassan M., Wood L.D., Stubbs B., Solmi M., Capelli P., Pea A., Nottegar A., Sergi G., Manzato E., Carraro S., Maruzzo M., Cataldo I., Bagante F., Barbareschi M., Cheng L., Bencivenga M., de Manzoni G., Luchini C. Extranodal Extension of Nodal Metastases Is a Poor Prognostic Indicator in Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20(10): 1692–8. doi: 10.1007/s11605-016-3199-7.

10. Veronese N., Nottegar A., Pea A., Solmi M., Stubbs B., Capelli P., Sergi G., Manzato E., Fassan M., Wood L.D., Scarpa A., Luchini C. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 42–8. doi: 10.1093/annonc/mdv494.
11. Luchini C., Veronese N., Nottegar A., Cheng M., Kaneko T., Pilati C., Tabbò F., Stubbs B., Pea A., Bagante F., Demurtas J., Fassan M., Infante M., Cheng L., Scarpa A. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Virchows Arch*. 2018; 472(6): 939–47. doi: 10.1007/s00428-018-2309-1.
12. Osarogiagbon R.U., Van Schil P., Giroux D.J., Lim E., Putora P.M., Lievens Y., Cardillo G., Kim H.K., Rocco G., Bille A., Prosch H., Vazquez F.S., Nishimura K.K., Detterbeck F., Rami-Porta R., Rusch V.W., Asamura H., Huang J.; Members of the N-Descriptors Subcommittee. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Overview of Challenges and Opportunities in Revising the Nodal Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2023; 18(4): 410–8. doi: 10.1016/j.jtho.2022.12.009.
13. Luchini C., Wood L.D., Cheng L., Nottegar A., Stubbs B., Solmi M., Capelli P., Pea A., Sergi G., Manzato E., Fassan M., Bagante F., Bollschweiler E., Giacomuzzi S., Kaneko T., de Manzoni G., Barbareschi M., Scarpa A., Veronese N. Extranodal extension of lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in oesophageal cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2016; 69(11): 956–61. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203830.
14. Maurichi A., Barretta F., Patuzzo R., Miceli R., Gallino G., Mattavelli I., Barbieri C., Leva A., Angi M., Lanza F.B., Spadola G., Cossa M., Nesa F., Cortinovis U., Sala L., Di Guardo L., Cimminiello C., Del Vecchio M., Valeri B., Santinami M. Survival in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma With Extranodal Extension. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(10): 1165–73. doi: 10.6004/jncn.2020.7693.
15. Dankbaar J.W., Pameijer F.A. Radiological assessment of extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Metastasis Treat*. 2021; 7. doi: 10.20517/2394-4722.2021.112.
16. Сикорский Д.В., Подвязников С.О., Железин О.В., Копейкина М.И., Чернявский А.А., Володин А.Н. «Операция спасения» при экстракапсулярном распространении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи. Опухоли головы и шеи. 2016; 6(2): 12–6. [Sikorskiy D.V., Podvyaznikov S.O., Zhelezin O.V., Kopeykina M.I., Chernyavskiy A.A., Volodin A.N. Recovery surgery for extracapsular extension of squamous cell cancer metastasizing to the lymph nodes in the neck. *Head Neck Tumors*. 2016; 6(2): 12–6. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-12-16.

Поступила/Received 05.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 13.11.2023

Принята к публикации/Accepted 27.11.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Паршин Владимир Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: parshin@mrre.obninsk.ru. SPIN-код: 3352-9051. Researcher ID (WOS): AAB-2706-2020. Author ID (Scopus): 57215676827. ORCID: 0000-0003-2773-4197.

**Гарбузов Петр Иванович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1850-2958. Researcher ID (WOS): T-1084-2017. Author ID (Scopus): 56879002700. ORCID: 0000-0002-2041-8717.

**Полькин Вячеслав Викторович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5604-2012. Researcher ID (WOS): V-6315-2018. Author ID (Scopus): 56527020800. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

**Куприянова Екатерина Ивановна**, врач патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3557-2386. Researcher ID (WOS): E-2368-2018. Author ID (Scopus): 57206857364. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

**Исаев Павел Анатольевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2181-4935. Researcher ID (WOS): JCE-6749-2023. Author ID (Scopus): 6603833718. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

**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»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Паршин Владимир Сергеевич**: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, создание базы данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, ультразвуковое исследование пациентов.

**Гарбузов Петр Иванович**: сбор материала, курирование больных.

**Полькин Вячеслав Викторович**: сбор материала, проведение операций.

**Куприянова Екатерина Ивановна**: проведение гистологических исследований.

**Исаев Павел Анатольевич**: сбор материала, проведение операций.

**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**

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) 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 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10), протокол № 836 от 18.10.2023 г.

**Информированное согласие**

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir S. Parshin**, MD, Professor, Chief Researcher of the Department of Ultrasound Diagnostics and Minimally Invasive Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-2706-2020. Author ID (Scopus): 57215676827. ORCID: 0000-0003-2773-4197.

**Petr I. Garbuzov**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-1084-2017. Author ID (Scopus): 56879002700. ORCID: 0000-0002-2041-8717.

**Vyacheslav V. Polkin**, MD, PhD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Closed Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-6315-2018. Author ID (Scopus): 56527020800. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

**Ekaterina I. Kupriyanova**, MD, Pathological and Anatomical Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2368-2018. Author ID (Scopus): 57206857364. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

**Pavel A. Isaev**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiosurgical Treatment with Closed Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): JCE-6749-2023. Author ID (Scopus): 6603833718. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

**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; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Vladimir S. Parshin**: review of publications on the topic of the article, development of the study design, creation of a database, analysis of the data obtained, writing the text of the article, ultrasound examination of patients.

**Petr I. Garbuzov**: collecting material, supervising patients.

**Vyacheslav V. Polkin**: collecting material, conducting operations.

**Ekaterina I. Kupriyanova**: conducting histological studies.

**Pavel A. Isaev**: collecting material, conducting operations.

**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**

*Prof. Kaprin A.D. 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 A. 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, Russia), protocol No. 836 dated October 18, 2023.*

**Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстомятов С.Е., Бубликов А.Е., Панова А.В., Попова В.О. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с использованием машинного обучения. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 25–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34

For citation: Suvorov V.A., Panin S.I., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Postolov M.P., Tolstopyatov S.E., Bublikov A.E., Panova A.V., Popova V.O. Prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy using machine learning. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 25–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

В.А. Суворов, С.И. Панин, Н.В. Коваленко, В.В. Жаворонкова,  
М.П. Постолов, С.Е. Толстомятов, А.Е. Бубликов, А.В. Панова, В.О. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1

### Аннотация

**Цель исследования** – провести анализ результатов панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и выявить предикторы риска возникновения панкреатической фистулы (ПФ), используя возможности технологии машинного обучения (МО). **Материал и методы.** Проведено нерандомизированное исследование результатов лечения 128 пациентов, оперированных в объеме ПДР по поводу злокачественных опухолей периаппендулярной зоны на клинической базе ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава РФ – ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» в 2018–2023 гг. Прогнозирование развития ПФ проводили с применением МО на основе многослойного перцептрона и бинарной логистической регрессии (БЛР) в SPSS Statistics v.26. Для оценки точности моделей применяли Receiver Operator Characteristics (ROC) анализ. Сравнение ROC-кривых выполняли тестом ДеЛонг. **Результаты.** Клинически значимая ПФ возникла у 19 (14,8 %) пациентов (grade B по ISGPF 2016 – у 16 (12,5 %), grade C – у 3 (2,3 %)). При прогнозировании данные 90 (70,3 %) пациентов были использованы для обучения нейросети, а 38 (29,7 %) – для тестирования прогностической модели. При многофакторном анализе предикторами ПФ явились уровень коморбидности выше 7 баллов по скорректированной по возрасту шкале Charlson, диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм и мягкая консистенция поджелудочной железы. Диагностическая точность модели МО, оцениваемая с помощью площади под ROC-кривой, составила  $0,939 \pm 0,027$  (95 % ДИ: 0,859–0,998, чувствительность – 84,2 %, специфичность – 96,3 %). Прогностическая модель с теми же предикторами, разработанная с помощью БЛР, демонстрировала более низкую точность –  $0,918 \pm 0,039$  (95 % ДИ: 0,842–0,994, чувствительность – 78,9 %, специфичность – 94,5 %) ( $p=0,02$ ). **Выводы.** Использование технологий машинного обучения позволяет повысить вероятность верного прогноза возникновения панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, панкреатическая фистула, машинное обучение.

## PREDICTION OF PANCREATIC FISTULA AFTER PANCREATODUODENECTOMY USING MACHINE LEARNING

V.A. Suvorov, S.I. Panin, N.V. Kovalenko, V.V. Zhavoronkova, M.P. Postolov,  
S.E. Tolstopyatov, A.E. Bublikov, A.V. Panova, V.O. Popova

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
1, Pavshikh Bortsov St., Volgograd, 400131, Russia



## Abstract

**Objective:** to analyze the results of pancreatoduodenectomy (PD) and identify predictive risk factors for postoperative pancreatic fistula (PF) using machine learning (ML) technology. **Material and Methods.** A non-randomized study of treatment outcomes in 128 patients, who underwent PD for periampullary carcinoma between 2018 and 2023, was conducted. To predict PF, the ML models based on the multilayer perceptron and binary logistic regression (BLR) in SPSS Statistics v.26, were used. The Receiver Operator Characteristics (ROC) analysis was used to assess the accuracy of the models. To compare ROC curves, the DeLong test was used. **Results.** Clinically significant PF occurred in 19 (14.8 %) patients (grade B according to ISGPS 2016 – in 16 (12.5 %), grade C – in 3 (2.3 %)). The data of 90 (70.3 %) patients were used to train the neural network, and 38 (29.7 %) were used to test the predictive model. In multivariate analysis, the predictors of PF were a comorbidity level above 7 points on the age-adjusted Charlson scale, a diameter of the main pancreatic duct less than 3 mm, and a soft pancreatic consistency. The diagnostic accuracy of the ML model estimated using the area under the ROC curve was  $0.939 \pm 0.027$  (95 % CI: 0.859–0.998, sensitivity: 84.2 %, specificity: 96.3 %). The predictive model, which was developed using BLR, demonstrated lower accuracy:  $0.918 \pm 0.039$  (95 % CI: 0.842–0.994, sensitivity: 78.9 %, specificity: 94.5 %) ( $p=0.02$ ). **Conclusion.** The use of machine learning technologies makes it possible to increase the probability of a correct prediction of the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.

**Key words:** pancreatoduodenectomy, pancreatic fistula, machine learning.

## Введение

Панкреатическая фистула (ПФ) является грозным осложнением панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и может развиться даже в условиях «центров большого объема» после технически идеально выполненной операции [1]. Частота ПФ после ПДР достигает в среднем 22,3 % [2]. ПФ удлиняет госпитализацию, увеличивает стоимость лечения и вероятность летального исхода, отменяет или отдалает начало адъювантной химиотерапии, ухудшая прогноз [3]. Факторы, способствующие развитию ПФ, являются предметом изучения большинства хирургов-панкреатологов и до сих пор остаются дискуссионными [4].

Машинное обучение (МО) – вид искусственного интеллекта (ИИ), который дополняет и улучшает себя, используя статистические подходы [5]. Применение МО в анализе данных на дооперационном этапе позволяет стратифицировать пациентов на группы риска [6]. С 1997 по 2021 г. опубликовано 587 работ по использованию ИИ в прогнозировании результатов лечения рака поджелудочной железы [7]. При этом остается неясным, может ли ИИ существенно увеличить точность прогнозирования развития ПФ после ПДР.

**Цель исследования** – провести анализ результатов панкреатодуоденальной резекции и выявить предикторы риска возникновения панкреатической фистулы, используя возможности технологий машинного обучения.

## Материал и методы

На клинической базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России – ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» – за 5 лет (с 1.09.2018 по 1.09.2023) проведено 128 ПДР (табл. 1). Возраст пациентов варьировал от 38 до 77 лет (медиана=63 года, Q1-Q3=58–68 лет). Среди

оперированных больных было 70 (54,7%) мужчин и 58 (45,3 %) женщин. Диагностику и лечение злокачественных опухолей периапулярной зоны проводили на основании клинических рекомендаций МЗ РФ: «Рак поджелудочной железы» (2021), «Нейроэндокринные опухоли» (2020), «Рак желчевыводящей системы» (2020).

Критерии включения больных: злокачественное новообразование головки поджелудочной железы, Фатерова сосочка, 12-перстной кишки, дистального отдела холедоха; функциональная операбельность пациента; возможность достижения R0-резекции. Критерии исключения: диссеминированный процесс; местно-нерезектабельная опухоль; доброкачественное новообразование периапулярной зоны.

Во всех случаях производили панкреатодуоденальную резекцию (операцию Whipple) лапаротомным доступом без сохранения привратника. Консистенцию поджелудочной железы определял оперирующий хирург субъективно в ходе интраоперационной оценки на основе визуальных и пальпаторных характеристик. Регистрировали железу как «мягкую» при обнаружении нежной, легко повреждаемой панкреатической ткани, чаще всего желто-розового цвета. Во всех остальных случаях регистрировали в операционном журнале поджелудочную железу как «плотную».

Лимфодиссекцию выполняли в стандартном объеме, в соответствии с клиническими рекомендациями. Реконструктивный этап состоял в формировании анастомозов на 2 отдельных кишечных петлях по Ру. Панкреатикодигестивное соустье по типу «конеч в бок» формировали прецизионно нитями PDS 3/0–4/0 отдельными узловыми швами с сопоставлением слизистой кишки и протока (техника «duct-to-mucosa»). В зависимости от предпочтений хирурга при формировании панкреатикоэнтероанастомоза и диаметре вирсунгова

Таблица 1/Table 1

**Основные характеристики пациентов**  
**Main characteristics of patients**

Характеристики/Characteristics	Значение/Meaning
Пол/Gender	
Мужской/Male	70 (54,7 %)
Женский/Female	58 (45,3 %)
Возраст, лет/Age, years	
Среднее $\pm$ SD/Mean $\pm$ SD	61,98 $\pm$ 8,13
Медиана [межквартильный размах]/Median [interquartile range]	63 [58–68]
Локализация опухоли/Localization of the tumor	
Головка поджелудочной железы/Head of the pancreas	74 (57,8 %)
Ампула Фатерова сосочка/The ampulla of Vater	39 (30,5 %)
12-перстная кишка/Duodenum	12 (9,4 %)
Дистальный отдел холедоха/Distal choledochus	3 (2,3 %)
Стадия (TNM8)/Stage (TNM8)	
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	
IA	6 (4,7 %)
IB	14 (10,9 %)
IIA	21 (16,4 %)
IIB	28 (21,9 %)
III	5 (3,9 %)
Рак Фатерова сосочка/Cancer of the ampulla of Vater	
I	9 (7 %)
IIA	12 (9,4 %)
IIB	15 (11,7 %)
IIIA	3 (2,3 %)
Рак 12-перстной кишки/Cancer of the duodenum	
I	3 (2,3 %)
IIA	5 (3,9 %)
IIB	4 (3,1 %)
Рак дистального отдела холедоха/Cancer of the distal choledochus	
I	2 (1,6 %)
IIA	1 (0,8 %)
Гистологический тип/Histological type	
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	
Протоковая аденокарцинома/Ductal adenocarcinoma	68 (53,1 %)
Солидно-псевдопапиллярная опухоль/Solid-pseudopapillary tumor	4 (3,1 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	2 (1,6 %)
Рак Фатерова сосочка/Cancer of the ampulla of Vater	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	39 (30,5 %)
Рак 12-перстной кишки/Cancer of the duodenum	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	10 (8 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	2 (1,6 %)
Рак дистального отдела холедоха/Cancer of the distal choledochus	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	2 (1,6 %)
Перстневидноклеточный рак/Signet-ring cell cancer	1 (0,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

протока менее 3 мм применяли увеличительную оптику с микрохирургическим инструментарием. Гепатикоэнтероанастомоз по типу «конец в бок» формировали с применением однорядного непрерывного шва монофиламентной нитью 2/0–3/0 на одной петле кишки с панкреатикоэнтероанастомозом. Гастроэнтероанастомоз по типу «бок в бок» располагали на петле кишки, отключенной по Ру.

В послеоперационном периоде в ведении пациентов применяли элементы протокола fast track: раннее энтеральное питание, продленная эпиду-

ральная аналгезия, ранняя активизация больных. Вмешательства выполнены на базе онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 ГБУЗ «ВОКОД». Все больные оперированы по единообразной методике и с соблюдением общих правил периоперационного ведения пациентов. Панкреатодуоденальные резекции проведены: по поводу ЗНО головки поджелудочной железы – 74 (57,8 %) случая, Фатерова сосочка – 39 (30,5 %), 12-перстной кишки – 12 (9,4 %), дистального отдела холедоха – 3 (2,3 %) больных.

При регистрации осложнений после ПДР использовали градацию Clavien–Dindo [8]. Для оценки степени выраженности панкреатической фистулы применяли критерии International Study Group of Pancreatic Fistula [9]. Послеоперационную летальность регистрировали как смерть больного в течение 30 суток от ПДР.

Базу данных пациентов вели с помощью программы Microsoft Excel 2019. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета SPSS версии 26 (SPSS Inc, Chicago, IL). Для оценки нормальности распределения непрерывных признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных указывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей [Q1–Q3]. Для оценки качественных данных использовали абсолютные значения и процентные доли. Различия в группах определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для прогнозирования использовали бинарную логистическую регрессию (БЛР) и машинное обучение. Для идентификации предикторов риска развития ПФ проводили однофакторную логистическую регрессию по каждому из возможных параметров с оценкой отношений шансов (Crude Odds Ratio – COR) и 95 %-доверительных интервалов (95 %ДИ). Статистически значимые предикторы ( $p < 0,05$ ) включали в многофакторную модель, учитывающую взаимовлияние конфаундеров с оценкой скорректированных отношений шансов (Adjusted Odds Ratio – AOR) и 95 % ДИ. Определяли оптимальные граничные значения непрерывных данных с помощью ROC-анализа и формировали бинарные переменные. Для отбора предикторов в рамках многофакторной модели использовали обратный метод Вальда. Машинное обучение (МО) проводили с применением многослойного перцептрона. Для сравнительного анализа диагностической точности предиктивных моделей использовали тест ДеЛонг.

### Результаты

Послеоперационные осложнения отмечены у 63 (49,2 %) пациентов (табл. 2). Среди осложнений преобладали панкреатическая фистула (по классификации ISGPF, grade B – у 16 (12,5 %), grade C – у 3 (2,3 %) больных), желчная фистула – у 16 (12,5 %) и гастростаз – у 12 (9,4 %) больных. Послеоперационная летальность составила 3,9 % (5 из 128 пациентов). При этом 2 (1,56 %) больных умерли от перитонита и полиорганной недостаточности на фоне несостоятельности панкреатикоэнтероанастомоза и гепатикоэнтероанастомоза, 2 (1,56 %) – от аррозивного кровотечения на фоне

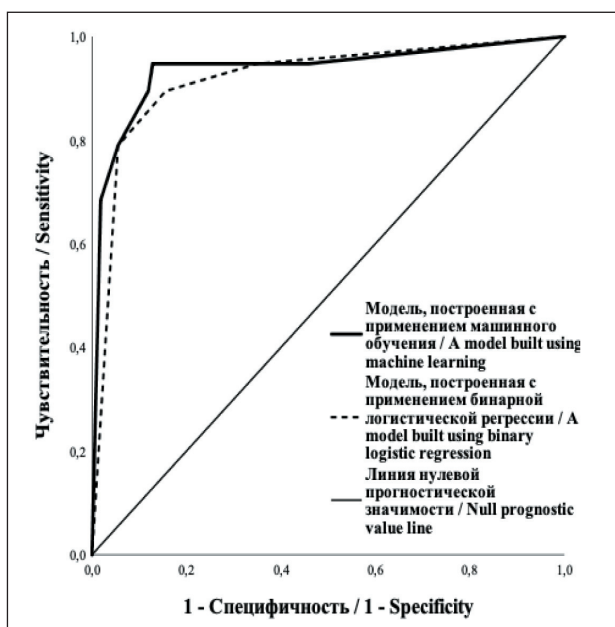


Рис. 1. Сравнительный анализ ROC-кривых вероятности развития панкреатической фистулы. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 1. Comparative analysis of the ROC-curves for predictability of pancreatic fistula. Note: created by the authors

панкреатической фистулы и 1 (0,78 %) пациентка – от тромбоза синтетического протеза воротной вены после ПДР с венозной реконструкцией.

При дальнейшем изучении результатов лечения периампулярных злокачественных опухолей установлено 7 параметров, присутствие которых влияет на шансы развития панкреатической фистулы в послеоперационном периоде (табл. 3). Указанные факторы проанализированы с помощью метода бинарной логистической регрессии и машинного обучения. При этом установлено, что модель, построенная с помощью БЛР, объясняет 58,6 % дисперсии изучаемого признака (развития ПФ), а модель, разработанная с применением машинного обучения, – 71,4 % дисперсии. Три предиктора статистически значимо увеличивают вероятность развития ПФ: диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм, мягкая консистенция поджелудочной железы и скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson более 7 баллов. Остальные 4 фактора значимы лишь в однофакторных моделях.

Диагностическая точность предиктивных моделей представлена в виде ROC-кривых на рис. 1. При этом большую площадь под ROC-кривой покрывала модель, построенная с помощью технологии машинного обучения. При сравнительном анализе установлена большая чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность данной модели, чем при применении бинарной логистической регрессии (табл. 4).

Архитектура разработанной нейросети представлена на рис. 2. При нейросетевом анализе

Таблица 2/Table 2

### Результаты панкреатодуоденальных резекций Pancreatoduodenectomy outcomes

Параметр/Parameter	Значение/Meaning
Интраоперационная кровопотеря, мл [Me, Q1-Q3]/Intraoperative blood loss, ml [Me, Q1-Q3]	300 [100–700]
Продолжительность операции, минуты [Me, Q1-Q3]/Surgery time, minutes [Me, Q1-Q3]	210 [180–300]
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications	63 (49,2 %)
Осложнения Clavien–Dindo I–II степени/Grade I–II complications according to the Clavien–Dindo system	25 (19,5 %)
Гастростаз/Delayed gastric emptying	12 (9,4 %)
Воспаление послеоперационной раны/Inflammation of the postoperative wound	7 (5,5 %)
Пневмония/Pneumonia	4 (3,1 %)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей/Deep vein thrombosis of the lower extremities	2 (1,56 %)
Осложнения Clavien–Dindo III–V степени*/ Grade III–V complications according to the Clavien–Dindo system*	38 (29,7 %)
Панкреатическая фистула (всего)/Pancreatic fistula (total)	19 (14,8 %)
Панкреатическая фистула класса B/Pancreatic fistula grade B	16 (12,5 %)
Панкреатическая фистула класса C/Pancreatic fistula grade C	3 (2,3 %)
Желчная фистула/Bile fistula	16 (12,5 %)
Аррозивное кровотечение/Arrosive bleeding	8 (6,25 %)
Эвентрация раны/Wound eventration	4 (3,1 %)
Внутрибрюшной абсцесс/Intra-abdominal abscess	1 (0,78 %)
Тромбоз синтетического протеза воротной вены/Thrombosis of a synthetic portal vein prosthesis	1 (0,78 %)
Тромбоз артерий нижних конечностей/Thrombosis of the arteries of the lower extremities	1 (0,78 %)
Тромбоэмболия легочной артерии/Pulmonary embolism	1 (0,78 %)
Острый инфаркт миокарда/Acute myocardial infarction	1 (0,78 %)
Летальность/Mortality	5 (3,9 %)
Причины летальности/Causes of mortality	
Аррозивное кровотечение/Arrosive bleeding	2 (1,56 %)
Перитонит на фоне несостоятельности анастомозов/Peritonitis due to anastomosis failure	2 (0,78 %)
Тромбоз синтетического протеза воротной вены/Thrombosis of a synthetic portal vein prosthesis	1 (0,78 %)

Примечание: \* – число осложнений превышает число пациентов, поскольку некоторые больные имели 2 и более осложнений в послеоперационном периоде; таблица составлена авторами.

Note: \* – the number of complications exceeds the number of patients, since some patients had 2 or more complications in the postoperative period; created by the authors.

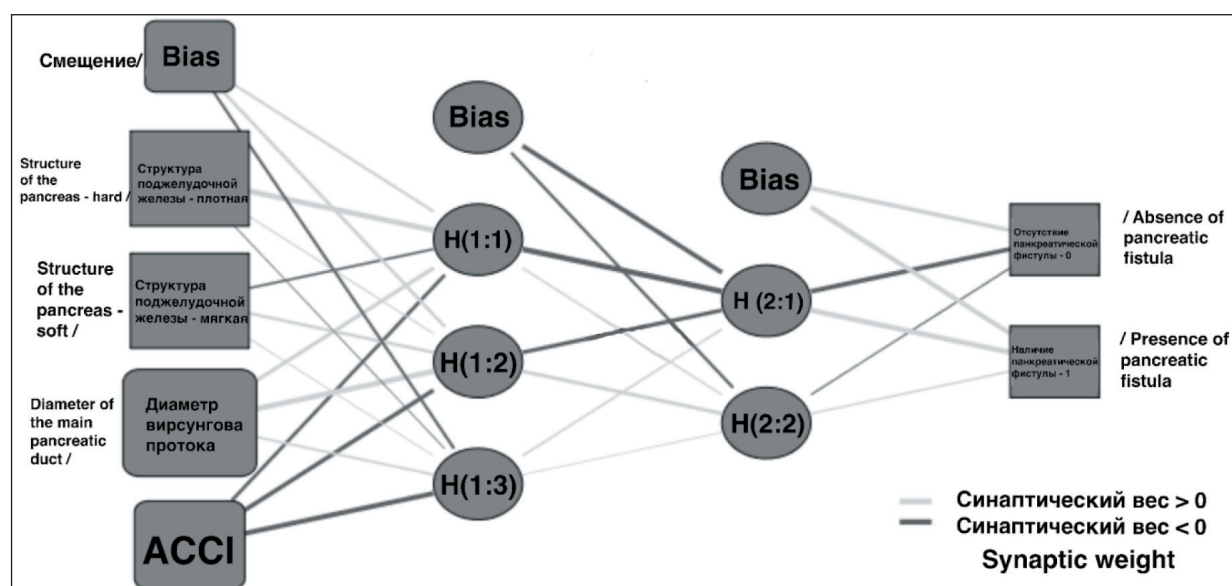


Рис. 2. Нейросетевая модель. Примечания: Смещение – вероятность ошибки, которую нейросеть предусматривает в расчетах; структура поджелудочной железы: 0 – твердая, 1 – мягкая; ACCI – скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson; панкреатическая фистула: 0 – не прогнозируется, 1 – прогнозируется; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Neural network model. Notes: Bias – the probability of error that the neural network provides for in the calculations; structure of the pancreas: 0 – hard, 1 – soft; ACCI – age adjusted Charlson comorbidity index; pancreatic fistula: 0 – not predicted, 1 – predicted; created by the authors



Таблица 3/Table 3

**Оценка связи факторов с шансами развития панкреатической фистулы в послеоперационном периоде у пациентов с периапулярными злокачественными опухолями**

**Evaluation of the relationship of predictive factors with the development of postoperative pancreatic fistula in patients with periampullary cancer**

Предиктор	COR (95 % CI)	Значение p/ p-value	AOR (95 % CI)	Значение p/ p-value
Интраоперационная кровопотеря более 500 мл/ Intraoperative blood loss of more than 500 ml	4,8 (2,4–7,1)	0,02	–	–
Анемия перед операцией/Anemia before surgery	6,53 (5,8–6,7)	0,04	–	–
Длительность ПДР более 4 ч/ Duration of PD is longer than 4 hours	13,5 (7,6–23,63)	0,01	–	–
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²)/ Obesity (body mass index of more than 30 kg/m²)	11,6 (5,4–21,3)	0,02	–	–
ACCI более 7/ACCI more than 7	21,1 (5,6–78,7)	<0,001	8,3 (5,3–8,9)	0,001
Диаметр главного панкреатического протока менее 3 мм/ Main pancreatic duct diameter is less than 3 mm	16,2 (4,4–59,9)	<0,001	7,6 (7,3–8,3)	<0,001
Мягкая консистенция поджелудочной железы/ Soft texture of the pancreas	46 (9,7–218,1)	<0,001	6,8 (4,2–9,5)	0,001

Примечания: ACCI – скорректированный по возрасту индекс коморбидности Charlson; таблица составлена авторами.

Notes: ACCI – Age adjusted Charlson Comorbidity Index; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**Сравнение моделей прогнозирования панкреатической фистулы**  
**Comparison of pancreatic fistula prediction models**

Параметры сравнения/ Parameters of comparison	Модель, построенная с применением бинарной логистической регрессии/ Binary logistic regression model	Модель, построенная с применением машинного обучения/ Machine learning model
Чувствительность/Sensitivity	78,9 % (15/19)	84,2 % (16/19)
Специфичность/Specificity	94,5 % (103/109)	96,3 % (105/109)
Диагностическая эффективность/ Diagnostic efficiency	92,2 % (118/128)	94,5 % (121/128)
Площадь под кривой/Area under curve	0,918	0,939
Значение p/p-value	<0,001	<0,001
Стандартная ошибка/Standard error	0,039	0,027
95 % доверительный интервал/ 95 % Confidence Interval	0,842–0,994	0,859–0,998
Коэффициент детерминации R²/ Coefficient of determination R²	58,6 %	71,4 %
Значимость различий (тест ДеЛонг)/ Significance of differences (DeLong's test)	p=0,02	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

данные 90 (70,3 %) пациентов были использованы для обучения нейросети, а 38 (29,7 %) – для тестирования прогностической модели. Модель содержала 3 слоя нейронов: входной, скрытый и выходной. Входные нейроны модели представляли собой предикторы, установленные на этапе однофакторного регрессионного анализа. Выходные – 2 возможных варианта состояния прогнозируемой переменной (0 – отсутствие ПФ, 1 – развитие ПФ в послеоперационном периоде). Наличие скрытого слоя нейронов является отличительной особенностью метода нейросетевого анализа, отражая

машинную логику прогнозирования. В обучающей выборке модель совершила 8,8 % неверных предсказаний, а в тестовой – 4,9 %. В структуру прогностической модели машинного обучения включены два скрытых слоя нейронов.

На рис. 3 отражена взвешенная важность каждого параметра, включенного в нейросетевую прогностическую модель. Каждый из включенных в модель предикторов вносил приблизительно равный вклад (синаптический вес нейронов) в прогнозирование развития панкреатической фистулы.

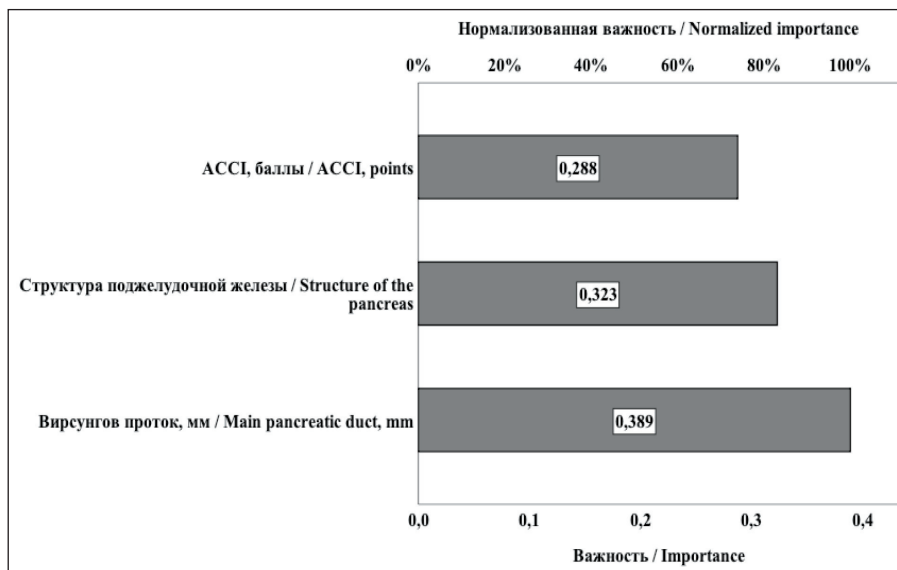


Рис. 3. Взвешенная важность параметров, включенных в прогностическую нейросетевую модель. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Weighted importance of parameters included in prognostic neural network model. Note: created by the authors

Правильность анализа предиктивных моделей подтверждена результатами подгрупповых расчетов. При диаметре главного панкреатического протока менее 3 мм панкреатическая фистула развилась у 16/43 (37,2 %) больных, при диаметре вирсунгова протока 3 мм и более – у 3/85 (3,5 %) пациентов ( $\chi^2=25,6$ ,  $p<0,001$ ). При мягкой консистенции поджелудочной железы развитие панкреатической фистулы произошло у 17/34 (50 %) больных, при плотной структуре органа – у 2/94 (2,1 %) пациентов ( $\chi^2=45,3$ ,  $p<0,001$ ). При ACCI более 7 баллов панкреатическая фистула зарегистрирована у 16/46 (34,8 %) больных, при значении данного индекса 7 и менее – у 3/82 (3,7 %) пациентов ( $\chi^2=22,6$ ,  $p<0,001$ ).

### Обсуждение

Летальность при ПДР в ведущих клиниках РФ и мира колеблется в интервале 2–9 % [10–13]. Клинически значимая ПФ возникает у 1/3 пациентов из группы высокого риска и ведет к смерти больного в 18–28 % случаев [14, 15]. Модели, прогнозирующие ПФ и использующие при этом алгоритмы МО, неоднократно предлагались авторами из разных стран. S.J. Yoon et al. разработали предиктивную платформу на основе МО и провели ее внешнюю валидацию. AUC модели с применением МО колебался от 0,585 до 0,672 [16]. P. Kambakamba et al. использовали МО для анализа плотности поджелудочной железы и прогнозирования ПФ. При этом AUC модели составила 0,95, чувствительность – 96 %, а точность – 98 % [17]. I.W. Nan et al. предложили прогностическую модель на основе ИНС, которая учитывала 38 предикторов развития 221 ПФ

у 1769 пациентов после ПДР. AUC модели составила в их исследовании 0,74 [18]. В исследовании W. Mu et al. у 95/513 (16,3 %) больных развилась ПФ после ПДР. Шкала deep-learning по сравнению с fistula rate score (FRS) продемонстрировала большую предиктивную точность (AUC тестовой выборки пациентов 0,89 и 0,73 соответственно) [19]. E. Ingwersen et al. провели сравнительный анализ прогностической значимости шкал развития ПФ, основанных на МО и БЛР. По их данным, из 4912 выполненных ПДР это осложнение развилось у 943 (19,2 %) больных. При этом МО не продемонстрировало преимуществ в сравнении с БЛР (AUC – 0,74 и 0,73 соответственно) [20].

В нашем исследовании модель, основанная на технологии МО, продемонстрировала более высокую точность, чем традиционная регрессионная модель. При этом различия в площади под ROC-кривыми невелики, что мы связываем с влиянием ограниченных размеров выборки и малой частоты прогнозируемого события (19 случаев ПФ на 128 ПДР). В связи с этим актуальным представляется продолжение данного исследования с проспективным набором пациентов и внешней валидацией полученных результатов.

### Заключение

Машинное обучение является одним из перспективных методов прогнозирования развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции. Применение технологий искусственного интеллекта позволяет увеличить точность предикции результатов хирургического лечения злокачественных опухолей периапулярной зоны.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Солодкий В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С., Двухжилов М.В., Ахаладзе Г.Г., Гончаров С.В., Пантелеев В.И., Шуинова Е.А. Панкреатодуоденальная резекция – результаты и перспективы (двухцентровое исследование). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023; (5): 13–21. [Solodky V.A., Kriger A.G., Gorin D.S., Dvukhzhilov M.V.,

Akhaladze G.G., Goncharov S.V., Panteleev V.I., Shuinova E.A. Pancreaticoduodenectomy – results and prospects (two-center study). Pirogov Russian Journal of Surgery. 2023; (5): 13–21. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202305113.

2. Хатъков И.Е., Домрачев С.А., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., Васнев О.С., Кулезнева Ю.В., Лесько К.А., Щадрова В.В., Никитин Б.С.,

Старостина Н.С., Тотюнник П.С., Байчоров М.Э., Андрианов А.В., Михневич М.В. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2019; (1): 19–27. [Khatkov I.E., Domrachev S.A., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E., Vasnev O.S., Kulezneva Yu.V., Les'ko K.A., Schadrova V.V., Nikitin B.S., Starostina N.S., Tyutyunnik P.S., Baychorov M.E., Andrianov A.V., Mikhnevich M.V. Prediction of post-pancreatoduodenectomy pancreatic fistula with the use of computer tomography. Medical Visualization. 2019; (1): 19–27. (in Russian)]. doi: 10.24835/1607-0763-2019-1-19-27.

3. Егоров С.В., Петров Р.В. Простой, надежный панкреатоэнтероанастомоз. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; (11): 60–8. [Egorov S.V., Petrov R.V. Simple and reliable pancreatoenteroanastomosis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017; (11): 60–8. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia20171160-68.

4. Далгатов К.Д., Курсков А.О., Халбагинов А.А., Сажин А.В. Современные подходы к панкреатическим анастомозам. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; (10): 81–6. [Dalgatov K.D., Kurskov A.O., Khalbaginov A.A., Sazhin A.V. Pancreatodigestive anastomosis: from history to modernity. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021; (10): 81–6. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202110181.

5. Singh G. Искусственный интеллект при колоректальном раке: обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 99–107. [Singh G. Artificial intelligence in colorectal cancer: a review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 99–107 (in English)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107.

6. Мельников П.В., Доведов В.Н., Каннер Д.Ю., Черниковский И.Л. Искусственный интеллект в онкохирургической практике. Хирургия и онкология. 2020; 10(3–4): 60–4. [Melnikov P.V., Dovedov V.N., Kaner D.Yu., Chernikovskiy I.L. Artificial intelligence in surgical practice. Pelvic Surgery and Oncology. 2020; 10(3–4): 60–4. (In Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-60-64.

7. Yin H., Zhang F., Yang X., Meng X., Miao Y., Noor Hussain M.S., Yang L., Li Z. Research trends of artificial intelligence in pancreatic cancer: a bibliometric analysis. Front Oncol. 2022; 12: 1–13. doi: 10.3389/fonc.2022.973999.

8. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004; 240(2): 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

9. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M., Allen P., Andersson R., Asbun H.J., Besselink M.G., Conlon K., Del Chiaro M., Falconi M., Fernandez-Cruz L., Fernandez-Del Castillo C., Fingerhut A., Friess H., Gouma D.J., Hackert T., Izbicki J., Lillemoe K.D., Neoptolemos J.P., Olah A., Schulick R., Shrikhande S.V., Takada T., Takaori K., Traverso W., Vollmer C.R., Wolfgang C.L., Yeo C.J., Salvia R., Beger M.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Surgery. 2017; 161(3): 584–91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.

10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Кателницкая О.В. Риск венозных тромбозмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 24–32. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Katelnitskaya O.V. Risk of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(3): 24–32. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-24-32.

11. Кучин Д.М., Колесник Я.И., Торгомьян Г.Г., Загайнов В.Е. Факторы, влияющие на общую выживаемость при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы. Опыт одного центра. Злокачественные опухоли. 2021; 11(1): 20–8. [Kuchin D.M., Kolesnik Y.I., Torgomyan H.G., Zagaynov V.E. Factors affecting overall survival in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Experience of one center. Malignant Tumours. 2021; 11(1): 20–8. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-20-28.

12. Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И. Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 141–8. [Nazarova D.V., Rasulov R.I., Zubrinsky K.G., Songolov G.I. Evolution of treatment of cancer of the major duodenal papilla. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 141–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-141-148.

13. Bonsdorff A., Sallinen V. Prediction of postoperative pancreatic fistula and pancreatitis after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy: A review. Scand J Surg. 2023; 112(2): 126–34. doi: 10.1177/14574969231167781.

14. Кабанов М.Ю., Глушков Н.И., Семенов К.В., Кошелев Т.Е., Савченков Д.К., Сизоненко Н.А., Голощапова И.М. Современные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений при раке головки поджелудочной железы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2023; 18(2): 128–33. [Kabanov M.Yu., Glushkov N.I., Semencov K.V., Koshelev T.E., Savchenkov D.K., Sizonenko N.A., Goloshchapova I.M. Modern approaches to the prevention and treatment of postoperative complications in pancreatic head cancer. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2023; 18(2): 128–33. (in Russian)]. doi: 10.25881/20728255\_2023\_18\_2\_128.

15. Stoop T.F., Bergquist E., Theijse R.T., Hempel S., van Dieren S., Sparrelid E., Distler M., Hackert T., Besselink M.G., Del Chiaro M., Ghorbani P.; Collaborators. Systematic Review and Meta-analysis of the Role of Total Pancreatectomy as an Alternative to Pancreatoduodenectomy in Patients at High Risk for Postoperative Pancreatic Fistula: Is it a Justifiable Indication? Ann Surg. 2023; 278(4): 702–11. doi: 10.1097/SLA.0000000000005895.

16. Yoon S.J., Kwon W., Lee O.J., Jung J.H., Shin Y.C., Lim C.S., Kim H., Jang J.Y., Shin S.H., Heo J.S., Han I.W. External validation of risk prediction platforms for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using nomograms and artificial intelligence. Ann Surg Treat Res. 2022; 102(3): 147–52. doi: 10.4174/ast.2022.102.3.147.

17. Kambakamba P., Mannil M., Herrera P.E., Müller P.C., Kuemmerli C., Linecker M., von Spiczak J., Hüllner M.W., Raptis D.A., Petrowsky H., Clavien P.A., Alkadhi H. The potential of machine learning to predict postoperative pancreatic fistula based on preoperative, non-contrast-enhanced CT: A proof-of-principle study. Surgery. 2020; 167(2): 448–54. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.019.

18. Han I.W., Cho K., Ryu Y., Shin S.H., Heo J.S., Choi D.W., Chung M.J., Kwon O.C., Cho B.H. Risk prediction platform for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using artificial intelligence. World J Gastroenterol. 2020; 26(30): 4453–64. doi: 10.3748/wjg.v26.i30.4453.

19. Mu W., Liu C., Gao F., Qi Y., Lu H., Liu Z., Zhang X., Cai X., Ji R.Y., Hou Y., Tian J., Shi Y. Prediction of clinically relevant Pancreatic Anastomotic Fistulas after Pancreatoduodenectomy using deep learning of Preoperative Computed Tomography. Theranostics. 2020; 10(21): 9779–88. doi: 10.7150/thno.49671.

20. Ingwersen E.W., Stam W.T., Meijjs B.J.V., Roer J., Besselink M.G., Groot Koerkamp B., de Hingh I.H.J.T., van Santvoort H.C., Stommel M.W.J., Daams F.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Machine learning versus logistic regression for the prediction of complications after pancreatoduodenectomy. Surgery. 2023; 174(3): 435–40. doi: 10.1016/j.surg.2023.03.012.

Поступила/Received 18.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

**Бубликов Александр Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 7831-5411. ORCID: 0000-0003-3737-9619.

**Панова Алина Владимировна**, клинический ординатор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0009-0009-7118-4234.

**Попова Виктория Олеговна**, студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0009-0000-5095-9381.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

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

**Панин Станислав Игоревич**: коррекция и утверждение итогового варианта статьи.

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

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

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

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

**Бубликов Александр Евгеньевич**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Панова Алина Владимировна**: сбор информации в первичной медицинской документации, ведение электронной базы данных.

**Попова Виктория Олеговна**: сбор информации в первичной медицинской документации, ведение электронной базы 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 Волгоградского государственного медицинского университета (Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1), протокол № 075 от 24.11.2023.*

#### Информированное согласие

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

#### ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

**Alexander E. Bublikov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of the General Surgery with the Course of Urology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0003-3737-9619.



**Alina V. Panova**, MD, Clinical resident, Department of Oncology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0009-7118-4234.

**Viktoriya O. Popova**, student of the 6<sup>th</sup> course, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0000-5095-9381.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

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

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

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

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

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

**Alexander E. Bublikov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Alina V. Panova**: collection of information in primary medical records, maintenance of an electronic database

**Viktoriya O. Popova**: collection of information in primary medical records, maintenance of an electronic database

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 Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (1, Pavshikh Bortsov St., Volgograd, 400131, Russia), protocol No. 075 dated November 24, 2023.*

#### **Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Алимов В.А., Скугарев С.А., Греков Д.Н., Новикова Е.Г., Ланцов Д.С., Данилов А.М., Сажина А.В., Афанасова П.Н. Диагностическая значимость ICG-картирования сторожевых лимфоузлов у больных раком эндометрия I стадии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 35–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-35-44  
For citation: Alimov V.A., Skugarev S.A., Grekov D.N., Novikova E.G., Lantsov D.S., Danilov A.M., Sazhina A.V., Afanasova P.N. Diagnostic value of ICG for sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 35–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-35-44

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ICG-КАРТИРОВАНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ

В.А. Алимов<sup>1</sup>, С.А. Скугарев<sup>2</sup>, Д.Н. Греков<sup>1,3</sup>, Е.Г. Новикова<sup>4</sup>, Д.С. Ланцов<sup>2</sup>,  
А.М. Данилов<sup>1</sup>, А.В. Сажина<sup>1</sup>, П.Н. Афанасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

<sup>2</sup>ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 242002, г. Калуга, ул. Вишневского, 2

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>4</sup>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

**Введение.** Лимфогенный путь метастазирования является преимущественным при начальных стадиях рака эндометрия. Учитывая его значимость, выделены три степени риска лимфогенного метастазирования. При высокой степени риска пациенткам с I стадией заболевания рекомендуется лимфаденэктомия тазовых и поясничных лимфоузлов, при низкой – удаление лимфатических узлов не проводят. Лимфаденэктомию лимфоузлов при промежуточной степени риска метастазирования позиционируют как стадирующую процедуру. Однако при наличииотягощающих факторов, препятствующих проведению расширенной гистерэктомии, альтернативным методом может быть биопсия сторожевых лимфоузлов с ICG-картированием и последующим микростадированием. **Цель исследования** – проанализировать эффективность хирургических подходов для стадирования рака эндометрия при различных степенях риска лимфогенного метастазирования. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты лечения 565 больных раком эндометрия I стадии в онкогинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.П. Боткина и онкогинекологическом отделении Калужского областного клинического онкологического диспансера с 2021 по 2023 г. Все женщины были разделены на три группы в зависимости от степени риска лимфогенного метастазирования. Пациенткам выполнены гистерэктомия, гистерэктомия в сочетании с тазовой или с тазовой и поясничной лимфаденэктомией, а также гистерэктомия с ICG-картированием и биопсией сторожевых лимфоузлов. **Результаты.** В онкогинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.П. Боткина было прооперировано 334 женщины. У пациенток с промежуточной степенью риска (n=94) после гистерэктомии с тазовой и с тазовой (n=36) и поясничной лимфаденэктомией (n=31) выявлено 4 (11,1 %) и 6 (19,4 %) случаев пораженных лимфоузлов соответственно. В группе высокого риска (n=50) после аналогичных операций патологические лимфоузлы обнаружены у 2 (10,5 %, n=19) и 6 (26,1 %, n=23) пациенток. В Калужском областном диспансере прооперирована 231 пациентка; всем выполнена гистерэктомия с биопсией сторожевых лимфоузлов. При низкой степени риска выявлено 7 (5,47 %) случаев поражения узлов, при промежуточной – 6 (10,2 %), при высокой степени риска метастазирования – 6 (13,6 %) случаев злокачественных клеток в лимфоузлах. **Заключение.** У больных раком эндометрия I стадии с низкой степенью риска лимфогенного метастазирования целесообразно выполнять гистерэктомию с биопсией сторожевых лимфоузлов. При промежуточной и высокой степени риска рекомендуется гистерэктомия с системной лимфаденэктомией. При отсутствии возможности удаления тазовых и поясничных лимфатических узлов можно рекомендовать их биопсию с ICG-картированием и микростадированием.

Перспективным направлением может явиться сочетание системной лимфаденэктомии с биопсией сторожевых лимфоузлов, которые гипотетически могут продемонстрировать лучшие результаты с позиции стадирования заболевания.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, микростадирование, лимфогенное метастазирование, биопсия сторожевых лимфоузлов, тазовая лимфаденэктомия, гистерэктомия, ICG-картирование.

## DIAGNOSTIC VALUE OF ICG FOR SENTINEL LYMPH NODE MAPPING IN PATIENTS WITH STAGE I ENDOMETRIAL CANCER

V.A. Alimov<sup>1</sup>, S.A. Skugarev<sup>2</sup>, D.N. Grekov<sup>1,3</sup>, E.G. Novikova<sup>4</sup>, D.S. Lantsov<sup>2</sup>,  
A.M. Danilov<sup>1</sup>, A.V. Sazhina<sup>1</sup>, P.N. Afanasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department  
5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

<sup>2</sup>Kaluga Regional Clinical Oncology Center  
2, Vishnevskogo St., Kaluga, 242002, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russia  
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>4</sup>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

**Background.** Lymphatic spread is the main route of metastasis in early stage endometrial cancer. Considering its significance, three risk factors of lymph node metastasis were identified. At a high risk of lymph node metastasis in patients with stage I endometrial cancer, pelvic and lumbar lymph node dissection is recommended. In low-risk patients, lymph node dissection is not performed. Lymph node dissection in medium-risk patients is considered as a staging procedure. However, in patients with aggravating factors that prevent extended hysterectomy, lymph node biopsy with ICG mapping and subsequent microstaging may be an alternative to lymph node dissection. **Purpose of the study:** to analyze the effectiveness of surgical approaches for staging endometrial cancer at different risk factors for lymphatic metastasis. **Material and Methods.** The treatment outcomes were retrospectively analyzed in 565 patients with stage I endometrial cancer treated at the gynecological oncology department of Botkin City Clinical Hospital and at the gynecological oncology department of Kaluga Regional Clinical Oncology Center from 2021 to 2023. All women were divided into three groups according to the risk factors of lymph node metastasis. Patients underwent hysterectomy, hysterectomy combined with pelvic or pelvic and lumbar lymphadenectomy, as well as hysterectomy with ICG mapping and sentinel lymph node biopsy. **Results.** A total of 334 endometrial cancer patients underwent surgery at Botkin City Clinical Hospital. In the medium-risk group patients (n=94), who underwent hysterectomy with pelvic (n=36) and pelvic + lumbar lymphadenectomy (n=31), lymph node metastases were detected in 4 (11.1 %) and 6 (19.4 %) patients, respectively. In the high-risk group (n=50) with similar surgeries, metastatic lymph nodes were identified in 2 (10.5 %, n=19) and 6 (26.1 %, n=23) patients, respectively. At Kaluga Regional Oncology Center, 231 patients underwent hysterectomy with sentinel lymph node biopsy. The low-risk group, the medium-risk group, and the high-risk group showed lymph node metastases in 7 (5.47 %), 6 (10.2 %), and 6 (13.6 %) patients, respectively. **Conclusion.** In stage I endometrial cancer patients with a low risk of lymph node metastasis, hysterectomy with sentinel lymph node biopsy is recommended. For medium-and high-risk groups, hysterectomy with systemic lymphadenectomy is recommended. If it is not possible to remove the pelvic and lumbar lymph nodes, their biopsy with ICG mapping and microstaging can be recommended. A combination of systemic lymphadenectomy with sentinel lymph node biopsy is a promising technique that could hypothetically demonstrate better results in terms of disease staging.

**Key words:** endometrial cancer, microstaging, lymphatic metastasis, sentinel lymph node biopsy, pelvic lymphadenectomy, hysterectomy, ICG mapping.

### Введение

В настоящее время рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующую позицию в структуре онкогинекологической заболеваемости [1]. Тенденция к росту случаев РЭ не ослабевает, что особенно выражено

в развитых странах, в том числе и в Российской Федерации [2]. Это связано с большим количеством предрасполагающих факторов, из них наиболее значимыми являются общее старение населения, распространение ожирения, назначение мено-

паузальной гормональной терапии без должного предварительного обследования и обоснованности назначения этих препаратов.

В выборе тактики лечения РЭ, где основным методом является хирургическое вмешательство, основополагающими критериями считают глубину инвазии опухоли в миометрий и ее гистологическую форму [3, 4]. Важную роль в развитии заболевания играет и путь распространения метастазов, а именно лимфогенное метастазирование. В этой связи лимфаденэктомия имеет принципиальное значение, поскольку выявление метастазов играет ключевую роль в определении стратегии лечения относительно адъювантной терапии и в прогнозе заболевания [1, 3, 5].

Учитывая клиническую и прогностическую значимость метастазирования, в 2014 г. консенсусом ESMO–ESGO–ESTRO выделены три степени риска миграции опухолевых клеток по лимфатическим сосудам: низкая, промежуточная и высокая [6, 7]. При высокой степени риска метастазирования удаление лимфатических узлов является обязательным этапом оперативного лечения, тогда как у пациенток с низкой вероятностью лимфаденэктомия не рекомендуется [5, 7]. При промежуточной степени риска лимфаденэктомия тазовых и поясничных лимфоузлов до уровня левой почечной вены позиционируется как стадирующая процедура [1, 8].

Есть много публикаций относительно объема диссекции лимфатических узлов, демонстрирующих бессмысленность только тазовой лимфаденэктомии по сравнению с удалением и поясничных лимфатических узлов [9–11]. Показано, что у большей части пациенток с метастазами в тазовые лимфоузлы имеется поражение парааортальных лимфатических структур, причем около 10 % метастазов возникает исключительно в парааортальной области, минуя тазовую область [4, 9].

В метаанализ 2020 г. было включено 13 ретроспективных наблюдательных исследований, касающихся 7 349 пациенток с РЭ с высоким риском распространения метастазов. Авторы проанализировали выживаемость при тазовой и комбинированной (тазовой и поясничной) лимфаденэктомии [10]. Удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов ассоциировано со снижением риска смерти на 46 % (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,35–0,83, I<sup>2</sup>=62,1 %) и уменьшением вероятности рецидива на 49 % (ОР 0,51, 95 % ДИ 0,28–0,93). При этом увеличивались показатели 5-летней общей (коэффициент риска – 1,13, 95 % ДИ 1,04–0,24, I<sup>2</sup>=57,3 %) и 5-летней безрецидивной выживаемости (ОР 1,23, 95 % ДИ 1,14–1,31, I<sup>2</sup>=85,5) по сравнению с группой пациенток, которым выполняли тазовую лимфаденэктомию [10].

В метаанализ 2018 г. включено 8 исследований, в которых приняли участие 2 793 пациентки. Общая выживаемость больных РЭ была значительно

выше при комбинированной лимфаденэктомии, чем у пациенток, которым провели диссекцию только тазовых лимфатических узлов (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,84, p<0,001, I<sup>2</sup>=12,2 %). Анализ риска рецидива заболевания выявил аналогичную взаимосвязь в подгруппах со средней или высокой степенью вероятности метастазирования, после комбинированной лимфаденэктомии показатели рецидивирования были значительно ниже (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,39–0,69, p<0,001, I<sup>2</sup>=41,4). Одновременная тазовая и поясничная лимфаденэктомия до уровня почечной вены улучшает показатели выживаемости без прогрессирования, общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с выполнением тазовой лимфаденэктомии у больных РЭ с высокой степенью риска метастазирования (ОР 0,52, 95 % ДИ 0,37–0,72, p<0,001, I<sup>2</sup>=0). Таким образом, комбинированная лимфаденэктомия связана с лучшими исходами у пациенток с промежуточной и высокой степенями риска метастазирования, особенно по показателю общей выживаемости [11].

Однако существует и противоположная точка зрения, представленная в метаанализе 2017 г., включающем 1 851 пациентку с РЭ. Проанализированы исходы лечения РЭ в зависимости от выполнения лимфаденэктомии или отказа от нее. Необходимо отметить, что в обзоре не уточнялось, в каком объеме удалялись лимфоузлы, а также при каких степенях риска лимфогенного метастазирования лимфаденэктомия проводилась. Авторы показали отсутствие преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости у женщин, перенесших лимфаденэктомию, и тех, кому лимфаденэктомию не выполняли (ОР 1,07, 95 % ДИ 0,81–1,43; ОР 1,23, 95 % ДИ 0,96–1,58 для общей выживаемости и выживаемости без рецидивов соответственно). Однако пациентки, перенесшие удаление лимфоузлов, имели значительно более высокий риск образования лимфедемы/лимфокисты (ОР 8,39, 95 % ДИ от 4,06 до 17,33) и развития системных заболеваний, связанных с операцией, чем те, кому удаление лимфатических узлов не проводилось (ОР 3,72, 95 % ДИ от 1,04 до 13,27) [12].

Относительно тактики ведения больных РЭ с низкой и промежуточной степенью риска распространения метастазов NCCN и ESGO определили, что биопсия сторожевых лимфоузлов (БСЛУ), в которых по данным лучевой диагностики микрометастазы не визуализируются, является актуальной [13, 14]. В современной хирургии рака эндометрия БСЛУ широко внедрена в практику и обладает рядом преимуществ. Основным из них считается возможность ультрастадирования на основании выявления микрометастазов посредством морфологического исследования [14, 15]. Это подтверждают результаты метаанализа 2019 г., в который вошло 6 крупных исследований, включающих 3 536 пациенток. У 1 249 (35,3 %) женщин выполнено картирование с удалением сторожевых



лимфоузлов, 2 287 (64,7 %) пациенткам проведена лимфаденэктомия. При этом «положительные» тазовые узлы обнаружены у 184 из 1 249 (14,7 %) пациенток, которым проведено картирование сторожевых узлов, и у 228 из 2 287 (9,9 %) пациенток, которым выполнена лимфаденэктомия (ОР 2,03; 95 % ДИ: 1,30–3,18;  $p=0,002$ ). Это позволило сделать вывод, что у больных РЭ с низкой и промежуточной степенью риска метастазирования для стадирования заболевания картирование сторожевых лимфоузлов эффективнее, чем системная лимфаденэктомия [15, 16].

Представляет интерес еще одно ретроспективное когортное исследование 2020 г., в котором изучали результаты различных методов лечения рака эндометрия у пациенток, пролеченных в 2013–18 гг., и проводился анализ интра- и послеоперационных осложнений, возникших в течение 30 дней после вмешательства. Все женщины были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациентки, которым выполнена гистерэктомия (ГЭ), во 2-ю – те, кому провели ГЭ с БСЛУ (ГЭ + БСЛУ), в 3-ю – пациентки после ГЭ с тазовой или системной лимфаденэктомией (ГЭ + ЛАЭ); в 4-й группе выполняли ГЭ + ЛАЭ с БСЛУ (ГЭ + БСЛУ + ЛАЭ). Авторы не выявили различий в частоте интра- и послеоперационных осложнений между группами ГЭ и ГЭ + БСЛУ. Лимфаденэктомия в 3-й и 4-й группах была связана с большим риском интра- и послеоперационных осложнений, в том числе развития лимфедемы нижних конечностей. Авторы сделали вывод, что БСЛУ не ухудшает онкологические исходы и имеет меньшее количество осложнений по сравнению с операцией по удалению лимфоузлов [17].

Данные последних двух обзоров продемонстрировали определенные преимущества БСЛУ по сравнению с лимфаденэктомией, однако в этих исследованиях нет указаний на то, какие этапы выполнялись при удалении лимфатических узлов. В этой связи полученные результаты нельзя считать вполне убедительными, что оставляет определенный простор для изучения целесообразности БСЛУ в повседневной клинической практике.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность хирургических подходов для стадирования рака эндометрия при различных степенях риска лимфогенного метастазирования.

### Материал и методы

Ретроспективно проанализированы результаты лечения 565 пациенток с РЭ I стадии в онкогинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.П. Боткина (ГКБ им. С.П. Боткина) и в онкогинекологическом отделении Калужского областного клинического онкологического диспансера (КОКОД) с 2021 по 2023 г. В ГКБ им. С.П. Боткина прошли лечение 334 пациентки, в КОКОД – 231 пациентка.

В соответствии с консенсусом ESMO–ESGO–ESTRO 2014 г., который используется в клинических рекомендациях РФ, все женщины разделены на три группы с учетом риска лимфогенной миграции опухолевых клеток: в 1-ю группу вошли пациентки с низкой степенью риска метастазирования, во 2-ю – с промежуточной, в 3-ю – с высокой. В ГКБ им. С.П. Боткина при стратификации риска в 1-ю группу вошло 190 (56,9 %), во 2-ю – 94 (28,1 %), в 3-ю – 50 (15,0 %) пациенток. В КОКОД в 1-ю группу включено 128 (55,4 %), во 2-ю – 59 (25,6 %), в 3-ю – 44 (19,0 %) пациентки соответственно.

Всем проведено хирургическое лечение в разном объеме. В ГКБ им. С.П. Боткина выполнялось три вида оперативных вмешательств: ГЭ, ГЭ с тазовой лимфаденэктомией (ГЭ + ТЛАЭ) и ГЭ с тазовой и поясничной лимфаденэктомией (ГЭ + ТПЛАЭ). В КОКОД пациенткам с РЭ I стадии проводили только ГЭ + БСЛУ. В обоих учреждениях все операции выполнялись лапароскопическим доступом с использованием оборудования Karl Storz. В КОКОД в группах промежуточного и высокого риска метастазирования некоторым пациенткам выполнялись как тазовые, так и тазовые и поясничные лимфаденэктомии. Однако анализ этих данных не проводился, так как основной интерес исследования заключался в частоте выявления пораженных лимфоузлов при БСЛУ с ICG-картированием.

При БСЛУ проводилось ICG-картирование лимфатических узлов. Использовали 0,5 % раствор индоцианина зеленого, который вводили в подслизистый слой шейки матки на 3 и 9 часах условного циферблата по 1 мл на каждую точку инъекции, время экспозиции составляло 10–15 мин. Особенностью индоцианина зеленого является способность поглощать инфракрасное излучение. После введения вещества его распределение в тканях оценивают с помощью оптического прибора, имеющего инфракрасный спектр, что позволяет увидеть карту лимфатического русла и выбрать лимфоузел, наиболее близкий к матке [19, 20].

После хирургического лечения в обоих лечебных учреждениях весь операционный материал отправляли на стандартное гистологическое исследование. Для просмотра патоморфологических препаратов в обоих учреждениях использовался микроскоп Nikon Eclipse E200. При отсутствии метастатического поражения лимфоузлов по данным обычного гистологического исследования в КОКОД проводили ультрастадирование, благодаря которому удалось обнаружить злокачественные очаги в тех тканях, которые при обычном исследовании расценивались как интактные [18]. Методика ультрастадирования заключалась в нарезке гистологического блока фрагментами по типу «хлебного батона» толщиной 2–3 мм перпендикулярно продольной оси. Каждое включение вырезали с интервалом в 250 мкм. Оценивали 6 препаратов,

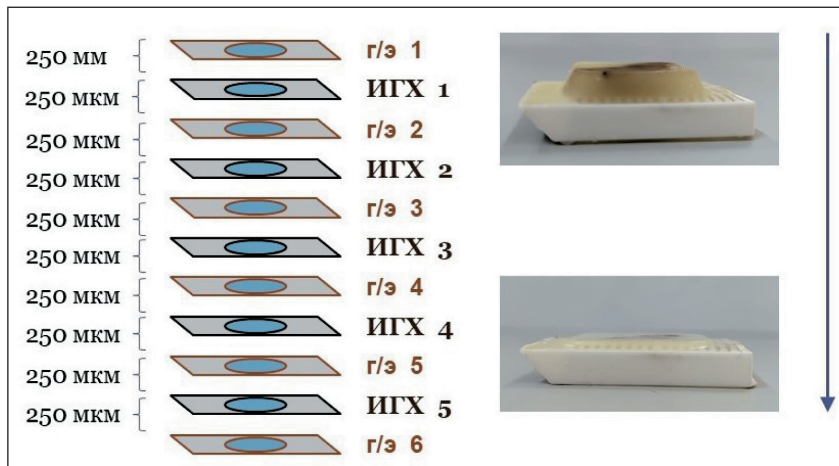


Рис. 1. Методика гистологического исследования сторожевых лимфоузлов в ГБУЗ КО «КОКОД». Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 1. Method of histological examination of sentinel lymph nodes at Kaluga Regional Clinical Oncology Center. Note: created by the authors

окрашенных гематоксилином и эозином, и 5 слайдов иммуногистохимии на блок с панелью Anti-Pan Keratin клон AE1/AE3/РСК26 фирмы «Ventana Roche» (рис. 1).

В нашем исследовании из-за отсутствия на данный момент клинической интерпретации значения отдельных опухолевых клеток мы оценивали в ходе ультростадирувания только фрагменты опухоли, соответствующие определению микрометастазов по FIGO (0,2–2 мм и/или > 200 клеток) [21].

В разделе «Обсуждение» нашей статьи для оценки значения методики БСЛУ в группах промежуточного и высокого риска у пациенток с соматической отягощенностью, которым невозможно выполнить полный объем операции в виде тазовой и поясничной лимфаденэктомии, приводится математическая модель, позволяющая прогнозировать улучшение результатов стадирования при ГЭ (табл. 2). Пациентки взяты из групп промежуточного и высокого риска, которым была выполнена ГЭ в Боткинской больнице, и их количество было умножено на процент частоты положительных лимфоузлов в соответствующих группах, оперированных в КОКОД. Полученное значение было разделено на общее количество больных в группе и умножено на 100 %. При этом отмечено, на какой процент увеличилась бы выявляемость положительных лимфоузлов во всей группе определенного риска, если бы вместо ГЭ выполнялась ГЭ + БСЛУ.

Все результаты, полученные в ходе ретроспективного исследования, анализировались при помощи программы Microsoft Excel, также использовался точный критерий Фишера.

### Результаты и обсуждение

Распределение пациенток по группам сделано с учетом степени риска лимфогенного метастазирования, что определило различный объем оперативных вмешательств в ГКБ им. С.П. Боткина, в КОКОД независимо от группы риска выполнялась ГЭ + БСЛУ.

В 1-й группе пациенток с низким риском лимфогенного метастазирования, пролеченных в ГКБ

им. С.П. Боткина (n=190), у 168 (88,4 %) женщин проведена ГЭ. В объеме ГЭ + ТЛАЭ прооперированы 22 (11,6 %) пациентки в связи с наличием лимфатических узлов, вызывающих онкологическую настороженность по данным КТ и МРТ. При стандартном гистологическом исследовании ни у одной пациентки не выявлено метастатического поражения удаленных лимфоузлов. Во 2-й группе (n=94) ГЭ выполнили 27 (28,7 %) пациенткам в связи с наличием отягощенного соматического анамнеза; 36 (38,3 %) женщин прооперированы в объеме ГЭ + ТЛАЭ; 31 (33,0 %) проведена ГЭ + ТПЛАЭ. В подгруппе ТЛАЭ выявлено 4 (11,1 %) случая поражения лимфоузлов, в подгруппе ТПЛАЭ – 6 (19,4 %). В 3-й группе с высоким риском метастазирования (n=50) 8 (16,0 %) пациенток прооперировано в объеме ГЭ в связи с соматической отягощенностью, 19 (38,0 %) женщинам выполнили ГЭ + ТЛАЭ, из них у 2 (10,5 %) выявлены пораженные лимфоузлы. Остальным 23 (46,0 %) женщинам провели ГЭ + ТПЛАЭ, при этом патологические лимфоузлы выявлены у 6 (26,1 %) пациенток (табл. 1 и 2).

В КОКОД прооперирована 231 пациентка. В 1-ю группу с низкой степенью риска метастазирования вошло 128 (55,4 %) женщин, которым выполнена ГЭ + БСЛУ; в 7 (5,5 %) случаях при гистологическом исследовании сторожевых лимфоузлов обнаружено метастатическое поражение, при этом в 3 (42,9 %) случаях выявлены метастазы посредством микростадирувания. Во 2-ю группу в КОКОД включили 59 (25,6 %) женщин, которым выполнен такой же объем оперативного вмешательства, что и в 1-й группе. У 6 (10,2 %) пациенток диагностировано поражение лимфоузлов, из них в 4 (66,7 %) случаях обнаружены микрометастазы. В 3-ю группу с высокой степенью риска включены 44 (19,0 %) пациентки, из которых у 6 (13,6 %) лимфоузлы были поражены, в 2 (33,3 %) случаях выявлены микрометастазы (табл. 1 и 2).

Большой интерес представляют результаты, полученные в группах больных с низкой степенью метастазирования. В ГКБ им. С.П. Боткина в этой

Таблица 1/Table 1

**Распределение пациенток по группам риска метастазирования**  
**Distribution of patients according to risk groups for metastasis**

Группы риска метастазирования/ Risk groups for metastasis	ГКБ им. С.П. Боткина, количество пациенток/ State Clinical Hospital named after. S.P. Botkin, number of patients	КОКОД, количество пациенток/ Kaluga Regional Clinical Oncology Center, number of patients
I	190 (56,9 %)	128 (55,4 %)
II	94 (28,1 %)	59 (25,6 %)
III	50 (15,0 %)	44 (19,0 %)
Всего/Total	334 (100 %)	231 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Результаты проведенного лечения в ГКБ им. С.П. Боткина и в КОКОД**  
**Treatment outcomes from Clinical Hospital named after. S.P. Botkin and Kaluga Regional Clinical Oncology Center**

Группы риска метастазирования/ Risk groups for metastasis	Количество пациенток/ Number of patients	ГЭ/ Hysterectomy	ГЭ + ТПЛАЭ/ Hysterectomy + pelvic lymphadenectomy	ГЭ + ТПЛАЭ/ Hysterectomy + pelvic and lumbar lymphadenectomy	ГЭ + БСЛУ/ Hysterectomy + sentinel lymph node biopsy
I***	318	168 (88,4 %)	22 (11,6 %)	—	128 (55,4 %) 7*→3**
II	153	27 (28,7 %)	36 (38,3 %) 4*	31 (33,0 %) 6*	59 (25,6 %) 6*→4**
III	94	8 (16,0 %)	19 (38,0 %) 2*	23 (46,0 %) 6*	44 (19,0 %) 6*→2**
Всего/Total	565	203	77	54	231

Примечания: \* – обнаружены метастазы в лимфоузлах; \*\* – обнаружены метастазы с использованием микростадирования; \*\*\* – в группе низкого риска лимфогенного метастазирования только при выполнении БСЛУ с ICG картированием выявлены пораженные лимфоузлы (p=0,0015); таблица составлена авторами.

Notes: \* – metastases to lymph nodes were detected; \*\* – metastases were detected using microstaging; \*\*\* – in the low-risk group of lymphogenic metastasis, metastatic lymph nodes were detected only when performing sentinel lymph node biopsy with ICG mapping (p=0.0015); created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Процент выявления пораженных лимфоузлов в различных группах риска при соответствующих объемах операций**  
**Detection rate of lymph node metastasis in different risk groups with corresponding surgery**

Группы риска метастазирования/ Risk groups for metastasis	ГЭ/ Hysterectomy	ГЭ+ТПЛАЭ/ Hysterectomy + pelvic lymphadenectomy	ГЭ + ТПЛАЭ/ Hysterectomy + pelvic and lumbar lymphadenectomy	Всего/ Total	КОКОД/ Kaluga Regional Clinical Oncology Center  ГЭ + БСЛУ/ Hysterectomy + sentinel lymph node biopsy
I	0	0	0	0	5,5 %*
II	0	11,1 %	19,4 %	10,6 %	10,2 %
III	0	10,5 %	26,1 %	16 %	13,6 %

Примечания: \* – в группе низкого риска лимфогенного метастазирования только при выполнении БСЛУ с ICG- картированием выявлены пораженные лимфоузлы (p=0,0015); таблица составлена авторами.

Notes: \* – in the low-risk group of lymphogenic metastasis, metastatic lymph nodes were detected only when performing sentinel lymph node biopsy with ICG mapping (p=0.0015); created by the authors.

группе пациенток (n=190) ни одного метастаза не выявлено. Однако результаты, полученные в КОКОД, демонстрируют, что в аналогичной совокупности больных РЭ (n=128) пораженные лимфа-

тические узлы выявлены в 7 (5,5%) случаях (табл. 3), что демонстрирует значимое различие в выявляемости пораженных лимфоузлов (p=0,0155). Исходя из этих данных, можно предположить, что исполь-

Таблица 4/Table 4

**Частота выявления пораженных лимфоузлов у пациенток**  
**Frequency of detection of metastatic lymph nodes in patients**

Виды оперативного вмешательства/ Types of surgery	ГКБ им. С.П. Боткина, количество лимфоузлов/ State Clinical Hospital named after. S.P. Botkin, number of lymph nodes	КОКОД, количество лимфоузлов/ Kaluga Regional Clinical Oncology Center, number of lymph nodes
ГЭ/Hysterectomy	–	–
ГЭ + ТЛИАЭ/ Hysterectomy + pelvic lymphadenectomy	6 (из 55) – 10,9 %	–
ГЭ + ТПЛАЭ/ Hysterectomy + pelvic and lumbar lymph- adenectomy	12 (из 54) – 22,2 %	–
ГЭ + БСЛУ/ Hysterectomy + sentinel lymph node biopsy	–	19 (из 231) – 8,2 %
Всего/Total	18 (из 109) – 16,5 %	19 (из 231) – 8,2 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

**Ценность микростадирования в выявлении пораженных лимфоузлов, по данным КОКОД**  
**The value of microstaging in identifying metastatic lymph nodes according to data from Kaluga Regional  
Center**

Группа риска/ Risk group	Количество метастазов, выявленных при стандартном гистологическом исследовании/ The number of metastases identified by standard histological examination	Количество метастазов, выявлен- ных при микростадировании/ Number of metastases identified by microstaging	Выявление метастазов при микростадировании/ Detection of metastases during microstaging
I	4	3	42,9 %
II	2	4	66,7 %
III	4	2	33,3 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

зование БСЛУ и гистологического исследования с микростадированием может считаться более эффективным в выявлении метастазирования. Учитывая, что, по данным литературы, в частоте послеоперационных осложнений отсутствуют существенные различия, у больных РЭ I стадии с низкой степенью риска метастазирования можно считать целесообразным выполнение БСЛУ [7].

Особого внимания заслуживают данные, полученные в группах больных РЭ с промежуточной и высокой степенью риска, которым выполнены ГЭ + ТЛИАЭ и ГЭ + ТПЛАЭ в ГКБ им. С.П. Боткина (табл. 4). Интересно, что даже без разделения на группы риска тазовая лимфаденэктомия близко сопоставима с БСЛУ по количеству выявленных метастатических лимфоузлов, в то время как при ТПЛАЭ их частота практически в 2 раза выше. Анализ данных демонстрирует, что ТПЛАЭ является более эффективным хирургическим методом по сравнению с ТЛИАЭ для выявления пораженных лимфоузлов (табл. 3). Эти данные полностью согласуются с данными зарубежной литературы, где ГЭ + ТЛИАЭ представляется как недостаточный хирургический объем по сравнению с ГЭ + ТПЛАЭ [9–11]. Таким образом, выполнение только тазовой

лимфодиссекции у больных РЭ I стадии не имеет смысла ввиду малой информативности, приоритет при наличии условий для проведения необходимо отдавать ТПЛАЭ.

Количество выявленных лимфоузлов у пациенток промежуточного и высокого риска при ГЭ + ТЛИАЭ и ГЭ + БСЛУ близко сопоставимо. По данным литературы известно, что тазовая лимфаденэктомия не только увеличивает время операции по сравнению с ГЭ + БСЛУ, но и приводит к большему числу случаев лимфедемы нижних конечностей и лимфокиста, что сказывается на качестве жизни пациенток [12]. Поэтому при невозможности выполнения ГЭ + ТПЛАЭ целесообразно предпочесть тазовую лимфаденэктомию биопсию сторожевых лимфоузлов.

При промежуточном риске в ГКБ им. С.П. Боткина лимфоузлы были поражены у 10,6 % пациенток, в КОКОД – у 10,2 %, при высоком риске – у 16 и 13,6 % соответственно. На первый взгляд данные сопоставимы, однако при подробном анализе выявляется, что и те, и другие результаты не совершенны. При этом можно выделить несколько точек приложения модификаций методик. В первую очередь у соматически ослабленных пациенток, у которых по



разным причинам невозможно выполнение ГЭ + ТПЛАЭ, целесообразно использовать ГЭ + БСЛУ. Так, в группах промежуточного и высокого риска в ГКБ им. С.П. Боткина в объеме ГЭ прооперировано 27 и 8 пациенток соответственно. Математическая модель, где вероятность выявления пораженных лимфоузлов взята из результатов КОКОД в соответствующих группах, позволит прогнозировать увеличение выявляемости положительных лимфоузлов в группе промежуточного риска на 2,9 % ( $27 \times 0,106/94 \times 100$  %), в группе высокого риска – на 2,1 % ( $8 \times 0,136/50 \times 100$  %). Некоторое увеличение продолжительности операции (+20 мин) не повлияло на вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений и позволило улучшить показатели выявления пораженных лимфоузлов в этих группах [12]. Во-вторых, несмотря на высокий процент выявления пораженных лимфоузлов при ГЭ + ТПЛАЭ, вызывает интерес вариант сочетания системной лимфаденэктомии с микростадированием сторожевых лимфоузлов. Из табл. 5 видно, что ценность микростадирования в выявлении пораженных лимфоузлов составляет 33,3–66,7 %.

Очевидно, что микростадирование всего материала лимфоузлов после ТПЛАЭ представляется невыполнимой задачей в условиях рутинной клинической практики. Однако выделение сторожево-

го лимфоузла при ICG-картировании позволило бы дополнить методом микростадирования и вариант системной лимфаденэктомии, что может привести к увеличению частоты выявления пораженных лимфоузлов.

### Закключение

У больных раком эндометрия I стадии с низким риском лимфогенного метастазирования целесообразно использовать ICG-картирование с БСЛУ ( $p=0,0015$ ). Учитывая отсутствие терапевтического смысла в отдельно выполненной ТПЛАЭ, при невозможности проведения ТПЛАЭ у больных РЭ с промежуточной и высокой степенью риска лимфогенного метастазирования целесообразно рекомендовать БСЛУ с ICG-картированием и микростадированием при наличии такого оборудования. При БСЛУ микростадирование имеет большое значение, поскольку при этом выявляется от 30 до 60 % микрометастазов. У пациенток с РЭ с промежуточной и высокой степенью риска выполнения ТПЛАЭ, помимо терапевтической ценности, практически в 2 раза увеличивает частоту выявления пораженных лимфоузлов. Сочетание системной лимфаденэктомии с БСЛУ гипотетически может продемонстрировать лучшие результаты при стадировании заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савец В.В., Семенов Ю.А., Мухин А.А., Таратонов А.В., Ивахно М.Н., Шмидт А.В. Лимфаденэктомия при онкогинекологической патологии: оценка формирования лимфатических кист и выявления метастазов в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов. Уральский медицинский журнал. 2021; 20(4): 31–7. [Savets V.V., Semenov J.A., Mukhin A.A., Taratonov A.V., Ivakhno M.N., Schmidt A.V. Lymphadenectomy in oncogynecological pathology: assessment of the formation of lymph cysts and the detection of metastases depending on the number of remote lymph nodes. Ural Medical Journal. 2021; 20(4): 31–7. (in Russian)]. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-31-37.
2. 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)].
3. Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Хохлова С.В., Чулкова О.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком эндометрия. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. 15 с. [Kravets O.A., Morkhov K.Y., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Novikova O.V., Khokhlova S.V., Chulkova O.V. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with endometrial cancer. All-Russian Union of Public Associations. Association of Oncologists of Russia. 15 p. (in Russian)].
4. Антилов С.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией как альтернатива лапаротомии при лечении рака эндометрия. Злокачественные опухоли. 2016; (4): 41–7. [Antilov S.V., Shevchuk A.S., Novikova E.G. Laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy, as alternative laparotomy at endometrium cancer surgery. Malignant tumours. 2016; (4): 41–7. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-41-47.
5. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Егорова А.В. Выбор объема хирургического лечения у больных раком тела матки. Злокачественные опухоли. 2020; 3s1: 3–10. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Egorova A.V. Choice of the volume of surgical treatment in patients with uterine body cancer. Malignant tumors. 2020; 3s1: 3–10. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-3-10.
6. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Mirza M.R., Sessa C.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer:

diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(1): 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.

7. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14(4): 65–71. [Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Biopsy of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of endometrial cancer: history and modernity. Tumors of the Female Reproductive System. 2018; 14(4): 65–71. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71.

8. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и саркома матки. Злокачественные опухоли. 2021; 11(3s2): 218–32. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G., Novikova O.V., Tyulandina A.S., Ulrich E.A., Fedenko A.A., Khokhlova S.V. Practical recommendations for the medicinal treatment of uterine body cancer and sarcoma uterus. Malignant Tumors. 2021; 11(3s2): 218–32. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14.

9. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010; 375(9721): 1165–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X.

10. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., Papanikolaou A., Dinas K., Mavromatidis G., Guyon F., Rodolakis A., Vergote I., Kalogianidi I. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020; 302(1): 249–63. doi: 10.1007/s00404-020-05587-2.

11. Guo W., Cai J., Li M., Wang H., Shen Y. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; 97(1). doi: 10.1097/MD.00000000000009520.

12. Frost J.A., Webster K.E., Bryant A., Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10(10). doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4.

13. Бершвили А.И., Лу О.В., Кочоян Т.М., Левкина Н.В., Керимов Р.А., Поликарпова С.Б. Сторожевые лимфатические узлы при раке тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 17(2): 68–74. [Berishvili A.I., Li O.V., Kochoyan T.M., Levkina N.V., Kerimov R.A., Polikarpova S.B. Sentinel lymph nodes in uterine body cancer. Tumors of

the Female Reproductive System. 2017; 17(2): 68–74. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-68-74.

14. Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ругер А.Н., Мамурова Г.А. Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки. Доктор. Ру. 2021; 20(8): 59–63. [Antonova I.B., Aleshikova O.I., Rieger A.N., Mamurova G.A. Diagnostic significance of lymphadenectomy and sentinel lymph node biopsy in patients with stage I and II uterine body cancer. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 59–63. (in Russian)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-59-63.

15. Кочатков А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 52–7. [Kochatkov A.V., Kharlov N.S. Biopsy of sentinel lymph nodes labeled indocyanin green in the surgical treatment of endometrial cancer: literature review and own experience. Siberian Cancer Journal. 2019; 18(2): 52–7. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-52-57.

16. Bogani G., Murgia F., Ditto A., Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2019; 153(3): 676–83. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254.

17. Accorsi G.S., Paiva L.L., Schmidt R., Vieira M., Reis R., Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. J Minim Invasive Gynecol. 2020; 27(4): 938–45. doi: 10.1016/j.jmig.2019.07.030.

18. Grassi T., Dell'Orto F., Jaconi M., Lamanna M., De Ponti E., Paderno M., Landoni F., Leone B.E., Fruscio R., Buda A. Two ultrastaging protocols for the detection of lymph node metastases in early-stage cervical

and endometrial cancers. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(9): 1404–10. doi: 10.1136/ijgc-2020-001298.

19. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Роговская Т.Т., Мкртчян Г.Б., Трифанов Ю.Н., Некрасова Е.А., Бежанова Е.Г., Ахмеров Р.Д., Микая Н.А., Урманчиева А.Ф., Канаев С.В. Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG). Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 304–8. [Berlev I.V., Ulrich E.A., Ibragimov Z.N., Huseynov K.D., Gorodnova T.V., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., Rogovskaya T.T., Mkrtychyan G.B., Trifanov J.N., Nekrasova E.A., Bezhanova E.G., Akhmerov R.D., Mikaya N.A., Urmancieva A.F., Kanaev S.V. Possibilities of detection of signal lymph nodes in endometrial cancer radioisotope and fluorescent (ICG). Problems in Oncology. 2017; 63(2): 304–8. (in Russian)].

20. Мкртчян Г.Б., Ибрагимов З.Н., Бежанова Е.Г., Ульрих Е.А., Урманчиева А.Ф., Берлев И.В. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин сигнальных лимфатических узлов у больных с раком шейки матки. Доктор.Ру. 2018; 146(2): 41–5. [Mkrtychyan G.B., Ibragimov Z.N., Bezhanova E.G., Ulrich E.A., Urmancieva A.F., Berlev I.V. Effectiveness of the fluorescent method using indocyanin signal lymph nodes in patients with cervical cancer. Doctor. Ru. 2018; 146(2): 41–5. (in Russian)].

21. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., Fotopoulou C., Gaffney D., Kehoe S., Lindemann K., Mutch D., Concin N.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer. 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 162(2): 383–94. doi: 10.1002/ijgo.14923.

Поступила/Received 17.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2023

Принята к публикации/Accepted 04.12.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алимов Владимир Александрович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии № 70, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва, Россия). E-mail: Alimovvladimir@gmail.com. SPIN-код: 6262-0720. ORCID: 0000-0002-6423-3917.

**Скугарев Сергей Анатольевич**, заведующий гинекологическим отделением, ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер» (г. Калуга, Россия). SPIN-код: 5682-7051. ORCID: 0000-0002-0521-8207.

**Греков Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6841-7128.

**Новикова Елена Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2143-9975.

**Ланцов Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер» (г. Калуга, Россия).

**Данилов Андрей Михайлович**, врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва, Россия).

**Сажина Алла Владимировна**, врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва, Россия).

**Афанасова Пелагея Николаевна**, врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва, Россия).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Алимов Владимир Александрович**: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

**Скугарев Сергей Анатольевич**: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

**Греков Дмитрий Николаевич**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Новикова Елена Григорьевна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Ланцов Дмитрий Сергеевич**: внесение ценного интеллектуального вклада в анализ и практическую интерпретацию методики микростадирования.

**Данилов Андрей Михайлович**: подсчет данных, написание статьи, сбор материала для обзора литературы.

**Сажина Алла Владимировна**: подсчет данных, написание статьи, сбор материала для обзора литературы.

**Афанасова Пелагея Николаевна**: подсчет данных, написание статьи, сбор материала для обзора литературы.

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 Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1), протокол № 15 от 13.11.2023.*

### **Информированное согласие**

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

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Vladimir A. Alimov**, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology No 70, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department (Moscow, Russia). E-mail: Alimovvladimir@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6423-3917.

**Sergey A. Skugarev**, MD, Head of Gynecology Department, Kaluga Regional Clinical Oncology Center (Kaluga, Russia). ORCID: 0000-0002-0521-8207.

**Dmitry N. Grekov**, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, Associate Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russia; Leading Researcher, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department (Moscow, Russia).

**Elena G. Novikova**, MD, Professor, Head of Gynecology, 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).

**Dmitry S. Lantsov**, MD, PhD, Head of Pathology Department, Kaluga Regional Clinical Oncology Center (Kaluga, Russia).

**Andrey M. Danilov**, MD, Oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department (Moscow, Russia).

**Alla V. Sazhina**, MD, Oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department (Moscow, Russia).

**Pelageya N. Afanasova**, MD, Oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Health Department (Moscow, Russia).

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Vladimir A. Alimov**: study conception, drafting of the manuscript.

**Sergey A. Skugarev**: study conception, drafting of the manuscript.

**Dmitry N. Grekov**: analysis of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Elena G. Novikova**: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Dmitry S. Lantsov**: making a valuable intellectual contribution to the analysis and practical interpretation of the microstage technique.

**Andrey M. Danilov**: data collection and analysis, writing of the manuscript

**Alla V. Sazhina**: data collection and analysis, writing a manuscript, collecting material for a literature review.

**Pelageya N. Afanasova**: data collection, writing 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.*

### **Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russia (2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia), protocol No. 15 dated November 13, 2023.*

### **Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Родионов Е.О., Миллер С.В., Цыганов М.М., Жуйкова Л.Д., Пикалова Л.В., Панкова О.В., Перельмутер В.М., Подолько Д.В., Мох А.А., Ананина О.А., Письменный Д.С., Маркович В.А., Лоос Д.М., Литвяков Н.В. Персонализированная адъювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого II–III стадий. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 45–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-45-54

For citation: Rodionov E.O., Miller S.V., Tsyganov M.M., Zhuykova L.D., Pikalova L.V., Pankova O.V., Perelmuter V.M., Podolko D.V., Mokh A.A., Ananina O.A., Pismenny D.S., Markovich V.A., Loos D.M., Litvyakov N.V. Personalized adjuvant chemotherapy for stage II–III non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 45–54. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-45-54

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО II–III СТАДИЙ

Е.О. Родионов<sup>1,2</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1</sup>, Л.Д. Жуйкова<sup>1</sup>,  
Л.В. Пикалова<sup>1,3</sup>, О.В. Панкова<sup>1</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1</sup>, Д.В. Подолько<sup>1</sup>,  
А.А. Мох<sup>1</sup>, О.А. Ананина<sup>1</sup>, Д.С. Письменный<sup>1</sup>, В.А. Маркович<sup>1</sup>, Д.М. Лоос<sup>1,2</sup>,  
Н.В. Литвяков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup>ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

### Аннотация

Основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический, при этом показатели общей выживаемости, особенно при местнораспространенном процессе, низкие. Химиорезистентность опухоли определяет низкую эффективность проводимого адъювантного лекарственного лечения. Особое внимание исследователей привлекает возможность оценки чувствительности опухоли к определенным химиопрепаратам. Наиболее изученными предикторами в настоящее время являются такие гены монорезистентности и множественной лекарственной устойчивости, как *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS*. **Цель исследования** – изучить результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого II–III стадии с использованием радикального хирургического вмешательства и персонализированной адъювантной химиотерапии. **Материал и методы.** В исследование включены 120 больных с немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилось хирургическое лечение, включающее радикальную резекцию легкого в объеме лоб-, билоб- или пульмонэктомии с медиастинальной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Далее больные были распределены на две группы. Основную группу составили 60 пациентов, которым после операции проведены курсы персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS* в виде платиносодержащих дублетов. Контрольную группу составили 60 пациентов, которым послеоперационная химиотерапия назначалась эмпирически. **Результаты.** В основной группе прогрессирование заболевания зафиксировано у 14 из 60 пациентов, трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – 76,7 % (медиана не достигнута). В группе контроля БРВ составила 53,3 % (28 из 60 пациентов), медиана составила 31,0 мес (от 4 до 36 мес); различия статистически значимы: Logrank test  $\chi^2=4,382$   $p=0,036$ . Общая 3-летняя выживаемость в основной группе составила 90,0 % (умерло 6/60 пациентов), в группе контроля – 61,7 % (умерло 23/60 пациентов), различия статистически значимы: Logrank test  $\chi^2=6,915$ ,  $p=0,009$ . **Заключение.** Разработанная программа комбинированного лечения НМРЛ с персонализированным назначением послеоперационной химиотерапии позволяет добиться улучшения показателей 3-летней безрецидивной и общей выживаемости.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиочувствительность, гены монорезистентности, комбинированное лечение, персонализированная адъювантная химиотерапия.



## PERSONALIZED ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR STAGE II–III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.O. Rodionov<sup>1,2</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1</sup>, L.D. Zhuikova<sup>1</sup>,  
L.V. Pikalova<sup>1,3</sup>, O.V. Pankova<sup>1</sup>, V.M. Perelmutter<sup>1</sup>, D.V. Podolko<sup>1</sup>, A.A. Mokh<sup>1</sup>,  
O.A. Ananina<sup>1</sup>, D.S. Pismenny<sup>1</sup>, V.A. Markovich<sup>1</sup>, D.M. Loos<sup>1,2</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk Regional Cancer Center  
115, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

Surgery is the standard of care for non-small cell lung cancer (NSCLC). The overall survival rates especially in patients with locally advanced lung cancer are low. The resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs reduces the efficacy of treatment. Special attention is paid to the feasibility of assessing the tumor sensitivity to certain chemotherapy drugs. Currently, the most studied predictors are monoresistance and multidrug resistance genes, such as *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* and *TYMS*. **The aim of the study** was to analyze the outcomes of combined modality treatment using radical surgery and personalized adjuvant chemotherapy for stage II–III NSCLC. **Material and Methods.** The study included 120 patients with stage II–III NSCLC, who underwent radical lung resection with mediastinal ipsilateral lymph node dissection. The patients were then divided into two groups. The main group consisted of 60 patients who received personalized platinum-based adjuvant chemotherapy based on the expression levels of the genes, such as *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* and *TYMS*. The control group consisted of 60 patients who received postoperative chemotherapy empirically. **Results.** In the main group, disease progression occurred in 14 out of 60 patients, three-year disease-free survival (DFS) was 76.7 % (the median was not reached). In the control group, DFS was 53.3 % (28 out of 60 patients), the median was 31.0 (4–36 months); the differences were statistically significant: Logrank test  $\chi^2=4.382$   $p=0.036$ . The overall three-year survival rate was 90.0 % in the main group (6/60 patients died) and 61.7 % in the control group (23/60 patients died), the differences were statistically significant: Logrank test  $\chi^2=6.915$ ,  $p=0.009$ . **Conclusion.** The personalized adjuvant chemotherapy resulted in the improved three-year relapse-free and overall survival rates in NSCLC patients.

**Key words:** non-small cell lung cancer, chemosensitivity, monoresistance genes, combined treatment, personalized adjuvant chemotherapy.

### Введение

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, в связи с чем является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем [1]. Прогноз этих пациентов во многом зависит от стадии заболевания. Согласно данным Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC), пятилетняя выживаемость колеблется от 52 % среди пациентов со стадией ПА до 19 % у пациентов с ППВ стадией [2].

Основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический [3], но только 30 % пациентов с впервые выявленным раком легкого подлежат радикальному лечению. При этом показатели общей выживаемости, особенно при местнораспространенном НМРЛ, остаются низкими [4]. Основной стратегией для улучшения общей выживаемости больных НМРЛ без активирующих мутаций является химиотерапия [3, 5]. Несмотря на доказанную эффективность

адьювантной химиотерапии (АХТ), результаты лечения остаются неудовлетворительными. По данным крупного метаанализа, преимущества в увеличении пятилетней выживаемости составили всего 4 % – от 60 до 64 % (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,81–0,92,  $p<0.0001$ ) [6].

Исходя из этого, актуальными остаются изучение молекулярно-биологических изменений в опухоли и поиск их ассоциаций с эффективностью лечения. Химиорезистентность опухоли определяет низкую эффективность проводимого лекарственного лечения. Особое внимание многих исследователей привлекает возможность оценки чувствительности опухоли к определенным химиопрепаратам. Наиболее изученными предикторами в настоящее время являются такие гены монорезистентности и множественной лекарственной устойчивости, как *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* и *TYMS* [7]. Исследование экспрессии указанных молекулярно-биологических маркеров может позволить выявить не только новые диагностические и предиктивные факторы

эффективности лечения, но и более персонализированно подойти к назначению рациональных режимов комбинированной химиотерапии [8].

**Цель исследования** – изучение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого II–III стадии с использованием радикального хирургического вмешательства и персонализированной адъювантной химиотерапии.

### Материал и методы

В период с 2015 по 2022 г. в исследование включено 120 больных с немелкоклеточным раком легкого II–III стадии, которые получили лечение в торакальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и у которых соматическое состояние позволило провести комбинированное лечение (по шкале ECOG-ВОЗ 0–1). До начала лечения всем больным проводилось комплексное обследование, включающее КТ органов грудной клетки, видеобронхоскопию с биопсией, УЗИ и КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. По показаниям выполнялись остеосцинтиграфия и МРТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием, ПЭТ/КТ всего тела. Для определения стадии заболевания использовали классификацию TNM (UICC) 7-го пересмотра.

На первом этапе комбинированного лечения проводилось хирургическое лечение, включающее радикальную резекцию легкого в объеме лоб-, билоб- или пульмонэктомии с медиастинальной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Далее больные были распределены на две группы. Основную группу составили 60 пациентов, которым после операции проведены курсы персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3* и *TYMS* в виде платиносодержащих дублетов со следующими химиопрепаратами: винорелбином, гемцитабином, этопозидом, паклитаксолом. На данный способ лечения получен патент РФ на изобретение № 2665133. Контрольную группу составили 60 пациентов, которым послеоперационная химиотерапия назначалась эмпирически.

Уровень экспрессии генов монорезистентности в операционном материале оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia [9].

Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с использованием лицензионной статистической программы «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM corp., США). Статистическая обработка клинико-морфологических характеристик пациентов исследуемых групп (пол, локализация, стадия, гистотип, объем операции) проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, различия по возрасту – с помощью

критерия Манна–Уитни. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами проводилось с помощью Logrank test. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , т. е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95 %.

### Результаты

Состав групп больных по полу, возрасту, распространенности опухоли, стадии и морфологическому типу был сопоставим (табл. 1), что позволило провести сравнительный анализ результатов лечения. Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией ТММ (Thoracic Morbidity and Mortality). В основной группе осложнения II степени развились у 21/60 (35,0 %), III степени – у 4/60 (6,7 %) больных. В контрольной группе осложнения II степени зафиксированы у 23 пациентов (38,3 %), III степени – у 6/60 (10,0 %) Различия в группах не значимы ( $p > 0,05$ ). Такие осложнения, как бронхиальный свищ и эмпиема плевры, пневмония, гемоторакс, различий по частоте и степени тяжести в сравниваемых группах не имели.

В обеих группах проведено от 4 до 6 курсов адъювантной химиотерапии. Персонализированная АХТ платиносодержащими дублетами проводилась по разработанному алгоритму выбора химиопрепаратов на основании градации уровней экспрессии генов монорезистентности (рис. 1). В основной группе персонализированная химиотерапия по схеме гемцитабин + карбоплатин проведена 28 (46,7 %), по схеме паклитаксел + карбоплатин – 18 (30,0 %), по схеме винорелбин + карбоплатин – 12 (20 %), по схеме этопозид + карбоплатин – 2 (3,3 %) пациентам. В группе контроля наиболее часто назначалась платиносодержащая ХТ с паклитаксолом – 40 (66,7 %) пациентам, пеметрексед – 11 (18,3 %), этопозид – 8 (13,3 %), винорелбин – 1 (1,7 %) больному.

В обеих группах осложнения адъювантной химиотерапии носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым осложнением являлась гематологическая токсичность (45 %), выраженность которой соответствовала преимущественно I–II степени, согласно критериями CTC-NCI. Значимых отличий по количеству нежелательных явлений в сравниваемых группах не выявлено (табл. 2).

При оценке отдаленных результатов установлено, что в основной группе прогрессирование заболевания зафиксировано у 14 из 60 пациентов, трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 76,7 % (медиана не достигнута). В группе контроля БРВ составила 53,3 % (28 из 60 пациентов), медиана – 31 мес (от 4 до 36 мес); различия статистически значимы: Logrank test  $\chi^2=4,382$

Таблица 1/Table 1

## Клинико-морфологические характеристики пациентов исследуемых групп

## Clinical and morphological characteristics of patients in the study groups

Показатель/Parameter	Основная группа/ Main group (n=60)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	p
Пол/Gender			
Мужчины/Man	45 (75,0 %)	52 (86,7 %)	0,104*
Женщины/Woman	15 (25,0 %)	8 (13,3 %)	
Возраст/Age (Me (Q1–Q3)), лет	62,5 (56,5–68,0)	61,0 (55,5–65,0)	0,449#
Локализация/Localization			
Центральный/Central	36 (60,0 %)	31 (51,7 %)	0,624*
Периферический/Peripheral	24 (40,0 %)	29 (48,3 %)	
Гистологическая форма/Histotype			
Плоскоклеточный/Squamous cell	24 (40,0 %)	34 (56,7 %)	0,148*
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	33 (55,0 %)	25 (41,7 %)	
Крупноклеточный/Large cell	3 (5,0 %)	1 (1,6 %)	
Стадия/Stage			
IIb	22 (36,7 %)	14 (23,3 %)	0,111*
IIIA	38 (63,3 %)	46 (76,7 %)	
Критерий T/Category T			
2	32 (53,3 %)	26 (43,3 %)	0,739*
3	26 (43,3 %)	29 (48,3 %)	
4	2 (3,4 %)	5 (8,4 %)	
Критерий T/Category T			
0	15 (25,0 %)	12 (20,0 %)	0,355*
1	15 (25,0 %)	18 (30,0 %)	
2	30 (50,0 %)	30 (50,0 %)	
Объем операции/Extent of surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	47 (78,3 %)	35 (58,3 %)	0,061*
Билобэктомия/Bilobectomy	3 (5,0 %)	5 (8,4 %)	
Пулмонэктомия/Pneumonectomy	10 (16,7 %)	20 (33,3 %)	

Примечания: \* – уровень значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона; # – уровень значимости различий по критерию Манна–Уитни; таблица составлена авторами.

Notes: \* – the level significance of differences according to  $\chi^2$  Pearson's test; # – the level of statistical of differences according to the Mann–Whitney test; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

## Осложнения адъювантной химиотерапии в исследуемых группах

## Adverse events of adjuvant chemotherapy in the study groups

Осложнение/Adverse event	Основная группа/ Main group (n=60)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	p*
Анемия/Anemia			
I–II степени/Grade I–II	10 (16,6 %)	11 (18,3 %)	0,816
III–IV степени/Grade III–IV	3 (5,0 %)	3 (5,0 %)	1,000
Лейкопения/Leukopenia			
I–II степени/Grade I–II	11 (18,3 %)	12 (20,0 %)	1,000
III–IV степени/Grade III–IV	4 (6,7 %)	3 (5,0 %)	1,000
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia			
I–II степени/Grade I–II	4 (6,7 %)	6 (10,0 %)	0,532
III–IV степени/Grade III–IV	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	1,000
Гепатотоксичность/Hepatotoxicity	13 (21,7 %)	10 (16,6 %)	0,499
Нефротоксичность/Nephrotoxicity	2 (3,3 %)	3 (5,0 %)	1,000
Тошнота, рвота/Nausea, vomiting	11 (18,3 %)	14 (23,3 %)	0,511
Артралгии, миалгии/Arthralgia, myalgia	15 (25,0 %)	10 (16,6 %)	0,273

Примечания: \* – уровень значимости различий по критерию  $\chi^2$  Пирсона; таблица составлена авторами.

Notes: \* – the level significance of differences according to  $\chi^2$  Pearson's test; created by the authors.

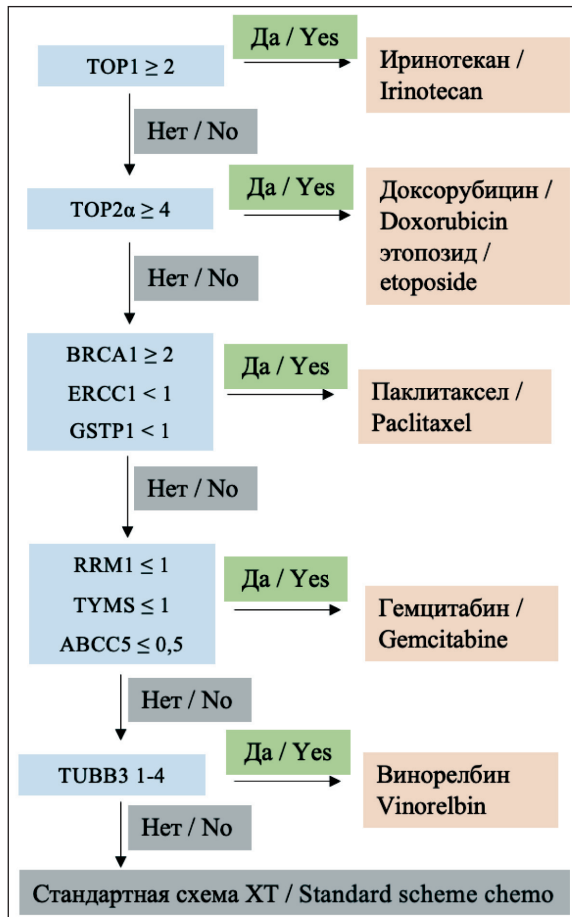


Рис. 1. Алгоритм выбора химиопрепаратов на основании градации уровней экспрессии генов монорезистентности. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Algorithm for selecting chemotherapy drugs based on the gradation of expression levels of monoresistance genes. Note: created by the authors

$p=0,036$  (рис. 2). Общая трехлетняя выживаемость в основной группе составила 90,0 % (умерло 6/60 пациентов), в группе контроля – 61,7 % (умерло 23/60 пациентов), различия статистически значимы: Logrank test  $\chi^2=6,915$ ,  $p=0,009$  (рис. 3).

### Обсуждение

На долю НМРЛ приходится примерно 80 % всех случаев рака легкого. Прогноз у пациентов с резектабельным НМРЛ неблагоприятный из-за возникновения химиорезистентности [10]. Показано, что экспрессия генов, связанных с репарацией ДНК, в клетках рака легкого тесно связана с их резистентностью к химиотерапии [11]. Среди этих генов наиболее изучен *ERCC1*. Его низкая экспрессия часто сопровождается увеличением заболеваемости раком легкого, в то время как его высокая экспрессия может вызвать быстрое восстановление поврежденной ДНК в клетках, что приводит к резистентности к цисплатину [12].

RRM1 является ферментом, ограничивающим скорость синтеза ДНК, его высокая экспрессия связана с резистентностью к гемцитабину. Была

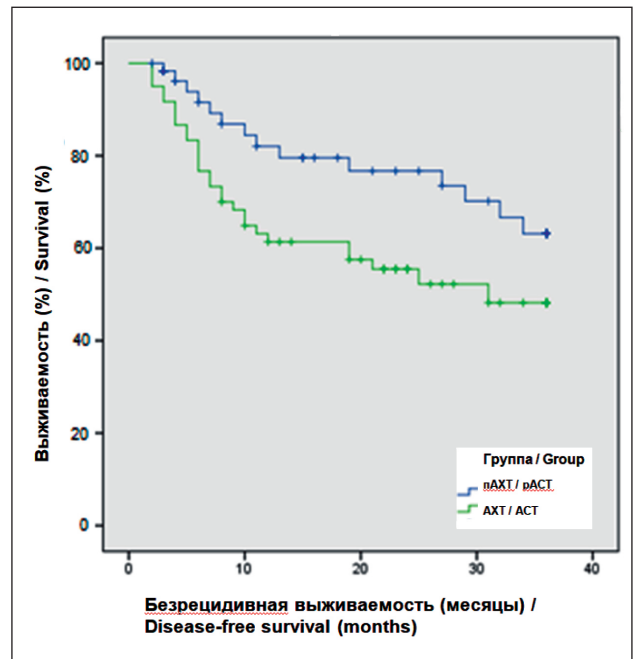


Рис. 2. Анализ трехлетней безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Майера. Примечания: пАХТ – группа с персонализированной адъювантной химиотерапией; АХТ – группа контроля; рисунок выполнен авторами  
Fig. 2. Three-year disease-free survival analysis by the Kaplan–Meier method. Notes: pACT – group with personalized adjuvant chemotherapy, ACT – control group; created by the authors

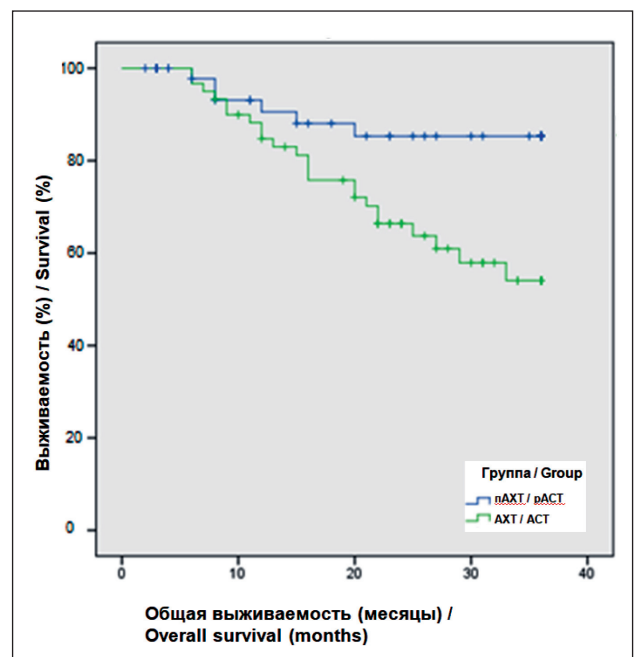


Рис. 3. Анализ трехлетней общей выживаемости по методу Каплана–Майера. Примечания: пАХТ – группа с персонализированной адъювантной химиотерапией; АХТ – группа контроля; рисунок выполнен авторами  
Fig. 3. Three-year Kaplan-Meier overall survival analysis. Notes: pACT – group with personalized adjuvant chemotherapy, ACT – control group; created by the authors



установлена обратная зависимость между экспрессией АВС-транспортёров подсемейства С и чувствительностью клетки к гемцитабину. Также показано, что избыток тимидилатсинтетазы (TYMS) приводит к тому, что переносимые дозы гемцитабина не могут «насытить» этот фермент и оказываются заведомо неэффективными [7].

Белок TUBB3, кодируемый одноименным геном, имеет самую тесную связь с чувствительностью раковых клеток к антимикротрубочковым химиотерапевтическим агентам. Пациенты с опухолями с низкой экспрессией TUBB3 лучше реагируют на паклитаксел и имеют более длительное среднее время выживания, в то время как эффективность препаратов против микротрубочек низкая у пациентов с высоким уровнем TUBB3 [13]. Также высокая экспрессия TUBB3 связана с хорошим ответом на адъювантную химиотерапию по схеме цисплатин/винорелбин.

BRCA1 играет решающую роль в репарации повреждений ДНК, регуляции клеточного цикла, апоптоза и контроле транскрипции. Высокий уровень экспрессии гена *BRCA1* повышает чувствительность к таксанам, тогда как отсутствие экспрессии приводит к высокой чувствительности к препаратам платины [7].

Иринотекан – противоопухолевый препарат растительного происхождения. Мишенью действия противоопухолевого препарата иринотекан является топоизомераза 1 (*TOP1*) – фермент, участвующий в изменении топологии ДНК и разрезающий нить ДНК для предотвращения ее суперспирализации и натяжения при репликации и транскрипции. Доксорубин и этопозид воздействуют на другой фермент группы топоизомераз – топоизомеразу 2α, высокая экспрессия которой коррелирует с ответом на лечение [8].

Показано, что исследования отдельных генов не позволяют точно судить о прогнозе, тогда как совместное их обнаружение может повысить прогностическую точность [14, 15]. Только по персонализированным результатам обнаружения можно разработать индивидуальные лечебные схемы, которые являются новым направлением в онкотерапии.

В настоящее время в литературе представлено ограниченное количество публикаций, освещающих результаты проспективных исследований по индивидуализированной адъювантной химиотерапии резектабельного НМРЛ. В работе D. Liu et al. выбор схемы адъювантной химиотерапии осуществлялся на основе экспрессии генов *ERCC1*, *TUBB3*, *TYMS* и *RRM1*. Лекарственное лечение после радикальной резекции легкого получили 66 пациентов. Общая 5-летняя выживаемость составила 77,5 %, у пациентов со стадией I, II и III НМРЛ – 85,7, 71,8 и 78,8 % соответственно. При этом у больных, получивших персонализированный режим химиотерапии, наблюдались значи-

тельно лучшие 5-летние результаты лечения, чем у пациентов с эмпирическим назначением АХТ (100 vs 71,0 %,  $p=0,0011$ ) [16].

J. Li et al. провели проспективное исследование с оценкой клинического значения экспрессии мРНК *RRM1*, *TUBB3* и *ERCC1* у 66 пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA, которым назначалась персонализированная химиотерапия гемцитабин + цисплатин или паклитаксел + цисплатин. У пациентов, получавших гемцитабин с персонализированным режимом, медиана БРВ составила 17 vs 10,5 мес при эмпирическом назначении химиотерапии (ОР 0,2147, 95 % ДИ: 0,07909–0,5827,  $p=0,0025$ ). При многомерном регрессионном анализе корреляции экспрессии генов с БРВ в подгруппах больных, получавших гемцитабин по эмпирическим показаниям, установлено, что прогноз у пациентов с низкой экспрессией *RRM1* был лучше, чем у пациентов с высокой экспрессией *RRM1*, получавших паклитаксел ( $p\leq 0,0039$ ) [12].

В 2022 г. опубликованы результаты крупного исследования ITACA (International Tailored Chemotherapy Adjuvant trial), которое включало 773 пациентов с резектабельным НМРЛ II–III стадии. Авторами проведена оценка прогностической ценности определения уровней экспрессии мРНК, *ERCC1* и *TYMS*. Пациенты были случайным образом распределены в четыре геномные подгруппы для выбора исследователем химиотерапии на основе платины ( $n=389$ ) или индивидуализированной химиотерапии ( $n=384$ ). Пятилетняя выживаемость у пациентов в группах составила 65,4 % (95 % ДИ 58,5–71,4 %) и 72,9 % (95 % ДИ 66,5–78,3 %) соответственно. Расчетное отношение рисков составило 0,77 (95 % ДИ 0,56–1,06,  $p=0,109$ ) для группы персонализированной АХТ по сравнению с группой контроля. Авторы сделали вывод, что, несмотря на незначимое улучшение показателей выживаемости, персонализированный подход к назначению АХТ является лучшим в соотношении эффективность/токсичность [17].

Проводимые исследования дают основу для клинического применения данных по резистентности к химиотерапии и поиска новых показаний для химиотерапевтических режимов при раке легкого. Однако основной причиной неудач данного подхода являются множественные молекулярно-генетические изменения в опухоли, поэтому не существует единого и постоянного механизма резистентности к химиотерапии при раке легкого. Ограничениями большинства исследований являются небольшое количество пациентов, отсутствие стандартизированной методики определения экспрессии генов монорезистентности, использование ограниченного числа генов для выбора химиотерапии.

В проведенном нами исследовании разработан и валидирован алгоритм на основе широкой панели генов, благодаря которому удалось существенно

улучшить результаты лечения пациентов с НМРЛ. Тем не менее отсутствие эффективности лечения может быть обусловлено высокой вариабельностью и зависимостью экспрессионных параметров для персонализированного назначения химиотерапии от самых разнообразных факторов. В этой связи актуально исследование соответствия назначения персонализированной схемы по экспрессионным маркерам и маркерам ДНК копийности в плане эффективности терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Щербаков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабишвили Э.Н. Рак легкого (C33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2021; 67(3): 361–7. [Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Shcherbakov A.M., Levchenko E.V., Barchuk A.A., Krotov N.F., Merabishvili E.N. Lung cancer (C33, 34). Morbidity, mortality, accuracy of registration, localization and histological structure (population study). Problems in Oncology. 2021; 67(3): 361–7. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-492-500.
2. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
3. Remon J., Soria J.C., Peters S.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021; 32(12): 1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
4. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G., Colditz G.A., Wong M.L., Francescatti A.B., Jones D.R., Schumacher J.R., Greenberg C.C., Chang G.J., Winchester D.P., McKellar D.P., Kozower B.D. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. Ann Surg. 2018; 268(4): 632–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002955.
5. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11(3s2): 36–54. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Moiseenko F.V., Reutova E.V., Reutova E.V., Sakaeva D.D., Smolin A.V., Ter-Ovanesov M.D. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO. 2021; 11(3s2): 36–54. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02.
6. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014; 383(9928): 1561–71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
7. Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Miller S.V., Cheremisina O.V., Frolova I.G., Tuzikov S.A., Litviakov N.V. Prognostic significance of ERCC1, RRM1, TOP1, TOP2A, TYMS, TUBB3, GSTP1 AND BRCA1 mRNA expressions in patients with non-small-cell lung cancer receiving a platinum-based chemotherapy. J BUON. 2020; 25(4): 1728–36.
8. Цыганов М.М., Родионов Е.О., Миллер С.В., Литвяков Н.В. Обоснование использования экспрессионных маркеров для персонализации химиотерапии рака лёгкого. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(9–10): 38–45. [Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Miller S.V., Litviakov N.V. Substantiation of Expressive Markers Use to Personalize Lung Cancer Chemotherapy. Antibiotics and Chemotherapy. 2015; 60(9–10): 38–45. (in Russian)].
9. Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2014; (1): 16–22. [Yumov E.L., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Tuzikov S.A. Expression of MDR-genes and monoresistance genes in non-small-cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014; (1): 16–22. (in Russian)].
10. Kim E.S. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. Adv Exp Med Biol. 2016; 893: 189–209. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1\_10.
11. Zhang Q., Sun T., Kang P., Qian K., Deng B., Zhou J., Wang R., Jiang B., Li K., Liu F., Wu S., Tan Q. Combined analysis of rearrangement of ALK, ROS1, somatic mutation of EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA, and mRNA expression of ERCC1, TYMS, RRM1, TUBB3, EGFR in patients with non-small cell lung cancer and their clinical significance. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77(3): 583–93. doi: 10.1007/s00280-016-2969-y.
12. Li J., Qiu Y., Yi J., Liu X., Zhang S., Tan D., Jing T., Liao Y., Tang M., Liu J., Wang H. Prospective Clinical Study of Postoperative Individualized Adjuvant Chemotherapy for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Based on mRNA Expression of the Molecular Markers RRM1, TUBB3, and ERCC1. J Oncol. 2021. doi: 10.1155/2021/8820691.
13. Yang Y.L., Luo X.P., Xian L. The prognostic role of the class III  $\beta$ -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0093997.
14. Han Y., Wang X.B., Xiao N., Liu Z.D. mRNA expression and clinical significance of ERCC1, BRCA1, RRM1, TYMS and TUBB3 in postoperative patients with non-small cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(5): 2987–90. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.5.2987.
15. Pesta M., Kulda V., Fiala O., Safranek J., Topolcan O., Krakorova G., Cerny R., Pesek M. Prognostic significance of ERCC1, RRM1 and BRCA1 in surgically-treated patients with non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2012; 32(11): 5003–10.
16. Liu D., Nakashima N., Nakano J., Tarumi S., Matsuura N., Nakano T., Nii K., Tokunaga Y., Go T., Yokomise H. Customized Adjuvant Chemotherapy Based on Biomarker Examination May Improve Survival of Patients Completely Resected for Non-small-cell Lung Cancer. Anticancer Res. 2017; 37(5): 2501–7. doi: 10.21873/anticancer.11591.
17. Novello S., Torri V., Grohe C., Kurz S., Serke M., Wehler T., Meyer A., Ladage D., Geissler M., Colantonio I., Cauchi C., Stoelben E., Ceribelli A., Kropf-Sanchez C., Valmadre G., Borra G., Schena M., Morabito A., Santo A., Gregorc V., Chiari R., Reck M., Schmid-Binder G., Folprecht G., Griesinger F., Follador A., Pedrazzoli P., Bearz A., Caffo O., Dickgreber N.J., Irtelli L., Wiest G., Monica V., Porcu L., Manegold C., Scagliotti G.V. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022; 33(1): 57–66. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.017. Erratum in: Ann Oncol. 2022.

Поступила/Received 01.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 19.06.2023

Принята к публикации/Accepted 27.06.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Родионов Евгений Олегович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава

России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

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

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

**Жуйкова Лилия Дмитриевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

**Пикалова Лидия Валентиновна**, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заместитель главного врача по организационно-методической работе, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

**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.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

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

**Мох Алена Андреевна**, ординатор отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

**Ананина Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, врач-статистик, 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.

**Письменный Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

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

**Лоос Дмитрий Максимович**, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

**Литвяков Николай Васильевич**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2546-0181. Researcher ID (WOS): C-3263-2012. Author-ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

**Цыганов Матвей Михайлович**: разработка концепции научной работы.

**Жуйкова Лилия Дмитриевна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Пикалова Лидия Валентиновна**: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

**Панкова Ольга Владимировна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Перельмутер Владимир Михайлович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Подолько Данил Владиславович**: поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

**Мох Алена Андреевна**: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

**Ананина Ольга Александровна**: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.



**Письменный Дмитрий Сергеевич:** сбор материала.

**Маркович Виталий Александрович:** сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание черновика статьи.

**Лоос Дмитрий Максимович:** сбор материала.

**Литвяков Николай Васильевич:** 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**

*Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00169 «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».*

### **Конфликт интересов**

*Авторы С. В. Миллер (доктор медицинских наук), Л. Д. Жуйкова (доктор медицинских наук), В. М. Перельмутер (доктор медицинских наук, профессор), Н. В. Литвяков (доктор биологических наук, профессор РАН) являются членами 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 № 6 от 30.10.2017 г.*

### **Информированное согласие**

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

## **ABOUT THE AUTHORS**

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

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

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

**Lilia D. Zhuikova**, MD, DSc, Head of Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

**Lidia V. Pikalova**, Junior Researcher, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Tomsk Regional Cancer Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-5347-2017. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

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

**Vladimir M. Perelmuter**, 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). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

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

**Alena A. Mokh**, MD, Postgraduate, Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3888-0632.

**Olga A. Ananina**, MD, PhD, Physician-Statistician, Senior Researcher of Laboratory of Epidemiology, 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.

**Dmitry S. Pismenny**, MD, PhD, Physician, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8973-8439.

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



**Dmitry M. Loos**, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4098-6076.

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

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Evgeniy O. Rodionov**: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey V. Miller**: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Matvey M. Tsyganov**: development of the concept of scientific work, carrying out molecular genetic research.

**Lilia D. Zhuikova**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Lidiya V. Pikalova**: a significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

**Olga V. Pankova**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Vladimir M. Perelmutter**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Danil V. Podolko**: search and analysis of literature sources, drafting of the manuscript.

**Alena A. Mokh**: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Olga A. Ananina**: a significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

**Dmitry S. Pismenny**: data collection.

**Vitaly A. Markovich**: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Dmitry M. Loos**: data collection.

**Nikolay V. Litvyakov**: analysis of scientific work, 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**

*The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00169 “Phenotype of BRCA-like tumors in the process of carcinogenesis and treatment”.*

#### **Conflicts of interest**

*Dr. S.V. Miller, Dr. L.D. Zhuikova, Prof. V.M. Perelmutter, Prof. N.V. Litvyakov are members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to the study.*

#### **Compliance with Ethical Standards**

*The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethical Committee of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 6 dated October 30, 2017.*

#### **Informed consent**

*All patients signed written informed consent for publication of data in a medical journal, including its electronic version.*

Для цитирования: Дайхес Н.А., Решульский С.С., Исаева М.Л., Виноградов В.В. Объективная оценка состояния глоточно-пищеводного сегмента как источника субститутивной фонации у пациентов после ларингэктомии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 55–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-55-63

For citation: Daikhes N.A., Reshulskiy S.S., Isaeva M.L., Vinogradov V.V. Objective evaluation of the pharyngoesophageal segment as a source of substitute phonation in patients after total laryngectomy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 55–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-55-63

## ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЛОТОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО СЕГМЕНТА КАК ИСТОЧНИКА СУБСТИТУТИВНОЙ ФОНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Н.А. Дайхес<sup>1,2</sup>, С.С. Решульский<sup>1,2</sup>, М.Л. Исаева<sup>1</sup>, В.В. Виноградов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России» Россия, 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

### Аннотация

**Цель исследования** – выявление объективных предикторов эффективности голосовой реабилитации после ларингэктомии для выбора оптимального метода голосовой реабилитации. **Материал и методы.** В исследование было включено 60 ларингэктомизированных пациентов мужского пола, стратифицированных в зависимости от выбора самим пациентом способа голосовой реабилитации на 2 равные группы: трахеопищеводное шунтирование с голосовым протезированием или пищеводный голос. Проведена комплексная оценка качественных и количественных показателей глоточно-пищеводного сегмента с использованием объективных методов: фиброэндоскопического исследования с оценкой акта глотания, высокоскоростной видеоэндоскопии, фарингоэзофагоманометрии высокого разрешения. Сопоставлялись объем онкологического лечения, результаты обследования глоточно-пищеводного сегмента и результат голосовой реабилитации. **Результаты.** Выявлены значимые различия в уровне давления покоя в глоточно-пищеводном сегменте: у пациентов с неудовлетворительным результатом наблюдался более высокий уровень давления, чем в случаях успешной реабилитации. У пациентов с неудовлетворительным результатом голосовой реабилитации псевдодивертикулы выявлены в 64 %, рубцовые стриктуры – в 25 %, фарингоспазм – в 11 % случаев. Псевдодивертикулы наблюдались у пациентов, которым проводилось вертикальное и аппаратное ушивание глотки. При проведении высокоскоростной эндоскопии нами описаны вибраторные паттерны псевдоголосовой щели, характерные для субститутивной фонации у ларингэктомизированных пациентов. Выявлено 5 разных типов псевдоголосовой щели, статистически достоверных различий между способами субститутивной фонации не выявлено. **Выводы.** Состояние глоточно-пищеводного сегмента является объективным предиктором успешности формирования субститутивной фонации и зависит от хирургической техники реконструкции глотки, объема онкологического лечения и течения послеоперационного периода. Комплексная оценка качественных и количественных параметров глоточно-пищеводного сегмента с использованием фиброэндоскопического, рентгеноскопического исследований и эзофагоманометрии высокого разрешения позволяет прогнозировать результат голосовой реабилитации.

**Ключевые слова:** рак гортани, ларингэктомия, голосовая реабилитация, пищеводный голос, трахеопищеводное шунтирование с голосовым протезированием.

# OBJECTIVE EVALUATION OF THE PHARYNGOESOPHAGEAL SEGMENT AS A SOURCE OF SUBSTITUTE PHONATION IN PATIENTS AFTER TOTAL LARYNGECTOMY

N.A. Daikhes<sup>1,2</sup>, S.S. Reshulskiy<sup>1,2</sup>, M.L. Isaeva<sup>1</sup>, V.V. Vinogradov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia

30, Volokolamskoe hwy, Bld. 20, Moscow, 123182, Russia

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**The study aimed** to identify objective predictors of the successful voice rehabilitation after total laryngectomy to select the optimal method of voice restoration. **Material and Methods.** The study included 60 laryngectomized male patients who were stratified into 2 equal groups depending on the patient's choice of voice restoration: tracheoesophageal puncture or esophageal voice. A comprehensive assessment of the qualitative and quantitative parameters of the pharyngoesophageal segment was carried out using the diagnostic procedures, such as: fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, high-speed video endoscopy, and high-resolution pharyngoesophageal manometry. The results of examination of the pharyngoesophageal segment were compared with the results of voice rehabilitation. **Results.** A significant difference in the resting pressure in the pharyngoesophageal segment between patients with successful and unsuccessful voice rehabilitation was found. The resting pressure in the pharyngoesophageal segment was higher in patients with unsuccessful voice rehabilitation than in patients with successful voice rehabilitation. Among patients with failed voice rehabilitation, 64 % had pseudodiverticula, 25 % had cicatricial strictures and 11 % had pharyngospasm. Pseudodiverticula were found only in patients who underwent vertical or apparatus pharyngeal closure. We described vibrating patterns of substitute phonation in laryngectomized patients and identified 5 different types of pseudoglottis. No significant differences between the methods of substitute phonation were found. **Conclusion.** The state of pharyngoesophageal segment is an objective predictor of successful substitute phonation and depends on the surgical technique of pharyngeal closure, the volume of cancer treatment and the course of the postoperative period. A comprehensive assessment of the qualitative and quantitative parameters of the pharyngoesophageal segment using fiberendoscopic, fluoroscopic studies and high-resolution pharyngoesophageal manometry allows prediction of voice rehabilitation outcomes

**Key words:** larynx cancer, total laryngectomy, voice rehabilitation, esophageal voice, tracheoesophageal voice.

## Введение

Вербальная коммуникация занимает главное место в общении человека, поэтому утрата голосовой функции и возможность ее компенсации являются основными факторами, определяющими личную и социальную жизнь пациентов после ларингэктомии [1, 2]. Некоторые исследователи отмечают, что только 55 % ларингэктомизированных пациентов используют одну из субститутивных форм голосовспроизведения после операции [3]. Пациент после ларингэктомии нуждается в новых источниках звука и энергии, чтобы получить заместительный (субститутивный) голос. Альтернативными источниками звука могут быть как механические устройства, так и анатомические структуры. Их комбинации создают различные по физиологии и биомеханике варианты субститутивного псевдоголоса с различными качественными и количественными акустическими характеристиками. Совершенствование голосовой реабилитации на основе объективных методов исследования за последние годы привело к существенному

улучшению качества жизни ларингэктомизированных пациентов [4]. Современные компьютерные технологии, такие как биоуправление, позволяют повысить эффективность голосовой реабилитации и сократить ее сроки [5]. При этом, по данным ряда авторов, пищеводным голосом овладевают от 24 до 89 % ларингэктомизированных пациентов, а при трахеопищеводном шунтировании до 20 % пациентов не добиваются звука псевдоголоса [6–10]. При обучении пациента пищеводному голосу и трахеопищеводном шунтировании с голосовым протезированием источником звука выступает глоточно-пищеводный сегмент (ГПС), вибрация слизистой оболочки которого и генерирует звуковую волну [11, 12]. Значение ГПС для формирования пищеводного голоса впервые продемонстрировано М. Зеemanом в 20-х гг. XX в. и описано по результатам рентгенологических исследований. Современные объективные методы диагностики позволяют детально оценить состояние ГПС, охарактеризовать физиологию субститутивной фонации и выявить факторы,

способствующие или препятствующие голосовой реабилитации [11–13].

**Цель исследования** – выявление объективных предикторов эффективности голосовой реабилитации после ларингэктомии для выбора оптимального метода голосовой реабилитации.

### Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов мужского пола, перенесших стандартную ларингэктомию по поводу злокачественного новообразования гортани. Методом стратифицированной выборки были сформированы 2 равные группы пациентов в зависимости от способа голосовой реабилитации: пищеводный голос (группа 1) или трахеопищеводное шунтирование с голосовым протезированием (группа 2). Критерием исключения из исследования было использование в ходе операции свободных и перемещенных лоскутов для реконструкции глотки.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов для математического моделирования и статистического анализа языка программирования Питон (Python 3.10). Для первичной обработки данных использовались библиотеки NumPy, Pandas, расчет описательных статистик проводился с применением модуля stats библиотеки Scipy, визуализация данных – с использованием библиотек Matplotlib и Seaborn.

Для проверки данных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признаков значения средних величин были представлены в виде  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое выборочной совокупности,  $m$  – среднееквадратичное отклонение). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для сравнения категориальных переменных несвязанных выборок использовался критерий согласия Пирсона. Для корреляционного анализа применялись коэффициенты Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

В группу 1 включено 30 ларингэктомизированных пациентов, на момент включения в исследование в возрасте от 33 до 77 лет, средний возраст –  $60,2 \pm 3,7$  года. У 28 (93,3 %) пациентов был выявлен плоскоклеточный рак гортани, у 1 (3,3 %) – аденокистозный рак гортани, у 1 (3,3 %) – хондросаркома гортани. У 1 пациента (3,3 %) диагностировано первично-множественное злокачественное новообразование – рак гортани и папиллярный рак щитовидной железы. Двум (6,6 %) пациентам ларингэктомия выполнена по поводу рецидива опухоли. У 2 (6,6 %) диагностирована II стадия заболевания, у 18 (60 %) – III стадия, у 10 (33,3 %) – IV стадия. Распространенность первичной опухоли (критерий Т): Т2 – 2 (6,6 %), Т3 – 19 (63,3 %), Т4 – 9 (30 %) наблюдений. Стандартная ларингэктомия

выполнена в 29 (96,6 %) случаях, комбинированная ларингэктомия – в 1 (3,3 %). В 1 (3,3 %) наблюдении хирургическое вмешательство включало тиреоидэктомию, в 7 (23 %) – одностороннюю шейную лимфодиссекцию, в 2 (6,6 %) случаях – двустороннюю шейную лимфодиссекцию. Лучевая терапия проведена 23 (76,6 %) пациентам, из них после ларингэктомии – 20 (66,6 %), в том числе 1 (3,3 %) больному в сочетании с радиомодификацией, в 3 (10 %) случаях лучевая терапия проводилась по поводу ранее выявленного первичного рака гортани, после чего выявлен рецидив заболевания, в связи с чем выполнена ларингэктомия. Оперативное лечение в объеме ларингэктомии получили 7 (23,3 %) больных. Ни одному из пациентов не проводилась химиотерапия. Таким образом, в 23 (76,6 %) случаях проведено комбинированное лечение (операция и лучевая терапия), в 7 (23,3 %) – хирургическое лечение.

В группу 2 включено 30 ларингэктомизированных пациентов мужского пола, на момент включения в исследование в возрасте от 47 до 83 лет, средний возраст составил  $64,5 \pm 3,2$  года. У всех пациентов ( $n=30$ , 100 %) диагностирован плоскоклеточный рак гортани. Трех (10 %) пациентам ларингэктомия выполнена по поводу рецидива опухоли. У 3 (10 %) больных диагностирована II стадия заболевания, у 17 (56,6 %) – III стадия, у 10 (33,3 %) – IV стадия. Распространенность первичной опухоли (критерий Т): Т1b – 1 (3,3 %) больной, Т3 – 19 (63,3 %), Т4 – 7 (23,3 %) наблюдений. Во всех случаях ( $n=30$ , 100 %) пациентам выполнена стандартная ларингэктомия. Хирургическое вмешательство включало тиреоидэктомию в 1 (3,3 %) случае, тиреоидэктомию и двустороннюю шейную лимфодиссекцию – в 1 (3,3 %). У 11 (36,6 %) больных выполнена односторонняя шейная лимфодиссекция, у 2 (6,6 %) – двусторонняя. Лучевая терапия проведена 24 (80 %) пациентам, из них 22 (73,3 %) – после ларингэктомии, в 2 (6,6 %) случаях лучевая терапия проведена по поводу ранее выявленного рака гортани, после лечения выявлен рецидив заболевания, в связи с чем выполнена ларингэктомия. Оперативное лечение в объеме ларингэктомии получили 7 (23,3 %) пациентов. В 2 (6,6 %) случаях проводилась неоадьювантная химиотерапия. Таким образом, в 23 (76,6 %) наблюдениях проведены хирургическое лечение и лучевая терапия, в 2 (6,6 %) – хирургическое лечение и химиотерапия, в 5 (16,6 %) – хирургическое лечение. При сравнении групп по возрасту и объему выполненным операциям значимых достоверных различий не выявлено.

Для комплексной оценки состояния ГПС проводился ряд объективных обследований, позволивших провести всесторонний анализ качественных и количественных параметров субститутивной фокации. Результаты объективных исследований были сопоставлены с разборчивостью заме-



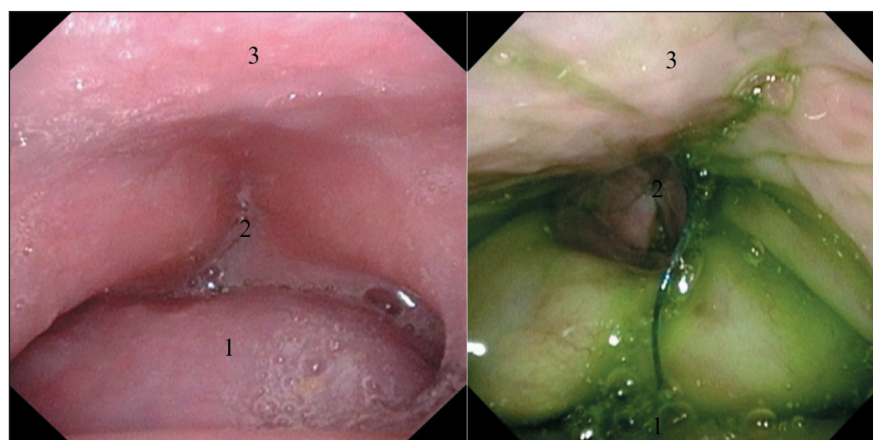


Рис. 1. Глоточно-пищеводная воронка при фиброэндоскопическом исследовании (слева) и оценке акта глотания (справа): 1 – корень языка; 2 – псевдоголосовая щель; 3 – задняя стенка глотки. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Pharyngoesophageal funnel in fiber endoscopic imaging (left) and in swallowing evaluation (right): 1 – base of tongue; 2 – pseudoglottis; 3 – posterior pharyngeal wall. Note: created by the authors

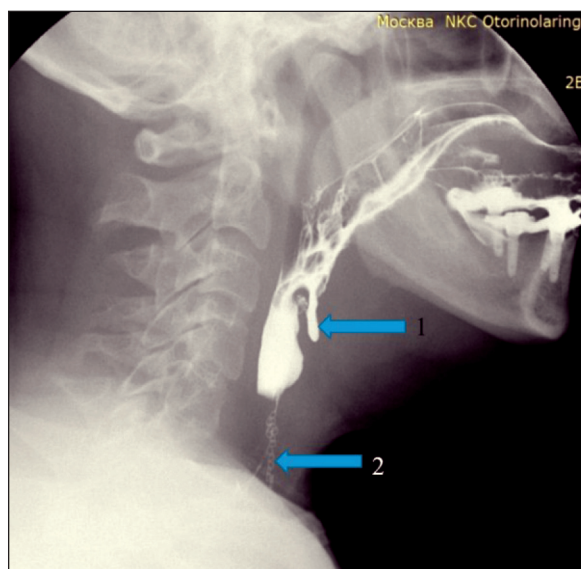


Рис. 2. Рентгеноскопическое исследование акта глотания: 1 – псевдодивертикул; 2 – клипсы сшивающего аппарата. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Fluoroscopic evaluation of swallowing: 1 – pseudodiverticulum; 2 – stapler suture clips. Note: created by the authors

стительной речи. Всем пациентам проводилось фиброэндоскопическое исследование глоточно-пищеводного сегмента с оценкой акта глотания с использованием системы Olympus VISERA Elite II 62 OTV-S200 и фиброларингоскопа диаметром 4 мм. Оценивались форма глоточно-пищеводной воронки, наличие рубцовых стриктур, псевдодивертикулов, а также задержка слюны и болюса в глоточно-пищеводной воронке, многократные проглатывания болюса, рефлюкс болюса из пищевода в глоточно-пищеводную воронку (рис. 1).

Для оценки структурных и функциональных характеристик ГПС и псевдоголосовой щели проводили рентгеноскопию акта глотания с контрастированием. В качестве контрастного вещества использовали 50 % водную суспензию сульфата бария. В прямой и боковой проекциях оценивали форму ГПС, наличие псевдодивертикулов, задержку контраста в глоточно-пищеводной воронке, наличие рефлюкса болюса (рис. 2).

Для оценки вибраторной функции слизистой оболочки псевдоголосовой щели и всестороннего понимания процесса генерации звука в изменившихся анатомических условиях в проведенном исследовании впервые в нашей стране нами был применен метод высокоскоростной видеоэндоскопии. Обследование проводилось с помощью высокоскоростной камеры с частотой кадров 4000 Гц и разрешением 256×256 пикселей (High-Speed Endocam, Wolf Corp., Книттлинген, Германия). Одновременно записывался звуковой сигнал (микрофон: тип B&K 4129 Bruel & Kjaer Corp., частота дискретизации 44,1 кГц, разрядность 16 бит).

Для регистрации субститутивной фонации пациента просили фонировать гласный звук «а». Вибрации слизистой псевдоголосовой щели записывались сверху высокоскоростной камерой, соединенной с ригидным эндоскопом 90°. Частота записи в 4000 Гц (4000 кадров в сек) позволила последовательно зафиксировать деформации слизистой глоточно-пищеводного сегмента. На каждом кадре слизистая оболочка образует видимое отверстие, которое и называется псевдоголосовой щелью (рис. 3).

Запись эндоскопического видеосигнала осуществляется автоматически после обеспечения визуального контроля технических параметров и нажатия кнопки и занимает 2 сек. Видео- и аудиосигнал обрабатывается автоматически во встроенном в эндоскопическую систему программном модуле. Анализ параметров псевдоголосовой щели проводился путем визуальной оценки кимограмм и видеозаписи в замедленном воспроизведении. Оценивали форму псевдоголосовой щели, локализацию видимой вибрации, наличие, выраженность и равномерность слизистой волны и относительную продолжительность фазы закрытия псевдоголосовой щели.

Манометрия высокого разрешения, являющаяся «золотым стандартом» в диагностике нарушений моторики пищевода, также впервые в нашей стране была проведена нами у ларингэктомированных пациентов для оценки интегральных количественных и качественных показателей внутриполостного

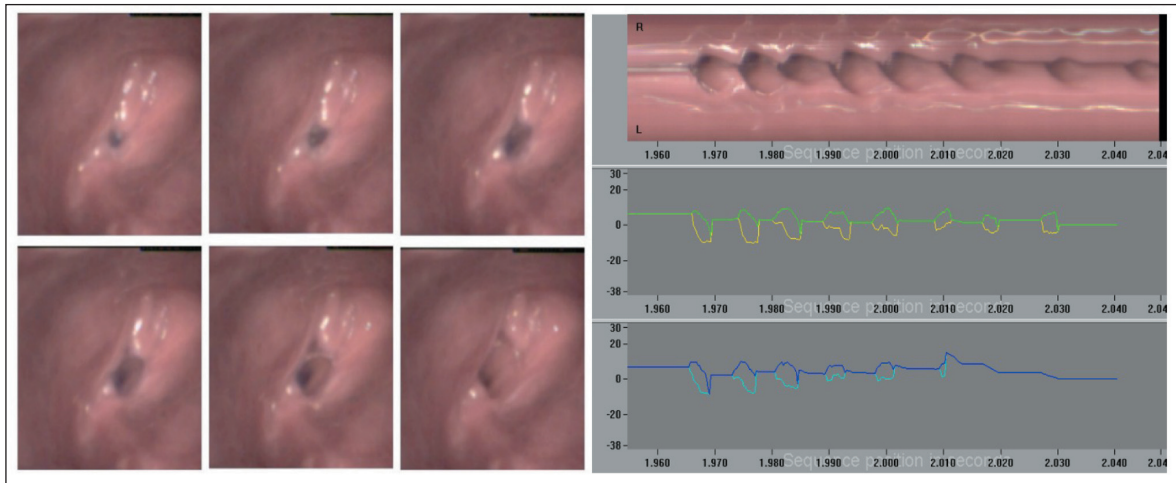


Рис. 3. Изменение формы псевдоголосовой щели (слева) и синхронизация слизистой волны, амплитуды и продолжительности фазы закрытия псевдоголосовой щели во время субститутивной фонации (справа). Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 3. Pseudoglottic shape changing (left) and synchronization of mucosal wave, amplitude and duration of closure phase in substitutive phonation (right). Note: created by the authors

давления, координированного сокращения стенок глоточно-пищеводного сегмента [14]. Исследование проводилось с использованием системы Solar GI HRM и твердотельного катетера с 36 сенсорами, внешний диаметр 4,2 мм. Катетер вводился через нос в пищевод на необходимую глубину и фиксировался пластырем к крылу носа. Глубина введения определялась в ходе предшествующего рентгеноскопического исследования акта глотания. Оценивались давление покоя и расслабление глоточно-пищеводного сегмента во время глотания жидкости объемом 5 мл, эруктации и заместительной фонации. В норме давление покоя верхнего пищеводного сфинктера составляет 35–45 мм рт. ст., расслабление верхнего пищеводного сфинктера – 70–95 % [11]. Графические результаты исследования представляют собой цветовую карту от синего до красного цвета в зависимости от уровня давления (рис. 4).

### Результаты

В группе 1 в 7 (24 %) случаях псевдоголос возник самопроизвольно, без занятий с логопедом. У 6 (20 %) пациентов пищеводный голос сформировался в срок от 1 до 3 мес занятий с логопедом, у 9 (28 %) – в срок от 3 до 6 мес, у 8 (27 %) больных за полгода занятий не удалось сформировать пищеводный голос. В группе 2 через полгода после установки голосового протеза в 21 (70 %) случае голосовой протез был заменен. В 9 (30 %) случаях по просьбе пациентов голосовой протез удален, при этом 2 (6,6 %) больных не удовлетворяло качество псевдоголоса, в 4 (13,3 %) наблюдениях не удалось добиться звука псевдоголоса даже после занятий с логопедом, в 3 (10 %) случаях пациенты приняли решение отказаться от голосового протеза из-за трудностей, связанных с уходом за протезом.

При фиброэндоскопическом исследовании мы выделили критерий задержки слюны в глоточно-

пищеводной воронке как показатель затруднения проходимости глоточно-пищеводного сегмента. Отсутствие либо незначительное количество слюны наблюдали в группе 1 в 13 (43,4 %) и в группе 2 – в 16 (53,33 %) случаях, умеренное количество слюны – у 8 (26,6 %) и у 9 (30 %) пациентов соответственно, большое количество слюны либо полностью заполненная слюной глоточно-пищеводная воронка отмечены у 9 (30 %) больных в группе 1 и у 5 (16,6 %) – в группе 2. При сравнении результатов эндоскопического исследования не выявлено значимых различий между группами ( $p$ -value=0,2137).

При высокоскоростной эндоскопии нами описаны вибраторные паттерны слизистой псевдоголосовой щели, характерные для субститутивной фонации у ларингэктомированных пациентов. Выявлено 5 разных типов псевдоголосовой щели в зависимости от формы (рис. 5). Описаны локализация и характеристики вибрации слизистой, а также типы замыкания псевдоголосовой щели. Исследуемые вибраторные характеристики представлены в таблице.

При оценке результатов состояния глоточно-пищеводного сегмента по результатам манометрии высокого разрешения получены следующие показатели давления покоя: в группе 1 (ПГ) минимальное давление составило 15 мм рт. ст., максимальное – 86 мм рт. ст., среднее –  $40 \pm 7,7$  мм рт. ст. В группе 2 (ТПШ) минимальное значение – 0 мм рт. ст., максимальное – 92 мм рт. ст., среднее –  $40 \pm 8,8$  мм рт. ст.

### Обсуждение

Такие признаки, как задержка слюны или контрастного болюса в глоточно-пищеводной воронке, рефлюкс болюса из пищевода в глоточно-пищеводную воронку, наблюдались в случаях трудностей при формировании субститутивной

Таблица/Table

Вибраторные характеристики псевдоголосовой щели  
Vibration patterns of pseudoglottis

Параметр/Parameter	Критерии оценивания/ Evaluation criteria	ПГ/ EV (n=30)	ТПШ/ TEV (n=30)	p-value (критерий $\chi^2$ Пирсона)/ Pearson's $\chi^2$ -test)
Форма псевдоголосовой щели/ Pseudoglottis shape	Округлая/Round	5 (16,7 %)	3 (10 %)	0,536
	Треугольная/Triangular	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	
	Плоская, со смыканием боковых стенок/ Lat with lateral walls closure	3 (10 %)	5 (16,7 %)	
	Плоская, со смыканием передней и задней стенок/ Flat with posterior and anterior walls closure	10 (33,3 %)	8 (26,7 %)	
	Неправильной формы/Irregular	8 (26,7 %)	12 (40 %)	
Локализация вибрации/ Vibration localozation	Задняя стенка/Posterior wall	3 (10 %)	4 (13,3 %)	0,877
	Передняя стенка/Anterior wall	3 (10 %)	2 (6,6 %)	
	Боковая стенка/Lateral wall	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	
	2 или 3 стенки/2 or 3 walls	9 (30 %)	10 (30 %)	
	Все стенки/All walls	9 (30 %)	11 (33,3 %)	
Слизистая волна/ Mucosal wave	Вибрация отсутствует/No vibration	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	0,147
	Хорошо выражена/Well expressed	10 (33,3 %)	16 (53,3 %)	
	Слабо выражена/Weakly expressed	16 (53,3 %)	12 (40 %)	
Характер вибрации/ Vibration charecteristic	Отсутствует/No mucosal wave	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	0,359
	Равномерная/Regular	7 (23,3 %)	10 (33,3 %)	
	Неравномерная/Irregular	19 (63,3 %)	18 (60 %)	
Замыкание псевдог- лосовой щели/ Closure of psudoglot- tis	Отсутствует/No vibration	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	0,434
	Полное/Full	13 (43,3 %)	15 (50 %)	
	Частичное/Partial	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	
	Отсутствует/No closure	10 (33,3 %)	11 (37,7 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

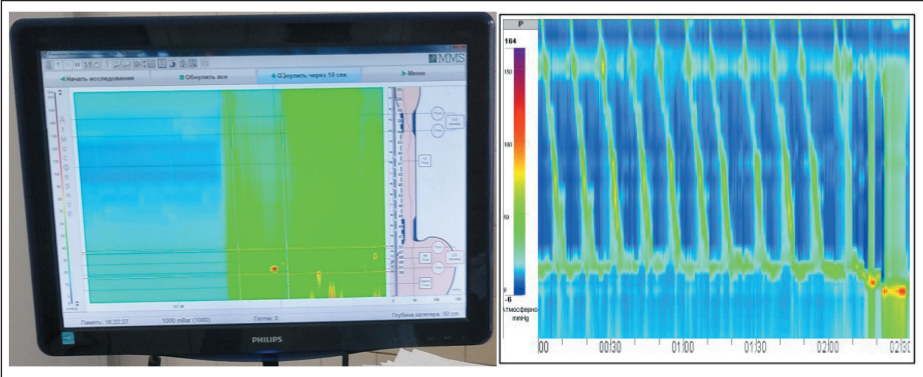


Рис. 4. Визуализация результатов манометрии высокого разрешения на экране компьютера во время исследования и в протоколе по результатам исследования. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Visualisation of high-resolution manometry results on screen during procedure and in final protocol. Note: created by the authors

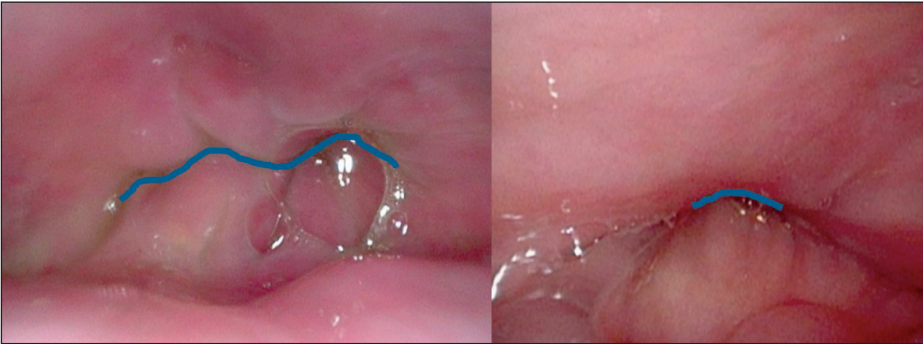


Рис. 5. Псевдоголосовая щель неправильной формы (слева) и плоская со смыканием передней и задней стенок (справа). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Pseudoglottis: irregular shape (left) and flat antero-posterior shape (right). Note: created by the authors



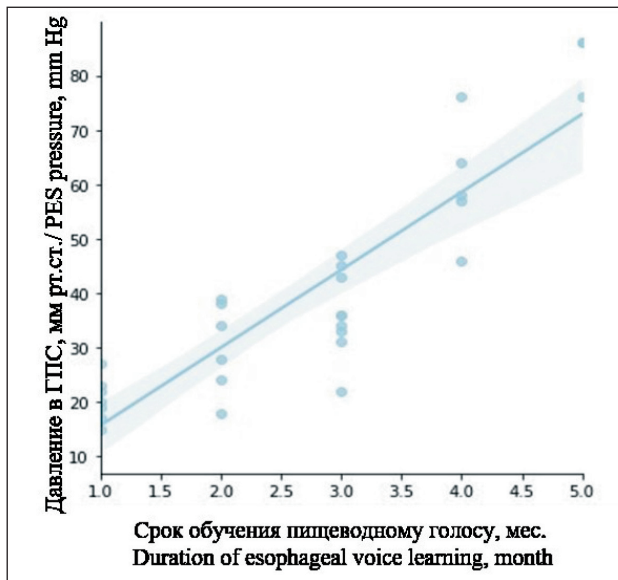


Рис. 6. Зависимость срока обучения пищеводному голосу от давления покоя в глоточно-пищеводном сегменте. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Dependence of the period of learning the esophageal voice on the resting pressure in the pharyngo-esophageal segment. Note: created by the authors

фонации и, по-видимому, могут являться скрининговыми симптомами, требующими дальнейшего обследования. Эти признаки выявляются как при эндоскопическом, так и при рентгеноскопическом исследованиях. Результаты рентгеноскопии продемонстрировали большую длину ГПС при использовании вертикального и аппаратного ушивания глотки. Псевдодивертикулы также выявлены только при вышеуказанных способах формирования глоточно-пищеводного анастомоза.

При сравнении групп по вибраторным характеристикам псевдоголосовой щели значимых различий не выявлено ( $p\text{-value}=0,536$ ). Из этого можно заключить, что вибраторные паттерны не приобретаются в ходе голосовой реабилитации, а зависят от формирования неоглоттиса и способа ушивания глоточно-пищеводного анастомоза. Целесообразно дальнейшее изучение вибраторных паттернов при использовании свободных и перемещенных лоскутов.

Для качества субститутивной фонации наибольшее значение имеет давление покоя в верхнем пищеводном сфинктере, как источнике вибрации слизистой оболочки и генерации звука. При этом были выявлены положительная корреляция с коэф-

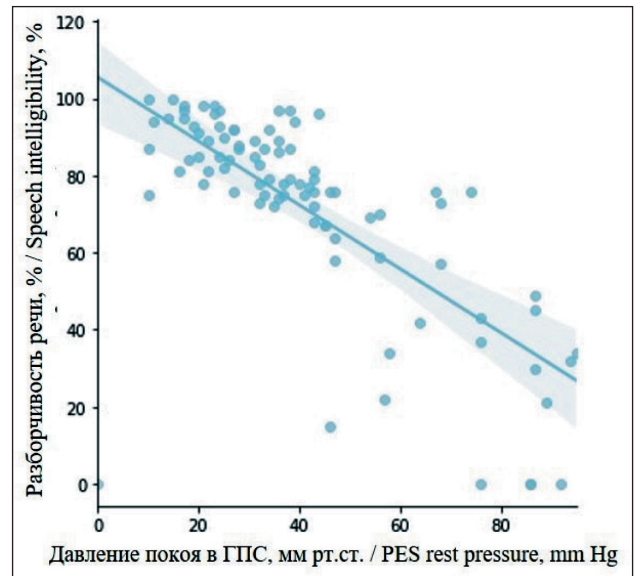


Рис. 7. Зависимость разборчивости субститутивной речи от уровня давления покоя в глоточно-пищеводном сегменте.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Dependence of the substitute speech intelligibility on the resting pressure in the pharyngo-esophageal segment. Note: created by the authors

фициентом корреляции Спирмена 0,87 и линейная зависимость между сроком обучения пищеводному голосу и давлением покоя ГПС (рис. 6). Результаты сравнения показателей давления покоя в глоточно-пищеводном сфинктере и разборчивости субститутивной речи исследования продемонстрировали отрицательную корреляционную зависимость с коэффициентом корреляции Спирмена -0,72 (рис. 7).

### Заключение

Состояние глоточно-пищеводного сегмента имеет важнейшее предиктивное значение для формирования субститутивной фонации у пациентов после ларингэктомии. В нашем исследовании впервые в нашей стране ларингэктомизированным пациентам проведены такие методы исследования, как высокоскоростная эндоскопия и манометрия высокого разрешения. Выявлены объективные критерии-предикторы эффективности голосовой реабилитации после ларингэктомии, разработан алгоритм объективных исследований, позволяющих прогнозировать успешность голосовой реабилитации при трахеопищеводном шунтировании с голосовым протезированием и обучении пищеводному голосу.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ткаченко Г.А., Подвязников С.О., Мудунов А.М., Обухова О.А., Ахундов А.А., Хуламханова М.М., Скворцова Е.И. Психологический дистресс у онкологических больных после ларингэктомии. Опухоли головы и шеи. 2019; 9(1): 104–10. [Tkachenko G.A., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M., Obukhova O.A., Akhundov A.A., Khulamkhanova M.M., Skvortsova E.I. Psychological distress in cancer patients after laryngectomy. Head and Neck Tumors. 2019; 9(1): 104–10. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-104-110.
2. Allegra E., La Mantia I., Bianco M.R., Drago G.D., Le Fosse M.C., Azzolina A., Grillo C., Saita V. Verbal performance of total laryngectomized patients rehabilitated with esophageal speech and tracheoesophageal speech: impacts on patient quality of life. Psychol Res Behav Manag. 2019; 12: 675–81. doi: 10.2147/PRBM.S212793.
3. Slouka D., Kučera R., Hošek P., Gál B., Trčka O., Kostlivý T., Havel D. Key problems of the quality of life of patients after total laryngectomy. Kontakt. 2018; 20(3): 230–6. doi: 10.1016/j.kontakt.2018.08.006.



4. Kapila M., Deore N., Palav R.S., Kazi R.A., Shah R.P., Jagade M.V. A brief review of voice restoration following total laryngectomy. *Indian J Cancer*. 2011; 48(1): 99–104. doi: 10.4103/0019-509X.75841.

5. Балацкая Е.Н., Чойнзонов Е.Л., Красавина Е.А., Абдулкина Н.Г., Горелова Ю.В. Современные подходы к голосовой реабилитации больных раком гортани с использованием биоуправления и компьютерных технологий. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26(3): 133–6. [Balatskaya L.N., Choinzonov E.L., Krasavina E.A., Abdulkina N.G.I., Gorelova Yu.V. Modern approaches to vocal rehabilitation of laryngeal cancer patients using biological feedback and computer technologies. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26(3): 133–6. (in Russian)].

6. Красавина Е.А., Балацкая Е.Н., Чойнзонов Е.Л. Биологическая обратная связь в голосовой реабилитации больных после ларингэктомии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019. 1(3): 32–6. [Krasavina E.A., Balatskaya L.N., Choinzonov E.L. Biofeedback in voice rehabilitation of patients after laryngectomy. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2019. 1(3): 32–6. (in Russian)]. doi: 10.36425/2658-6843-2019-3-32-36.

7. Albirmawy O.A., Elsheikh M.N., Saafan M.E., Elsheikh E. Managing problems with tracheoesophageal puncture for alaryngeal voice rehabilitation. *J Laryngol Otol*. 2006; 120(6): 470–7. doi: 10.1017/S0022215106000752.

8. Уклонская Д.В., Косова Е.В. Логопедические технологии улучшения акустических характеристик звуковой речи при трахеопищеводном шунтировании с протезированием. *Злокачественные опухоли*. 2020; 10(3s1): 102–3. [Uklonskaya D.V., Kosova E.V. Speech Therapy Work on Improvement of Acoustic Characteristics of Sonorous Speech after Tracheoesophageal Bypass Surgery with Prosthetics in Persons with Removed Larynx. *Malignant Tumours*. 2020; 10(3s1): 102–3. (in Russian)].

9. Кузьмин Е.Н., Белоцерковский И.В. Результаты трахеопищеводного шунтирования с протезированием у пациентов после ларингэктомии в зависимости от дозы проведенной лучевой терапии. *Онкологический журнал*. 2018; 12(1): 36–45. [Kuzmin Y.N., Belotserkovsky I.V. The results of tracheoesophageal shunting in patients after laryngectomy,

depending on the dose of radiation therapy. *Oncological Journal*. 2018; 12(1): 36–45. (in Russian)].

10. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С., Федорова Е.Б., Исаева М.Л. Сравнительная характеристика методик формирования глоточно-пищеводного анастомоза и бесканальной трахеостомы у ларингэктомизированных пациентов. *Российская оториноларингология*. 2023. 22(1): 18–23. [Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulskii S.S., Fedorova E.B., Isaeva M.L. Comparative characteristics of methods for formation of pharyngo-esophageal anastomosis and tubeless tracheostomy in laryngectomized patients. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023. 22(1): 18–23. (in Russian)]. doi: 10.18692/1810-4800-2023-1-18-23.

11. Балацкая Л.Н., Красавина Е.А. Возможности голосовой реабилитации больных раком гортани после ларингэктомии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; (s2): 13–5. [Balatskaya L.N., Krasavina E.A. Possibilities of voice rehabilitation of patients with laryngeal cancer after laryngectomy. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; (s2): 13–5. (in Russian)].

12. Chotipanich A. Total Laryngectomy: A Review of Surgical Techniques. *Cureus*. 2021; 13(9). doi: 10.7759/cureus.18181.

13. Федорова Е.Б., Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С., Хабазова А.М. Совершенствование хирургического этапа комплексной реабилитации пациентов при раке гортани. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2021; 11(3): 258–64. [Fedorova E.B., Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S., Khabazova A.M. Improving the Surgical Stage of Complex Rehabilitation of Patients with Laryngeal Cancer. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2021; 11(3): 258–64. (in Russian)]. doi: 10.34883/Pl.2021.11.3.014.

14. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., Бордин Д.С., Морозов С.В., Валитова Э.Р., Исаков В.А., Смирнов А.А., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Манометрия пищевода высокого разрешения. Методические рекомендации. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7(2–2): 3–55. [Kaiybsheva V.O., Nikonov E.L., Bordin D.S., Morozov S.V., Valitova E.R., Isakov V.A., Smirnov A.A., Fedorov E.D., Shapovalyants S.G. Manometry of the esophagus of high resolution. *Guidelines. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018; 7(2–2): 3–55. (in Russian)].

Поступила/Received 23.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дайхес Николай Аркадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России»; заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6943-2426. ORCID: 0000-0001-5636-5082.

**Решульский Сергей Сергеевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии ЛОР-органов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России»; доцент кафедры оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1468-6587. ORCID: 0000-0001-8600-1343.

**Исаева Мария Леонидовна**, младший научный сотрудник научно-клинического отдела онкологии ЛОР-органов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России» (г. Москва, Россия). E-mail: kuzukina@mail.ru. SPIN-код: 8476-1163. ORCID: 0000-0002-4764-9865.

**Виноградов Вячеслав Вячеславович**, доктор медицинских наук, руководитель научно-клинического отдела онкологии ЛОР-органов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России»; профессор кафедры оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4923-8138. ORCID: 0000-0002-7808-5396.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Дайхес Николай Аркадьевич**: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Решульский Сергей Сергеевич**: разработка концепции научной работы, коррекция и утверждение итогового варианта статьи.

**Исаева Мария Леонидовна**: сбор и обработка данных, статистическая обработка, написание статьи.

**Виноградов Вячеслав Вячеславович**: коррекция и утверждение 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.*

**Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии (Россия, 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2), протокол № 02/21 от 26.04.2021 г.*

**Информированное согласие**

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

**ABOUT THE AUTHORS**

**Nikolai A. Daikhes**, MD, Professor, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5636-5082.

**Sergei S. Reshulskiy**, MD, DSc, Head of the Department of ENT Oncology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8600-1343.

**Maria L. Isaeva**, Junior Researcher, ENT Oncology Department, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia (Moscow, Russia). E-mail: kuzukina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4764-9865.

**Vyacheslav V. Vinogradov**, MD, DSc, Head of the Department of ENT Oncology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; Professor, Department of Otorhinolaryngology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7808-5396.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Nikolai A. Daikhes**: study design and conception, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergei S. Reshulskiy**: study design and conception, correction and final approval of the version of the manuscript.

**Maria L. Isaeva**: data collection and analysis, study analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Vyacheslav V. Vinogradov**: correction and final approval of the 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.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (30, Volokolamskoe hwy, bld 20, Moscow, 123182, Russia), protocol No. 02/21 dated April 26, 2021.*

**Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., Горустович О.А., Карпович Ю.И., Рубинский А.Ю., Смирнова Т.А., Бабенко А.С. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 64–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73

For citation: Karput I.A., Snezhitskii V.A., Kurbat M.N., Gorustovich O.A., Karpovich Yu.I., Rubinskii A.Yu., Smirnova T.A., Babenka A.S. Changes in left ventricular systolic and diastolic function after chemotherapy for breast cancer with doxorubicin. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 64–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ

И.А. Карпуть<sup>1</sup>, В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, М.Н. Курбат<sup>1</sup>, О.А. Горустович<sup>1</sup>,  
Ю.И. Карпович<sup>1</sup>, А.Ю. Рубинский<sup>2</sup>, Т.А. Смирнова<sup>1,3</sup>, А.С. Бабенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Максима Горького, 80

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр»

Беларусь, 230030, г. Гродно, ул. Болдина, 9

<sup>3</sup>УЗ «Гродненская университетская клиника»

Беларусь, 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 52

<sup>4</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Держинского, 83

### Аннотация

**Введение.** Выявление кардиотоксического эффекта на фоне химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований является одной из важнейших задач практикующего врача. **Цель исследования** – изучить изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне ХТ доксорубицином у пациенток с первичным раком молочной железы (РМЖ) и выявить потенциальные маркеры ранней кардиотоксичности (КТ). **Материал и методы.** В исследование включено 100 пациенток с верифицированным раком молочной железы, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь). **Результаты.** В исследуемой выборке у 100 пациенток с РМЖ до и после ХТ измеряли ряд показателей ЭхоКГ. В зависимости от выбора порогового уровня относительного снижения глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) в % зафиксированы различные значения медиан в подгруппах с КТ и без КТ (до и после ХТ). Представлены данные о разности относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами с КТ и без КТ, что показывает, насколько велики различия между подгруппами в % после окончания ХТ. На фоне отсутствия статистически значимых отличий зафиксированы тенденции к росту или снижению показателей, что может характеризовать их как потенциальные маркеры КТ на раннем этапе. **Заключение.** Таким образом, индексированный конечный систолический объем, пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца могут представлять интерес для диагностики КТ на ранних этапах; в случае невозможности измерения относительного снижения GLS данные показатели совокупно могут указывать на развитие КТ эффекта. Учитывая разнонаправленность изменений показателей ЭхоКГ, с целью подтверждения ранней КТ требуется построение многофакторных моделей, в том числе моделей классификаций.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, антрациклины, кардиотоксичность, ЭхоКГ, глобальная деформация миокарда.

# CHANGES IN LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION AFTER CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER WITH DOXORUBICIN

I.A. Karput<sup>1</sup>, V.A. Snezhitskii<sup>1</sup>, M.N. Kurbat<sup>1</sup>, V.A. Gorustovich<sup>1</sup>,  
Yu.I. Karpovich<sup>1</sup>, A.Yu. Rubinskii<sup>2</sup>, T.A. Smirnova<sup>1,3</sup>, A.S. Babenka<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University

80, Maxim Gorky St., Grodno, 230009, Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Cardiological Center

9, Boldin St., Grodno, 230030, Belarus

<sup>3</sup>Grodno University Clinic

52, Leninsky Komsamola St., Grodno, 230030, Belarus

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University

83, Derzhinsky Ave., Minsk, 220116, Belarus

## Abstract

**Introduction.** Detection of the cardiotoxic effect during chemotherapy (CT) for malignant neoplasms is one of the most important tasks of a practicing physician. **Purpose:** to study changes in left ventricular systolic and diastolic function using echocardiography (EchoCG) during chemotherapy with doxorubicin in patients with primary breast cancer (BC) and to identify potential markers of early cardiotoxicity (CT). **Material and Methods.** The study included 100 patients with a confirmed diagnosis of breast cancer who were treated at the health care institution "Grodno University Clinic" (Grodno, Belarus). **Results.** In the study sample, a number of EchoCG parameters were measured before and after chemotherapy in 100 patients with breast cancer. Depending on the choice of the threshold level of relative reduction in global longitudinal strain (GLS) in %, different median values were recorded in the subgroups with and without CT (before and after chemotherapy). Data are presented on the difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % between the subgroups with CT and without CT, which shows how large the differences between the subgroups are in % after the end of chemotherapy. Against the background of the absence of statistically significant differences, trends towards an increase or decrease in indicators were recorded, which can characterize them as potential CT markers. **Conclusion.** We hypothesize that indexed end-systolic volume, indexed end-diastolic volume, early diastolic peak velocity of lateral mitral annulus motion may be considered as potential CT markers in the subclinical stage along with GLS; if it is impossible to measure a relative decrease in GLS, these indicators collectively may indicate the development of a CT effect at the subclinical stage. When diagnosing a relative decrease in the GLS index by less than 15 %, but by more than 10 %, we propose to consider the indexed end-systolic volume index as a marker of the early CT effect if its increase after the end of chemotherapy is recorded by 10 % or more, respectively.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, anthracyclines, cardiotoxicity, echocardiography, global myocardial deformation.

Выявление кардиотоксического эффекта на фоне химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований является одной из наиболее важных задач практикующего врача. Особое внимание специалисты уделяют субклиническим проявлениям этого эффекта, поскольку сохраняется возможность предотвратить развитие необратимой дисфункции миокарда и снизить смертность от сердечно-сосудистых событий [1].

В настоящее время разработан ряд рекомендаций по диагностике кардиотоксичности (КТ) с помощью оценки функционального состояния миокарда методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Международного общества по кардиоонкологии (Северная Америка) для оценки функции миокарда на фоне проведения ХТ следует применять speckle tracking

ЭхоКГ. Данный метод позволяет рассчитать динамику глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) (снижение более 15 %) – одного из важнейших параметров диагностики КТ на субклиническом этапе. Кроме этого, для выявления дисфункции миокарда проводят оценку фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), отношения скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца ( $E/e'$ ), объема левого желудочка (ЛЖ), объема левого предсердия, массы миокарда ЛЖ и др. показателей [2]. По мнению специалистов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики, снижение GLS более 15 % является показателем субклинической КТ. При этом снижение в диапазоне 8–15 %



нельзя трактовать однозначно [3]. Наряду с этим, согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов, показателем субклинической КТ считают снижение GLS более 12 % [4]. В практических рекомендациях по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии Российского онкологического общества за проявления КТ принимают снижение GLS > 15 % [5].

Принятым стандартом оценки КТ, индуцированной ХТ, является измерение показателя ФВЛЖ, который рекомендуют определять методом Симпсона при ЭхоКГ. Однако данный параметр недостаточно чувствителен для выявления незначительных изменений в миокарде на фоне ХТ. Это служит ограничением в идентификации раннего кардиотоксического эффекта. В то же время снижение ФВЛЖ более чем на 10 % от исходного значения при абсолютном значении ниже 50 % констатирует необратимость токсического повреждения миокарда и является показателем поздней КТ [6].

По ряду причин, в число которых принято включать технические ограничения инструментальных методов и индивидуальные особенности организма/органа обследуемых, показатели специфичности и чувствительности ЭхоКГ до сих пор не являются совершенными. Кроме того, конкретные значения динамики показателя GLS в процентах, приводимые в рекомендациях различных обществ клинических специалистов, несколько разнятся. В связи с этим изучение роли показателей ЭхоКГ и их пороговых значений, способных диагностировать КТ на раннем этапе, является важной практико-ориентированной и фундаментальной задачей [7].

Мы предполагаем, что такие параметры функции миокарда, как индексированный конечный систолический объем (иКСО), индексированный конечный диастолический объем (иКДО), отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А), пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца (e') и E/e', могут обладать высоким потенциалом как показатели КТ на раннем этапе. Регистрируемые изменения при ЭхоКГ миокарда после окончания ХТ в большинстве случаев минимальны и не классифицируются как КТ, согласно рекомендациям клинических специалистов. Также редко удается выявить статистически значимые различия между изменениями показателей ЭхоКГ, поскольку они вписываются в пределы допустимых нормальных значений. Для оценки потенциала параметров – кандидатов как показателей КТ на раннем этапе, вероятно, могут быть использованы данные об их относительных изменениях в % до и после окончания ХТ. При этом в качестве критерия сравнения КТ (GLS, %) будет использоваться тот показатель, который обеспечит максимальную разницу между

относительной динамикой параметров-кандидатов в подгруппах с наличием КТ (КТ+) и отсутствием кардиотоксического эффекта (КТ-).

**Цель исследования** – изучить изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка методом ЭхоКГ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов с первичным раком молочной железы и выявить потенциальные показатели ранней КТ.

### Материал и методы

В исследование было включено 100 женщин (средний возраст –  $52,5 \pm 9,4$  года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (табл. 1). Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017; клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 60 от 06.07.2018.

В исследование включены больные с впервые установленным диагнозом: Рак молочной железы (РМЖ), старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациентки из группы среднего и низкого риска развития КТ (табл. 1). Стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводилась на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска – HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [8].

Критерии для включения пациенток в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I–III стадии (T0–4N0–3M0); молекулярно-биологические подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациенток с РМЖ антрациклины назначают только в виде комбинированной терапии, и только эта комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. Поэтому в настоящем исследовании оценивали КТ у пациенток, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АС×4 и АС×6): антрациклин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Часть пациенток после окончания ХТ по схеме АС×4 получали вторую часть адъювантной программы ХТ, включая таксаны. Лучевая терапия, которая могла бы повлиять на результаты, на момент исследования не проводилась.

Таблица 1/Table 1

**Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**  
**Clinical characteristics of patients included in the study**

Показатель/Index	Количество пациентов/Number of patients
Лица старше 65 лет (фактор риска)/ Patients over 65 years old	11 (11 %)
Курение/Smoking	15 (15 %)
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м)/Obesity (BMI $\geq$ 30 kg/m)	35 (35 %)
Артериальная гипертензия (I–II степени) /Arterial hypertension (grade 1–2)	
Диагностировано наличие/Yes	33 (33 %)
Диагностировано отсутствие/No	67 (67 %)
Пациенты из группы среднего риска КТ/ Patients at average risk of developing cardiotoxicity	35 (35 %)
Пациенты из группы низкого риска КТ/ Patients at low risk for developing cardiotoxicity	65 (65 %)
Пограничный уровень ФВЛЖ=50–54 %/ Borderline level of LVEF=50–54 %	1 (1 %)
Суммарная доза доксорубина (количество курсов химиотерапии)/ Total dose of doxorubicin (number of chemotherapy courses)	
240 мг/м <sup>2</sup> (4 курса)/240 mg/m <sup>2</sup> (4 courses)	82 (82 %)
360 мг/м <sup>2</sup> (6 курсов)/360 mg/m <sup>2</sup> (6 courses)	18 (18 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Критерии не включения применялись на этапе набора пациенток в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), АГ III степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неoadъювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов.

В течение периода исследования ни одна из больных не была исключена. Пациентки с сопутствующей артериальной гипертензией I–II степени (АГ) получали сопроводительную терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Пациенткам выполнены общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, лабораторная диагностика классических сердечных биомаркеров. Трансторакальная эхокардиография миокарда выполнялась на аппарате GE Vivid E95 до начала и в течение 7–21 дня после окончания ХТ доксорубицином. Временной диапазон после окончания ХТ обусловлен логистическими ограничениями в силу проведения лечения амбулаторно. Всем больным

выполнены измерения в 2D- и М-режиме. Для оценки систолической функции ЛЖ использовали модифицированный алгоритм Симпсона, биплановая методика. Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечный систолический объем (иКСО), индексированный конечный диастолический объем (иКДО), ударный объем (УО), ФВЛЖ; также оценивалась масса миокарда (ММ) ЛЖ, индекс ММ ЛЖ (иММЛЖ), относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ, индекс объема левого предсердия (иОЛП).

Регистрацию показателей трансмитрального кровотока, определяющих диастолическую функцию ЛЖ, проводили в режиме импульсно-волновой доплерографии; расчет показателей движения митрального фиброзного кольца, характеризующих диастолическую функцию, выполняли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии. Изучали следующие параметры диастолической функции: E/A – отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ; e' – пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца; E/e' – отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца. Для расчета показателя GLS использовали двухмерный стрейн, который основан на анализе серошкального B-модального изображения (2D speckle tracking echocardiography).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по диагностике и

лечению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, 2022 г., в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10 % от исходного значения и менее нижней границы нормы ( $<50\%$ ), снижение GLS  $>15\%$  относительно исходных значений, а также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ  $>10\%$  от исходного значения и менее нижней границы нормы ( $<50\%$ ), снижение GLS  $>12\%$  относительно исходных значений). В соответствии с этим ( $>12\%$  и  $>15\%$ ) пациентки разделены на подгруппы с КТ+ и КТ-.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95 % ( $p < 0,05$ ) [9]. Для выявления значимых различий между исследуемыми показателями миокарда ЛЖ с кардиотоксическим эффектом (до/после ХТ) использовали Т-критерий Вилкоксона. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей.

### Результаты

В исследуемой выборке у 100 пациенток с РМЖ до и после ХТ измерили ряд показателей ЭхоКГ: GLS, ФВЛЖ, иКДО, иКСО, иОЛП, УО, ОТСЛЖ, ММЛЖ, иММЛЖ, Е/А, е' и Е/е'. В ряде случаев выявленная динамика была выражена в подгруппах неодинаково, но в целом сохраняла вектор изменений. Важно отметить, что статистически значимые отличия до и после ХТ обнаружены только в подгруппе КТ- вне зависимости от выбранного порога GLS %. При этом динамика Е/е' и Е/А при пороговом уровне GLS – снижение  $>12\%$ , имеет схожие величины значений в обеих подгруппах (для Е/А  $\downarrow 11,5\%$  и  $\downarrow 12,1\%$  для подгруппы КТ+ и КТ- соответственно), а при использовании порогового уровня GLS – снижение  $>15\%$ , становится более выраженной в подгруппе КТ+ (для Е/А  $\downarrow 16,2\%$  и  $\downarrow 3,7\%$  для КТ+ и КТ- соответственно). Вероятно, отсутствие статистически значимых отличий в подгруппе КТ+ до/после ХТ связано с меньшим количеством пациенток с КТ, включенных в исследование. Мы обратили внимание на то, что показатель ФВЛЖ, являющийся маркером КТ на поздних этапах при наличии выраженных функциональных нарушений в миокарде, также отреагировал на проведение ХТ доксорубицином, показав динамику в подгруппах КТ+ и КТ- при

пороговом уровне  $\downarrow \text{GLS} >12\%$   $\downarrow 1,5\%$  и  $\downarrow 4,4\%$ , а при пороговом уровне  $\downarrow \text{GLS} >15\%$   $\downarrow 3,0\%$  и  $\downarrow 4,4\%$  соответственно. При этом для подгруппы КТ- вне зависимости от порогового значения GLS % различия были статистически значимы при сравнении этапов до и после ХТ. Более подробная информация о распределении значений исследуемых показателей ЭКГ в зависимости от выбранного порогового уровня GLS % представлена в табл. 2 и 3.

В зависимости от выбора порогового уровня относительного снижения GLS в % зафиксированы различные значения медиан в подгруппах КТ+ и КТ- (до и после ХТ). В табл. 4 представлены данные о разности относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами КТ+ и КТ-, что показывает, насколько велики различия между подгруппами в % после окончания ХТ. На фоне отсутствия статистически значимых отличий зафиксированы тенденции к росту или снижению показателей, что может характеризовать их как потенциальные маркеры КТ. Необходимо пояснить, что значения, представленные в табл. 4, отражают не арифметическую разность между изменениями их уровня в подгруппах КТ+/КТ-, а максимальную разницу в процентах между подгруппами. Например, для показателя иКДО (при GLS 12 %): значение в подгруппе КТ+ =  $\uparrow 4,1$  (рост показателя после ХТ на 4,1 %); значение в подгруппе КТ- =  $\downarrow 1,4$  (снижение показателя после ХТ на 1,4 %). Арифметическая разность составляет  $4,1\% - (-1,4\%) = 5,5\%$ .

### Обсуждение

В настоящее время интерес многих исследователей направлен на изучение развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ у пациентов со злокачественными новообразованиями во время или после окончания ХТ. В патогенезе развития кардиотоксического эффекта ХТ антрациклинами происходит повреждение белков внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов, что индуцирует нарушение процессов релаксации миокарда ЛЖ и может приводить к развитию ДД [10].

Ряд исследований показал, что нарушение диастолической функции предшествует снижению ФВЛЖ, однако до сих пор остается неясной роль ДД в развитии ранней КТ [11]. В литературе имеются противоречивые данные об изменении конкретных показателей диастолической функции на фоне ХТ, акцентируется необходимость дальнейших исследований в этой области [7]. G. Minotti et al. обращают внимание, что ДД, которая возникла в процессе ХТ, является ранним проявлением КТ и риск развития ДД возрастает после терапии с более низкой суммарной дозой доксорубицина, чем риск развития сердечной недостаточности [12]. С. Zhang et al. сообщают, что ДД ЛЖ, которая возникла в процессе проведения ХТ, чаще приводит к развитию систолической дисфункции и росту смертности пациентов от сердечно-сосудистых событий [13].

Таблица 2/Table 2

**Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Критерий КТ – относительное снижение GLS >12 %**

**Dynamics of EchoCG parameters in patients in the CT+ and CT- subgroups. CT criterion – relative reduction in GLS >12 %**

Показатель/ Index	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>12), n=100/ CT criterion – reduction in the relative level of GLS in % (>12), n=100							
	КТ+/CT+ (n=19)				КТ-/CT- (n=81)			
	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p
иОЛП/LAVI	48,69 (39,64; 55,11)	48,08 (40,83; 59,35)	↓1,3	0,777	49,74 (43,05;56,50)	49,74 (43,78;55,20)	0	0,565
ММЛЖ/ LV mass	142,6 (127,0;172,5)	143,0 (127,3;171,5)	0	0,421	143,0 (130,0;160,0)	145,0 (124,0;171,0)	↑1,4	0,155
иММЛЖ/ LV mass index	81,0 (70,5;90,8)	82,0 (74,0;89,3)	↑1,2	0,448	81,0 (71,0;90,0)	82,0 (72,0;91,0)	↑1,2	0,132
ОТС ЛЖ/ LV RWT	0,440 (0,425;0,485)	0,440 (0,400;0,485)	↑0,3	0,191	0,440 (0,400;0,470)	0,430 (0,400;0,470)	↓2,3	0,588
УО/SV	65,0 (54,5;81,5)	75,0 (54,0;85,0)	↑15,4	0,658	74,0 (63,0;82,0)	69,0 (61,0;84,0)	↓6,8	0,415
ФВЛЖ/LVEF	68,0 (62,0;72,0)	67,0 (62,5;69,0)	↓1,5	0,722	68,0 (65,0;71,0)	65,0 (62,0;70,0)	↓4,4	0,003
иКДО/iEDV	57,81 (48,16;67,51)	60,20 (46,52;71,35)	↑4,1	0,586	59,81 (54,87;66,15)	58,97 (52,48;68,00)	↓1,4	0,830
иКСО/iESV	18,22 (15,0;21,31)	20,48 (16,08;24,06)	↑12,4	0,554	19,37 (17,52;23,07)	20,74 (17,55;24,08)	↑7,1	0,347
Е/А	1,04 (0,82;1,16)	0,92 (0,75;1,09)	↓11,5	0,295	1,07 (0,87;1,25)	0,94 (0,83;1,20)	↓12,1	0,002
Е/е'	7,13 (6,74;8,08)	7,38 (6,62;8,61)	↓3,5	0,717	7,10 (6,25;8,15)	7,41 (6,30;8,85)	↓4,4	0,016
е'	10,25 (7,30;13,22)	8,41 (6,65;11,20)	↓18,0	0,099	11,92 (10,1;12,9)	10,46 (8,4;12,1)	↓12,2	0,003

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Критерий КТ – относительное снижение GLS >15 %**

**Dynamics of EchoCG parameters in patients in the CT+ and CT- subgroups. CT criterion – relative reduction in GLS >15 %**

Показатель/ Index	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>15), n=100/ CT criterion – reduction in the relative level of GLS in % (>15), n=100							
	КТ+/CT+ (n=13)				КТ-/CT- (n=87)			
	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p
иОЛП/LAVI	40,50 (39,6;53,8)	44,60 (40,18;56,05)	↑10,1	0,507	49,92 (43,34;57,27)	49,76 (43,58;56,20)	↓0,3	0,653
ММЛЖ/ LV mass	139,0 (128,0;160,0)	140,0 (126,0;160,0)	↑0,7	0,347	144,0 (130,0;161,0)	146,0 (124,5;172,0)	↑1,4	0,135
иММЛЖ/ LV mass index	81,0 (71,0;89,6)	77,4 (73,0;89,0)	↓4,4	0,285	81,0 (70,5;90,0)	82,0 (72,0;92,0)	↑1,2	0,119
ОТС ЛЖ/ LV RWT	0,440 (0,400;0,500)	0,440 (0,400;0,480)	0	0,063	0,440 (0,410;0,465)	0,430 (0,400;0,470)	↓2,3	0,674
УО/SV	59,0 (52,0;80,0)	75,0 (49,0;92,0)	↑27,1	0,382	74,0 (63,0;82,5)	69,0 (61,0;84,0)	↓6,8	0,328
ФВЛЖ/ LVEF	67,0 (61,0;71,0)	65,0 (62,0;68,0)	↓3,0	0,859	68,0 (65,0;71,0)	65,0 (62,0;70,0)	↓4,4	0,003
иКДО/iEDV	50,93 (46,39;60,71)	60,20 (45,45;70,17)	↑18,2	0,388	59,81 (55,21;66,62)	59,04 (52,36;68,07)	↓1,3	0,817
иКСО/iESV	17,61 (14,94;20,83)	20,48 (16,41;24,18)	↑16,3	0,322	19,33 (17,43;23,09)	20,74 (17,47;24,00)	↑7,3	0,380
Е/А	1,11 (0,81;1,20)	0,93 (0,75;1,13)	↓16,2	0,382	1,06 (0,86;1,22)	0,92 (0,82;1,20)	↓3,7	0,002
Е/е'	7,66 (7,09;8,010)	7,38 (7,10;8,34)	↓3,7	0,807	7,10 (6,22;8,15)	7,41 (6,30;8,89)	↑4,4	0,014
е'	10,30 (7,04;14,93)	8,41 (7,67;11,58)	↓18,3	0,116	11,90 (9,74;12,95)	10,46 (8,35;12,10)	↓12,1	0,002

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.



Таблица 4/Table 4

**Разность относительной динамики показателей ЭхоКГ в % (до/после ХТ) между подгруппами КТ+ и КТ-**  
**Difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % (before/after chemotherapy) between the subgroups CT+ and CT-**

Показатели ЭхоКГ/ EchoCG indicators	Относительное снижение GLS, % (для подгруппы КТ+)/ Relative reduction in GLS, % (for the CT+ subgroup)				Разность относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами КТ+ и КТ-/ Difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % between the CT+ and CT- subgroups	
	>12		>15		>12	>15
	КТ+	КТ-	КТ+	КТ-		
e'	↓18,0	↓12,2	↓18,3	↓12,1	5,8	6,2
E/A	↓11,5	↓12,1	↓16,2	↓3,7	0,6	12,5
E/e'	↓3,5	↓4,4	↓3,7	↑4,4	0,9	8,1
иКДО/iEDV	↑4,1	↓1,4	↑18,2	↓1,3	5,5	19,5
иКСО/iESV	↑12,4	↑7,1	↑16,3	↑7,3	5,3	9,0
УО/SV	↑15,4	↓6,8	↑27,1	↓6,8	22,2	33,9
ФВЛЖ/LVEF	↓1,5	↓4,4	↓3,0	↓4,4	2,9	1,4
ОТС ЛЖ/LV RWT	↑0,3	↓2,3	0,0	↓2,3	2,6	2,3
ММЛЖ/LV mass	0,0	↑1,4	↑0,7	↑1,4	1,4	0,7
иММЛЖ/LV mass index	↑1,2	↑1,2	↓4,4	↑1,2	0	5,6
иОЛП/LAVI	↓1,3	0,0	↑10,1	↓0,3	1,3	10,4

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Приоритетным направлением в диагностике КТ, связанной с противоопухолевой терапией, является оценка динамики GLS. Относительное снижение GLS в диапазоне от 10 до 15 % в качестве порогового значения позволяет диагностировать субклиническую КТ с чувствительностью 80–90 %, специфичностью 80 % и отнести GLS к высокочувствительным показателям КТ, которые сигнализируют о минимальных нарушениях глобальной продольной систолической функции ЛЖ [14]. Об отсутствии единого мнения по поводу пороговых значений относительного снижения GLS после ХТ сообщают В.Д. Левина и соавт. [15]. В рамках проспективного исследования авторы продемонстрировали, что показатели чувствительности и специфичности диагностики КТ на субклиническом этапе варьируют в зависимости от выбранного порога снижения GLS. При выбранных порогах, равных 12 и 15 %, показатели чувствительности составляют 75 и 50 %, специфичности – 60 и 90 % соответственно. Важно отметить, что пороговое значение снижения GLS 12 % в ряде случаев не позволяет разделить группы пациентов по критерию КТ. З.З. Фашафша и соавт. сообщают об отсутствии значимых различий в подгруппах пациентов со снижением GLS 12 % и более и без снижения GLS [6]. В то же время некоторые авторы считают, что оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (73,7 и 92,1 % соответственно) при диагностике КТ может быть достигнуто при ис-

пользовании порогового значения относительного снижения GLS 18 % и более [16]. J. Chen et al. предлагают использовать пороговое значение 17,67 %, при показателях чувствительности 76,5 %, специфичности – 91,7 % [17].

По данным нашего исследования зафиксировано изменение медиан показателей систолической и диастолической функции миокарда. При снижении GLS (12 и 15 %) у пациентов в подгруппе КТ- отмечаются признаки, подобные таковым в подгруппе КТ+, что в общей группе показывает наличие кардиотоксического эффекта. Ряд показателей между подгруппами КТ+ и КТ- изменяется незначительно (0–3 %) и, вероятно, не отражает развитие патологических процессов в миокарде на раннем этапе – ФВЛЖ, ОТСЛЖ и ММЛЖ.

В случае E/A, E/e', иММЛЖ и иОЛП медианы значений (до/после ХТ) этих показателей в подгруппе КТ+ при пороговом уровне GLS 12 % практически не отличаются от таковых в подгруппе КТ-, находятся в диапазоне 0–2 %. Однако при использовании порогового уровня GLS 15 % различия увеличиваются и составляют 5–13 %. Это демонстрирует, что от выбора порогового значения относительного снижения GLS зависит и изменение медиан других указанных выше показателей ЭхоКГ.

Медианы изменений e', иКДО, иКСО при пороговом уровне GLS 12 % различались между подгруппами КТ+ и КТ- на 5–6 %, а при использовании порогового уровня GLS 15 % – на 6–20 % и, по

нашему мнению, могут представлять интерес для диагностики КТ на ранних этапах.

Мы обратили внимание на то, что снижение показателя GLS у ряда пациенток ( $n=4$ , 4 %) составило менее 12 %, но при этом находилось в пределах 10–11,9 %. Кроме этого, в большинстве проанализированных литературных источников за критерий КТ принимали относительное снижение  $GLS > 15$  %. В ряде случаев именно выбор данного порогового значения позволяет получить статистически значимые различия между показателями ЭхоКГ в подгруппах КТ+ и КТ-. Для выявления КТ на раннем этапе можно разделить пороговые уровни GLS на два диапазона: № 1 –  $\geq 10,0$  и  $\leq 14,9$  %; № 2 –  $\geq 15$  %. Так, в диапазоне значений GLS № 1

медиана значений показателя иКСО в подгруппе КТ- возрастает (до/после химиотерапии) на 6,78 %, при этом в подгруппе КТ+ при диапазоне значений GLS № 1 – на 10,91 % и GLS № 2 – на 14,0 % соответственно.

Динамика иКСО, иКСО,  $e'$  при проведении ХТ антрациклинами представляет интерес на этапе диагностики ранней КТ. В случае невозможности измерения относительного снижения GLS на фоне ХТ данные показатели совокупно могут указывать на развитие КТ эффекта. Учитывая разнонаправленность изменений показателей ЭхоКГ, с целью подтверждения КТ на ранних этапах требуется построение многофакторных моделей, в том числе моделей классификаций.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В., Королева Л.А., Каприн А.Д. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 138–48. [Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., Koroleva L.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 138–48. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148.
2. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Córdoba 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., Szmit S., Tamargo J., Thavendiranathan 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.
3. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCaro J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27(9): 911–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
4. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCaro J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z., Carver J., Armenian S., Ky B., Cardinale D., Cipolla C.M., Dent S., Jordan K.; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020; 31(2): 171–90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
5. Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3s2): 609–27. [Vitsnya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Sycheva E.A. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. Malignant Tumours. 2019; 9(3s2): 609–27. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627.
6. Фашифа 3.З., Чомахидзе П.Ш., Меситская Д.Ф., Суворов А.Ю., Секачева М.И., Поддубская Е.В., Тюканова Е.С., Санькова М.В., Озова М.А., Левина В.Д., Андреев Д.А., Копылов Ф.Ю. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(11): 22–8. [Fashafsha Z.Z., Chomakhidze P.S., Mesitskaya D.F., Suvorov A.Yu., Sekacheva M.I., Poddubskaya E.V., Tyukanova E.S., Sankova M.V., Ozova M.A., Levina V.D., Andreev D.A., Kopylov F.Yu. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(11): 22–8. (in Russian)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093.
7. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., Иванова А.В., Поликутина О.М. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении больных раком молочной железы антрациклинами. Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(3): 121–33. [Sumin A.N., Shcheglova A.V., Slepyнина Yu.S., Ivanova A.V., Polikutina O.M. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients. Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(3): 121–33. (in Russian)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13.
8. McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2021 Recommendations ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(1): 117–224. [McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(1): 117–224. (in Russian)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168.
9. Петрова Е.Б., Попель О.Н., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., Бельская М.И., Колядо М.Г., Митковская Н.П. Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом. Кардиология в Беларуси. 2023; 15(3): 333–43. [Petrova E., Popel A., Shishko O., Statkevich T., Belskaya M., Kaliadka M., Mitkovskaya N. Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism. Cardiology in Belarus. 2023; 15(3): 333–43. (in Russian)]. doi: 10.34883/PI.2023.15.3.004.
10. Mincu R.I., Lampe L.F., Mahabadi A.A., Kimmig R., Rassaf T., Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. J Clin Med. 2021; 10(17): 3890. doi: 10.3390/jcm10173890.
11. Конончук Н.Б., Петрова Е.Б., Галицкая С.С., Шаповал Е.В., Микулич Д.В., Мажуль О.С., Гутковская Е.А., Смирнов С.Ю., Митковская Н.П. Кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии при раке молочной железы. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018; 2(1): 175–81. [Kananchuk N.B., Petrova E.B., Galitskaya S.S., Shapoval E.V., Mikulich D.V., Smirnov S.U., Gutkovskaya E.A., Mitkovskaya N.P. Cardiotoxic effect of antitumor therapy in breast cancer. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2018; 2(1): 175–81. (in Russian)].
12. Minotti G., Salvatorelli E., Reggiardo G., Mangiacapra F., Camilli M., Menna P. Cardiac Anthracycline Accumulation and B-Type Natriuretic Peptide to Define Risk and Predictors of Cancer Treatment-Related Early Diastolic Dysfunction. J Pharmacol Exp Ther. 2022; 381(3): 266–73. doi: 10.1124/jpet.122.001101.
13. Zhang C., Chen Z., Qin S., Zhu Y., Shu L., Zuo Z. Incidence of adverse cardiovascular events associated with immune checkpoint inhibitors and risk factors for left ventricular dysfunction: A single-center

prospective clinical study. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1052699.

14. *Slawiński G., Hawryszko M., Liżewska-Springer A., Nabialek-Trojanowska I., Lewicka E.* Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel).* 2023; 15(3): 986. doi: 10.3390/cancers15030986.

15. *Левина В.Д., Полтавская М.Г., Чомахидзе П.Ш., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Мецераков А.А., Комарова А.Г., Кули-Заде З.А., Куклина М.Д., Герасимов А.Н., Седов В.П.* Значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка для прогнозирования кардиотоксичности, ассоциированной с малыми и средними кумулятивными дозами антрациклинов, при лечении рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2022; (33): 19–26. [*Levina V.D., Poltavskaya M.G., Sedov V.P., Chomakhidze P.Sh., Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kuklina M.D., Meshcheryakov A.A., Komarova A.G., Kuli-Zade Z.A., Gerasimov A.N.* The role of left ventricle global longitudinal strain in

prediction of chemotherapy – induced cardiotoxicity in breast cancer patients treated by low and moderate cumulative doses of anthracyclines. *Medical Alphabet.* 2022; (33): 19–26. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-33-19-26.

16. *Muckiene G., Vaitiekus D., Zaliaduonyte D., Zabiela V., Verseckaitė-Costa R., Vaiciulienė D., Juozaityte E., Jurkevicius R.* Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medicina (Kaunas).* 2023 May; 59(5): 953. doi: 10.3390/medicina59050953.

17. *Chen J., Cheng C., Fan L., Xu X., Chen J., Feng Y., Tang Y., Yang C.* Assessment of left heart dysfunction to predict doxorubicin cardiotoxicity in children with lymphoma. *Front Pediatr.* 2023; 11. doi: 10.3389/fped.2023.1163664.

Поступила/Received 20.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 22.11.2023

Принята к публикации/Accepted 04.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карпуть Ирина Александровна**, аспирант 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). E-mail: karputirina@gmail.com. SPIN-код: 9036-3155. ORCID: 0000-0003-0478-9419.

**Снежицкий Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 1697-0116. ORCID: 0000-0002-1706-1243.

**Курбат Михаил Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 2216-7032. ORCID: 0000-0002-8518-2450.

**Горустович Ольга Анатольевна**, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной анатомии, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 7423-5368. ORCID: 0009-0007-3089-8543.

**Карпович Юлия Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 1248-1214. ORCID: 0000-0001-8548-6414.

**Рубинский Александр Юрьевич**, младший научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики, УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» (г. Гродно, Беларусь).

**Смирнова Татьяна Анатольевна**, младший научный сотрудник, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; врач-онколог, УЗ «Гродненская университетская клиника» (г. Гродно, Беларусь).

**Бабенко Андрей Сергеевич**, кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, Беларусь). SPIN-код: 9715-4070. ORCID: 0000-0002-5513-970X.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Карпуть Ирина Александровна**: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста статьи.

**Снежицкий Виктор Александрович**: концепция и дизайн исследования, редактирование.

**Курбат Михаил Николаевич**: концепция и дизайн исследования, редактирование.

**Горустович Ольга Анатольевна**: обработка материала.

**Карпович Юлия Ивановна**: обработка материала.

**Рубинский Александр Юрьевич**: сбор материала.

**Смирнова Татьяна Анатольевна**: сбор материала.

**Бабенко Андрей Сергеевич**: 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 Гродненской университетской клиники (Беларусь, 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 52), протокол № 26 от 09.10.2020 г.

## Информированное согласие

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Irina A. Karput**, Postgraduate, 1st Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). E-mail: karputirina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0478-9419.

**Viktor A. Snezhitskii**, MD, DSc, Corresponding Member of National Academy of Sciences (Belarus), Professor, 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243.

**Mikhail N. Kurbat**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-8518-2450.

**Olga A. Gorustovich**, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Normal Anatomy, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0009-0007-3089-8543.

**Yuliya I. Karpovich**, MD, PhD, Associate Professor, 1st Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0001-8548-6414.

**Aleksandr Yu. Rubinskii**, Junior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, Grodno Regional Clinical Cardiological Center (Grodno, Belarus).

**Tatyana A. Smirnova**, Junior Researcher, Grodno State Medical University; Oncologist, Grodno University Clinic (Grodno, Belarus).

**Andrei S. Babenka**, PhD, Associate Professor, Department of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-5513-970X.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Irina A. Karput**: concept and design of the study, collection of material, processing of material, writing the text of the article.

**Viktor A. Snezhitskii**: concept and design of the study, editing.

**Mikhail N. Kurbat**: concept and design of the study, editing.

**Olga A. Gorustovich**: material processing.

**Yuliya I. Karpovich**: processing of material.

**Aleksandr Yu. Rubinskii**: collection of material.

**Tatyana A. Smirnova**: collection of material.

**Andrei S. Babenka**: statistical data processing.

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 3Grodno University Clinic (52, Leninsky Komsamolo St., Grodno, 230030, Belarus), protocol No. 26 dated October 9, 2020.*

**Voluntary informed consent**

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



DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82  
УДК: 618.19-006.6:575.1(571.56)



Для цитирования: Тихонов Д.Г., Егоров А.Н., Голубенко М.В., Молоков А.Ю., Белявская В.А., Гервас П.А., Скрыбин Н.А. Вариабельность митохондриального генома у больных раком молочной железы в популяции якуток. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 74–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82  
For citation: Tikhonov D.G., Egorov A.N., Golubenko M.V., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Gervas P.A., Skryabin N.A. Variability of the mitochondrial genome in young Yakut patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 74–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-74-82

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОК

Д.Г. Тихонов<sup>1</sup>, А.Н. Егоров<sup>1</sup>, М.В. Голубенко<sup>2</sup>, А.Ю. Молоков<sup>3</sup>,  
В.А. Белявская<sup>4</sup>, П.А. Гервас<sup>3</sup>, Н.А. Скрыбин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»  
Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>4</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора  
Россия, 630559, г. Новосибирск, пос. Кольцово

### Аннотация

**Введение.** Популяция саха (якуты) – коренное население Сибири, проживающее на территории Якутии, отличается одним из самых низких в мире уровнем заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Низкий уровень заболеваемости РМЖ коренного населения Якутии отмечен в ряде публикаций, но до настоящего времени причины этого явления не до конца выяснены. Следует отметить, что изучение факторов, снижающих риск заболевания РМЖ, имеет важное значение для его профилактики. По результатам ряда исследований, у якутов не обнаружено наследственных форм РМЖ, не найдено патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, ассоциированных с наследственными синдромами РМЖ и рака яичника (РЯ). В связи с этим мы приняли решение сместить акцент на исследование митохондриального генома больных РМЖ саха методом секвенирования. **Цель исследования** – выявить варианты митохондриального генома, ассоциированные с РМЖ, у пациенток саха. **Материал и методы.** В исследование включено 14 пациенток саха с диагнозом РМЖ, средний возраст составил 49 лет. Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. ДНК-библиотеки готовили с помощью набора Nextera Flex (Illumina, США). Полногеномное секвенирование митохондриального генома выполнялось на приборе MiSeq (Illumina, США) на базе ЦКП Томского НИМЦ. Полученные результаты у больных РМЖ сравнивались с популяционным контролем. **Результаты.** У женщин саха, больных РМЖ, выявлено 159 вариантов митохондриального генома, отличающихся от референсной последовательности митохондриальной ДНК (мтДНК) человека (rCRS). Показана ассоциация вероятно патогенных вариантов м.3736G>A гена *MT-ND1* и м.7279T>C гена *MT-CO1* с РМЖ. Впервые выявлены варианты, предрасполагающие к РМЖ (м.10398A>G; м.14783T>C; м.15043G>A; м.15301G>A). Особенностью митохондриального генома популяций с низким уровнем заболеваемости РМЖ является высокий уровень вариантов мтДНК с изменением длины полицитозинового участка в локусе D310. **Заключение.** Впервые у женщин с РМЖ из популяции саха выявлены варианты мтДНК с изменением длины полицитозинового тракта в локусе D310 и вероятно патогенные варианты м.3736G>A гена *MT-ND1* и м.7279T>C гена *MT-CO1*. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности

дальнейшего изучения роли выявленных вариантов мтДНК в развитии РМЖ на расширенной выборке пациентов саха.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, этническая популяция саха, варианты митохондриальной ДНК, прогнозирование патогенности.

## VARIABILITY OF THE MITOCHONDRIAL GENOME IN YOUNG YAKUT PATIENTS WITH BREAST CANCER

D.G. Tikhonov<sup>1</sup>, A.N. Egorov<sup>1</sup>, M.V. Golubenko<sup>2</sup>, A.Yu. Molokov<sup>3</sup>,  
V.A. Belyavskaya<sup>4</sup>, P.A. Gervas<sup>3</sup>, N.A. Skryabin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University

58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

10, Ushaika River Embankment, Tomsk, 634050, Russia

<sup>3</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>4</sup>State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector"  
pos. Koltsovo, Novosibirsk, 630559, Russia

### Abstract

**Background.** The Sakha (Yakutia) population, the indigenous population of Siberia living in Yakutia, has one of the lowest rates of breast cancer (BC) incidence worldwide. The low BC incidence among the indigenous population of Yakutia has been reported by several authors, but to date the reasons for this phenomenon have not been fully elucidated. It should be noted that the study of factors that reduce the risk of BC is important for its prevention. In several studies, no hereditary BC was found in the Yakuts, and no pathogenic variants of the BRCA1/2 genes associated with hereditary syndromes of breast and ovarian cancers were found. In this regard, we decided to shift the focus to studying the mitochondrial genome of Sakha BC patients using the sequencing method. **The purpose of the study** was to identify BC-associated mitochondrial genome variants in Sakha patients. **Material and Methods.** The study included 14 Sakha patients diagnosed with BC. The median age of the patients was 49 years. DNA isolation was performed using phenol-chloroform extraction. DNA libraries were prepared using the Nextera Flex kit (Illumina, USA). Whole-genome sequencing of the mitochondrial genome was performed on a MiSeq instrument (Illumina, USA) in the Shared Use Centre of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Centre of the Russian Academy of Sciences. The results obtained in BC patients were compared with those of control subjects. **Results.** In Sakha women with BC, 159 mitochondrial genome variants that differed from the human mitochondrial DNA (mtDNA) reference sequence (rCRS) were identified. Likely pathogenic variants m.3736G>A of the *MT-ND1* gene and m.7279T>C of the *MT-CO1* gene were shown to be associated with BC. For the first time, variants predisposing to BC (m.10398A>G; m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A) were identified. A distinctive feature of the mitochondrial genome of populations with a low BC incidence is a high level of mtDNA variants with changes in the length of the polycytosine region in the D310 locus. **Conclusion.** For the first time, mtDNA variants with changes in the length of the polycytosine tract in the D310 locus and likely pathogenic variants m.3736G>A of the *MT-ND1* gene and m.7279T>C of the *MT-CO1* gene were identified in Sakha BC women. The data obtained indicate that further studies on the role of the identified mtDNA variants in the development of BC using a larger sample of Sakha patients are required.

**Key words:** breast cancer, Sakha population, mitochondrial DNA variants, pathogenicity prediction.

### Введение

Якуты (самоназвание саха) – коренное население Сибири с очень низким уровнем заболеваемости РМЖ [1–3]. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМЖ коренного женского населения Республики Саха (Якутия) составляют 17,68 на 100 000 населения, что ниже показателей других сибирских этносов

(Республика Бурятия – 26,63; Республика Тыва – 24,02; Республика Алтай – 26,31) и ниже, чем в других регионах РФ (Центральный федеральный округ – 28,10; Северо-Западный федеральный округ – 29,09) [4].

В литературе нет информации о патогенных мутациях генов BRCA1/2, ассоциированных с РМЖ в популяции саха. Известно, что мутации генов

*BRCA* этноспецифичны, есть сведения об отсутствии часто встречаемых мутаций генов *BRCA1/2* в популяции саха, а в работе П.А. Гервас и соавт. сообщается о новой мутации гена *PALB2* у молодой пациентки саха с РМЖ с отягощенным онкологическим анамнезом [5–6]. В литературе нами найдена информация об исследованиях по поиску каузативных мутаций при РМЖ в популяции саха методом ПЦР в режиме реального времени с применением метода таргетного высокопроизводительного секвенирования, при этом патогенных мутаций не выявлено. В связи с этим мы приняли решение исследовать митохондриальный геном больных РМЖ саха методом секвенирования. Так, в литературе описаны наследуемые заболевания в результате повреждений мтДНК, такие как оптическая нейропатия Лебера, синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), синдром MIDD (maternally inherited diabetes and deafness), а также злокачественные новообразования [7]. Нами впервые определены варианты митохондриального генома у представительниц якутского этноса, больных раком молочной железы.

**Цель исследования** – выявить варианты митохондриального генома, ассоциированные с РМЖ, у пациенток этнической группы саха.

### Материал и методы

В исследование включено 73 пациентки с диагнозом РМЖ/РЯ, в возрасте от 22 до 79 лет (средний возраст – 49 лет), принадлежащих к якутской этнической группе. Диагноз был морфологически верифицирован. Пациентки подписали информированное согласие на участие в данном исследовании и были протестированы на наличие частых мутаций генов *BRCA1/2*. Далее из 73 больных отобрано 22 пациентки с учетом отягощенного семейного анамнеза. Материал 22 пациенток протестирован на наличие патогенных мутаций 27 генов, ассоциированных с онкологическими синдромами (данные не представлены). Далее с учетом данных таргетного секвенирования и требований к материалу отобрано 14 образцов мтДНК пациенток с РМЖ/РЯ для секвенирования митохондриального генома.

Клинический материал забирали с помощью стерильных одноразовых пробирок Vacutest K3 ЭДТА объемом 4 мл. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Полную последовательность мтДНК амплифицировали в виде двух перекрывающихся фрагментов длиной 9065 п.н. и 11170 п.н., используя набор реагентов для амплификации длинных фрагментов «BioMaster LR HS-ПЦР» (ООО «Биолабмикс», г. Новосибирск). ДНК-библиотеки на основе полученных ПЦР-продуктов готовили с помощью набора Nextera Flex (Illumina, США). Секвенирование

выполняли на приборе MiSeq (Illumina, США), используя набор реагентов с парными прочтениями 2x150 нуклеотидов (MiSeq Micro Kit v.2 300 cycles). Варианты мтДНК определяли после выравнивания полученных последовательностей на референсную последовательность мтДНК человека (rCRS). Для проведения секвенирования было использовано оборудование ЦКП «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН.

Полученные результаты сравнивались с популяционным контролем 210 полных митогеномов саха, полученных в результате проведения популяционных исследований и размещенных в базе данных нуклеотидных последовательностей – GenBank [8–17]. Чтобы идентифицировать редкие варианты, мы определили варианты с частотами аллелей <0,5 % как редкие, а с частотами >0,5 % – как распространенные по данным частоты минорных аллелей (MAF) dbSNP и Mitomap. На основе обнаруженных вариантов мтДНК в качестве исходных данных каждый индивид был отнесен к определенной митохондриальной гаплогруппе с помощью алгоритма HaploGrep (v2.4.0), основанного на PhyloTree17 [18].

Мы провели прогнозирование патогенности найденных нами мутаций. Возможное влияние аминокислотной замены на структуру и функции белка определяли по базам данных dbSNP, ClinVar, Mitomap и предикторным инструментам PolyPhen2 transf, SIFT transf, MutationAssessor transf, CHASM и MitImpact 3D [19–20]. Мы также использовали критерии патогенности, опираясь на «Рекомендации Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии» и российское «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования» [21–22].

Было проведено ассоциативное исследование «случай-контроль» между пациентами с РМЖ и популяционным контролем (GenBank). Различия частот при РМЖ и в контрольной группе сравнивались для оценки ассоциаций отдельных вариантов мтДНК с риском РМЖ (критерий  $\chi^2$ ). Значимым считались отличия при значении  $p < 0,05$  с учетом поправки Йейтса. Величина эффекта для ассоциации измерялась как отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

### Результаты

У больных РМЖ выявлено 159 вариантов митохондриального генома по сравнению с референсной последовательностью мтДНК (rCRS) [23]. Из них 147 транзиций, 5 трансверсий, 5 инсерций и 2 делеции. Некодирующий регион мтДНК содержал 34 варианта, кодирующий регион – 105, из них 13 миссенс-мутации, локус rRNA имел 16 вариантов, tRNA – 4 варианта. Варианты мтДНК пациенток саха с РМЖ были отнесены к определенной ми-

тохондриальной гаплогруппе в зависимости от возраста (табл. 1).

Сравнительный анализ полученных данных пациенток саха с РМЖ с популяционным контролем (представленным 210 митогеномами саха), с базами данных dbSNP, ClinVar и Mitomap позволил выделить ряд вариантов – новых, неопределенного значения, вероятно патогенных (табл. 2). Особого внимания заслуживают 2 варианта – варианты локуса D310 и m.3107N>T, – для которых установлена ассоциация с риском развития РМЖ ( $p=0,002$  и  $p=0,001$  соответственно). Также нами впервые обнаружены новые варианты мтДНК в популяции саха, так как они отсутствовали в популяцион-

ном контроле. Данные варианты (m.14692A>G, m.8943C>T, m.9932G>A) являются доброкачественными и не включены в табл. 2.

Далее 13 миссенс-вариантов кодирующей части мтДНК больных РМЖ в популяции саха были проанализированы с помощью программных инструментов, предсказывающих влияние на функцию белков (табл. 3). У двух пациенток с отсутствием изменений длины полицитозинового участка по сравнению с rCRS имеются локальные мутации и новая мутация 16S rRNA, которая отсутствует в базах данных, включая популяционный контроль (больная 43 лет, саха – m.12372G>A, m.16235A>G и больная 43 лет, саха – m.16274G>A).

Таблица 1/Table 1

**Гаплогруппы мтДНК у пациенток саха с РМЖ в зависимости от возраста**  
**MtDNA haplogroups in Sakha patients with breast cancer depending on age**

Возрастные группы (годы)/ Age groups (years)	Число больных РМЖ/ Number of breast cancer patients	Гаплогруппы мтДНК/ mtDNA haplogroups
30–39	2	M7c1a1b1, D5a2a2
40–49	9	D5a2a2, C4a1a4a (2)*, C4a, C5b1b1, C4b1, D4i2, G2a2, G2a1
50–59	3	D4c1b1, W3a1d, C4a2a1b
60 и старше/60 and older	–	
Всего/ Total	14	

Примечания: \* – в скобках количество пациенток; таблица составлена авторами.

Notes: \* – number of patients in brackets; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Варианты мтДНК, ассоциированные с РМЖ у пациенток саха, согласно базам данных dbSNP, ClinVar, Mitomap и популяционного контроля**

**Variants associated with breast cancer in Sakha patients according to the dbSNP, ClinVar, Mitomap and population control databases**

Вариант мтДНК/ mtDNA variant	Контроль (n=210)/ Control, (n=210)	РМЖ (n=14)/ BC (n=14)	ОШ/ OS	95 % ДИ ОШ/ 95% CI OR	Станд. ошибка ОШ (S)/ Std. error OR (S)	Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса/ $\chi^2$ Chi-square test with Yates correction	Уровень значимости с поправкой Йейтса/Точный тест Фишера*/ Significance level with Yates correction/Fisher's exact test *	dbSNP/ ClinVar	Mitomap
D310 (303–315)	80 (0,38 %)	12 (0,86 %)	9,75	2,13–44,70	0,78	10,408	0,002	–	–
3107N>T	0	2 (0,14 %)	–	–	–	–	0,004*	–	–
3736G>A <sup>‡</sup>	1 (0,005 %)	1 (0,07 %)	16,08	0,95–271,86	1,44	1,211	0,118*	<b>B/B</b>	<b>PP</b>
7279T>C	0	1 (0,07 %)	–	–	–	3,281	0,938*	<b>VUS/ VUS</b>	<b>PP</b>
13926T>C	1 (0,005 %)	1 (0,07 %)	16,08	0,95–271,86	1,44	1,211	0,118*	<b>VUS/ VUS</b>	NA
14783T>C <sup>‡</sup>	155 (0,74 %)	13 (0,93 %)	4,61	0,59–36,09	1,05	1,625	0,203	<b>B/LP**</b>	NA
15043G>A <sup>‡</sup>	155 (0,74 %)	13 (0,93 %)	4,61	0,59–36,09	1,05	1,625	0,203	<b>LP/LP**</b>	NA
15301G>A <sup>‡</sup>	154 (0,73 %)	13 (0,93 %)	4,73	0,60–36,97	1,05	1,708	0,192	<b>LP/LP**</b>	NA
15784T>C <sup>‡</sup>	7 (0,03 %)	1 (0,07 %)	2,1	0,31–14,00	0,97	0,000	0,326*	<b>LP/LP**</b>	NA

Примечания: **B** – benign (доброкачественный); **PP** – Possibly pathogenic (возможно патогенный); **VUS** – Variant of uncertain significance (вариант неопределенной значимости); **LP** – Likely pathogenic (вероятно патогенный); \*\* – семейный рак молочной железы; NA – Not available (нет сведений); <sup>‡</sup> – полиморфизмы, определяющие гаплогруппу мтДНК; таблица составлена авторами.

Notes: BC – breast cancer **B** – benign; **PP** – Possibly pathogenic; **VUS** – Variant of uncertain significance; **LP** – Likely pathogenic; \*\* Family cancer of breast; NA – Not available; <sup>‡</sup> – polymorphisms that determine the mtDNA haplogroup; created by the authors.



## Обсуждение

Впервые в популяции саха у пациенток с РМЖ проведены исследования митохондриального генома методом высокопроизводительного секвенирования. Выявлено 159 вариантов митохондриального генома по сравнению с референтной последовательностью мтДНК (rCRS) [24]. Из них 147 транзиций, 5 трансверсий, 5 инсерций и 2 делеции. Некодирующий регион мтДНК содержал 34 варианта, кодирующий регион – 105, из них 13 миссенс-мутации, локус rRNA имеет 16 вариантов, tRNA 4 варианта. Сравнительный анализ полученных данных пациенток саха с РМЖ с популяционным контролем (представлен 210 митогеномами саха), с данными баз данных dbSNP, ClinVar и Mitomap позволил выделить ряд вариантов (редкие, новые, неопределенного значения, вероятно патогенные и др.).

Впервые в популяции саха у пациенток с РМЖ выявлено изменение длины микросателлитного локуса (в данном случае полицитозинового тракта) в контрольном регионе мтДНК (локус D310), что статистически значимо отличается от популяционного контроля (табл. 2) [8–17]. Полицитозиновый тракт мтДНК между 303–315 нуклеотидами обозначается D310, а регион между 299–315 нуклеотидами называется консервативным блоком 2 (Conservative blocks 2, CSB2). При злокачественных новообразованиях отмечается нестабильность микросателлитных локусов [25], в том числе локуса D310 в контрольном регионе при РМЖ [26–27]. Контрольный регион имеет важное значение в регуляции репликации и транскрипции мтДНК, поэтому любые изменения нуклеотидов в этом локусе могут способствовать появлению соматических мутаций и гетероплазмии, тем самым инициируя канцерогенез [28]. Полученные результаты согласуются с литературой. Так, в работе В.С. Сухорукова и соавт. (2015) приведены данные о том, что точечные мутации нуклеотидов в положении 310, 315 в D-петле (контрольный регион) были ассоциированы с повышенным наследственным риском РМЖ [7]. Авторы высказали предположение, что анализ вариантов в D-петле может помочь в предсказании повышенного риска данного заболевания, способствовать его ранней диагностике и выбору оптимального метода лечения.

Нами впервые найдены варианты m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A; m.15784T>C гена *MT-CYB*, которые определяют одну из гаплогрупп мтДНК, частота по Mitomap варьирует от 3,266 до 20,189 %, в базе данных ClinVar обозначены как вероятно патогенные и связанные с РМЖ. Впервые среди больных РМЖ популяции саха выявлены редкие варианты мтДНК с частотой менее 0,5 % по данным dbSNP (m.3736G>A, m.7279T>C, m.13926T>C, m.15784T>C). Вариант m.3736G>A гена *MT-ND1* (Mitochondrially Encoded NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Core Subunit 1) описан как миссенс-вариант p.V144I, частота встречаемости, согласно

Mitomap, 0,177 %. Китайские исследователи у 10 семей с этим вариантом мтДНК описали синдром LHON (Leber hereditary optic neuropathy) с пенетрантностью 53,4 % [29]. Вариант m.7279T>C гена *MT-COI* (Mitochondrially Encoded Cytochrome C Oxidase subunit I) описан как миссенс-вариант p.F459S. В базе данных Mitomap определяется как возможно патогенный, частота встречаемости 0,003 %. Вариант не является полиморфизмом, определяющим гаплогруппу мтДНК. Вариант m.13926T>C гена *MT-ND5* (Mitochondrially Encoded NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Core Subunit 5), синонимичный вариант p.P530P, в двух базах данных определяется как вариант неопределенной значимости, а в Mitomap нет сведений, частота по Mitomap 0,092 %. Вероятно, в популяции саха этот вариант не является патологическим.

Интересной находкой также является редкий вариант m.14692A>G гена *MT-TE* (Mitochondrially Encoded TRNA-Glu (GAA/G)), не включенный в табл. 2. В нашем случае данный вариант обнаружен у пациентки с РМЖ, 50 лет, саха, страдающей сопутствующим сахарным диабетом. Следует отметить, что M. Wang et al. сообщили о трех семьях в Китае с этим вариантом мтДНК с материнской передачей диабета и глухоты [30]. В дальнейшем требуется более углубленное исследование этого редкого варианта на предмет взаимосвязи с РМЖ. В табл. 2 также не включен вариант m.10398A>G, согласно данным литературы, этот вариант ассоциирован с РМЖ, однако информация противоречива [31].

Мы изучили вероятное влияние 13 миссенс-вариантов митогенома человека на белок, используя MitImpact 3D [23] и предикторы прогнозирования (PolyPhen2 transf, SIFT transf, MutationAssessor transf и CHASM) (табл. 3). Было обнаружено, что миссенс-варианты m.3505A>G и m.3736A гена *ND1*; m.4833A>G и m.5301A>G гена *ND2* влияют на функцию белка, хотя предиктор CHASM определил все варианты как нейтральные. Следует отметить, что варианты m.3505A>G, m.3736G>A и m.4833A>G являются полиморфизмами, определяющими гаплогруппу, и встречаются, согласно данным Mitomap, в 1,38; 0,18 и 4,62 % соответственно. Относительно редко встречающимися вариантами митогенома являются m.3736G>A (0,182 %) и m.5301A>G (0,818 %). Как мы отметили выше, m.3736G>A в базе данных Mitomap обозначен как возможно патогенный. Таким образом, для уточнения функциональной значимости данных вариантов в патогенезе РМЖ у пациентов популяции саха необходимо проводить исследования *in vitro*.

Согласно данным литературы, мутации мтДНК, наблюдаемые при раке, можно подразделить на 2 варианта: тяжелые и функциональные. Первые выступают «индукторами» рака, а вторые – «адаптерами», способствующими выживанию раковых клеток в изменившихся условиях окружения [32]. Функциональные – это: а) наследуемые семейные;

Таблица 3/Table 3

**Оценка патогенности миссенс-вариантов мтДНК у больных РМЖ женщин этнической группы саха**  
**Assessment of the pathogenicity of mtDNA missense variants in women with breast cancer of the Sakha ethnic group**

п/№	Варианты мтДНК/ mtDNA variants	MitImpact (Специфичные для рака предикторы)/ MitImpact (Cancer-specific predictors)				Итого (сумма баллов*)/ Total (sum points*)
		PolyPhen2 transf	CHASM	SIFT transf	Mutation Assessor transf	
1	3505A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Высокое воздействие/ High Impact	Среднее воздействие/ Average impact	4
2	3736G>A <sup>†</sup>	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
3	4833A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
4	5046G>A	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
5	5301A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	3
6	5442T>C	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
7	7279T>C	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2
8	9007A>G	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2
9	10398A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
10	13759G>A	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
11	14766C>T	н/д/ n/d	Нейтральный/ Neutral	н/д/ n/d	н/д/ n/d	
12	15326A>G	Среднее воздействие/ Average impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Низкое воздействие/ Low impact	2
13	15884G>C	Низкое воздействие/ Low impact	Нейтральный/ Neutral	Среднее воздействие/ Average impact	Среднее воздействие/ Average impact	2

Примечания: \* – баллы: нейтральный – 0; среднее воздействие – 1; высокое воздействие – 2; в итоговой строке они суммируются; <sup>†</sup> – возможно патогенный вариант по базе данных Mitomap; н/д – нет данных; таблица составлена авторами.

Notes: \* – Points: neutral – 0; medium impact – 1, high impact – 2, they are summed up in the final line; <sup>†</sup> – Possibly pathogenic variant according to the Mitomap database; n/d – no data; created by the authors.

б) наследуемые древние варианты (определяющие гаплогруппу); в) соматические мутации, возникающие в отдельных клетках [33]. Выявленные в настоящем исследовании варианты митохондриального генома у больных РМЖ имеют функциональный характер и, вероятно, не являются индукторами рака. Можно предположить, что изменение длины полицитозинового тракта в контрольном регионе

мтДНК в локусе D310 вызывает ошибки в репликации и чаще способствует появлению клеток с соматическими мутациями, перешедших на анаэробное питание, инициируя канцерогенез.

В данном исследовании впервые рассмотрена вариабельность митохондриального генома у больных РМЖ в популяции саха. Установлено, что среди больных РМЖ значимо чаще встречаются из-

менения длины полицитозинового тракта в локусе D310. Возможно, патогенными и ассоциированными с РМЖ являются 2 варианта, выявленные нами в этом исследовании: m.3736G>A гена *MT-ND1* и m.7279T>C гена *MT-CO1*.

Особенностью митохондриального генома популяций с низким уровнем заболеваемости РМЖ является высокий уровень вариантов мтДНК, описанных в литературе как варианты, предрасполагающие к развитию РМЖ: m.10398A>G; m.14783T>C; m.15043G>A; m.15301G>A. Мы предполагаем, что низкий уровень заболеваемости РМЖ характеризует естественный уровень заболеваемости в отсутствие современных факторов риска (современное репродуктивное поведение, использование гормональных противозачаточных средств, низкий уровень физической активности и грудного

вскармливания) [34]. Мы можем предположить, что потенциал вариантов мтДНК, предрасполагающих к развитию РМЖ, может не реализоваться при низком уровне его факторов риска.

### Закключение

Впервые определены аллели митохондриального генома у женщин, больных РМЖ, принадлежащих к якутской этнической группе. У женщин с РМЖ из этноса саха выявлены варианты мтДНК с изменением длины полицитозинового тракта в локусе D310 и вероятно патогенные варианты m.3736G>A гена *MT-ND1* и m.7279T>C гена *MT-CO1*. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения роли выявленных вариантов мтДНК в развитии РМЖ на расширенной выборке пациентов саха.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. [Petrova G.V., Greцова O.P., Kaprin A.D., Starinskij V.V. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow, 2014. 40 p. (in Russian)].
- Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.И. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия). Сибирский онкологический журнал. 2007; 3: 69–72. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ivanov P.M., Nikolaeva T.I. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha Republic (Yakutia). Siberian Journal of Oncology. 2007; 3: 69–72. (in Russian)].
- Николаева Т.И., Писарева Л.Ф., Иванов П.М., Иванова Ф.Г. Факторы риска развития рака молочной железы в Республике Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2010; 1(29): 46–7. [Nikolaeva T.I., Pisareva L.F., Ivanov P.M., Ivanova F.G. Risk factors for the development of breast cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2010; 1(29): 46–7. (in Russian)].
- 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)].
- Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 102–8. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panferova E.V., Pisareva L.F., Cherdintseva N.V. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(2): 102–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.
- Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., Иванова А.А., Тихонов Д.Г., Киприянова Н.С., Егоров А.Н., Жуйкова Л.Д., Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б., Белявская В.А., Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Новая мутация в гене PALB2, ассоциированная с наследственным раком молочной железы у молодой пациентки, принадлежащей к якутской этнической группе. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 72–9. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ivanova A.A., Tikhonov D.G., Kipriyanova N.S., Egorov A.N., Zhuikova L.D., Shefer N.A., Topolnitskiy E.B., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choyznzonov E.L., Cherdintseva N.V. A novel germline mutation of the PALB2 gene in a young Yakut breast cancer woman. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 72–9. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-72-79.
- Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(3): 10–20. [Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015; 60(3): 10–20. (in Russian)].
- Duggan A.T., Whitten M., Wiebe V., Crawford M., Butthof A., Spitsyn V., Makarov S., Novgorodov I., Osakovskiy N., Pakendorf B. Investigating the prehistory of Tungusic peoples of Siberia and the Amur-Ussuri region with complete mtDNA genome sequences and Y-chromosomal markers. PLoS One. 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0083570.
- Pala M., Olivieri A., Achilli A., Accetturo M., Metspalu E., Reidla M., Tamm E., Karmin M., Reisberg T., Hooshier Kashani B., Perego U.A., Carrara V., Gandini F., Pereira J.B., Soares P., Angerhofer N., Rychkov S., Al-Zahery N., Carelli V., Sanati M.H., Houshmand M., Hatina J., Macaulay V., Pereira L., Woodward S.R., Davies W., Gamble C., Baird D., Semino O., Vilems R., Torroni A., Richards M.B. Mitochondrial DNA signals of late glacial recolonization of Europe from near eastern refugia. Am J Hum Genet. 2012; 90(5): 915–24. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.003.
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., Litvinov A., Grzybowski T., Dambueva I., Skonieczna K., Rogalla U., Tsybovsky I., Zakharov I. Western Eurasian ancestry in modern Siberians based on mitochondrial data. BMC Evol Biol. 2014; 14. doi: 10.1186/s12862-014-0217-9.
- Fedorova S.A., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., Trofimova N., Zhadanov S.I., Hooshier Kashani B., Olivieri A., Voevodina M.I., Osipova L.P., Platonov F.A., Tomskey M.I., Khushnutdinova E.K., Torroni A., Vilems R. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. BMC Evol Biol. 2013; 13. doi: 10.1186/1471-2148-13-127.
- Ingman M., Gyllenstein U. Rate variation between mitochondrial domains and adaptive evolution in humans. Hum Mol Genet 2007; 16(19): 2281–7. doi: 10.1093/hmg/ddm180.
- Achilli A., Rengo C., Battaglia V., Pala M., Olivieri A., Fornarino S., Magri C., Scozzari R., Babudri N., Santachiara-Benerecetti A.S., Bandelt H.J., Semino O., Torroni A. Saami and Berbers—an unexpected mitochondrial DNA link. Am J Hum Genet. 2005; 76(5): 883–6. doi: 10.1086/430073.
- Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T., Denisova G., Dambueva I., Perkova M., Dorzhu C., Luzina F., Lee H.K., Vanecsek T., Vilems R., Zakharov I. Phylogeographic analysis of mitochondrial DNA in northern Asian populations. Am J Hum Genet. 2007; 81(5): 1025–41. doi: 10.1086/522933.
- Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T., Denisova G., Rogalla U., Perkova M., Dambueva I., Zakharov I. Origin and post-glacial dispersal of mitochondrial DNA haplogroups C and D in northern Asia. PLoS One. 2010; 5(12). doi: 10.1371/journal.pone.0015214.
- Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., Rogalla U., Grzybowski T., Khushnutdinova E., Dambueva I., Zakharov I. Complete mitochondrial DNA analysis of eastern Eurasian haplogroups rarely found in populations of northern Asia and eastern Europe. PLoS One. 2012; 7(2). doi: 10.1371/journal.pone.0032179.
- Lippold S., Xu H., Ko A., Li M., Renaud G., Butthof A., Schröder R., Stoneking M. Human paternal and maternal demographic histories: insights from high-resolution Y chromosome and mtDNA sequences. Investig Genet. 2014; 5: 13. doi: 10.1186/2041-2223-5-13.
- Weissensteiner H., Pacher D., Kloss-Brandstätter A., Forer L., Specht G., Bandelt H.J., Kronenberg F., Salas A., Schönherr S. HaploGrep 2: mitochondrial haplogroup classification in the era of high-throughput sequencing. Nucleic Acids Res. 2016; 44: 58–63. doi: 10.1093/nar/gkw233.
- Lott M.T., Leipzig J.N., Derbeneva O., Xie H.M., Chalkia D., Sarmady M., Procaccio V., Wallace D.C. mtDNA Variation and Analysis Using Mitomap and Mitomaster. Curr Protoc Bioinformatics. 2013; 44(123). doi: 10.1002/0471250953.bi0123s44.
- Castellana S., Biagini T., Petrizelli F., Parca L., Panzironi N., Caputo V., Vescevi A.L., Carella M., Mazza T. MitImpact 3: modeling the residue interaction network of the Respiratory Chain subunits. Nucleic Acids Res. 2021; 49: 1282–8. doi: 10.1093/nar/gkaa1032.



21. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
22. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Готов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (Update 2018, Vol. 2). 2019; 18(2): 3–23. (in Russian)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
23. Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999; 23(2): 147. doi: 10.1038/13779.
24. Ingman M., Gyllenstein U. mtDB: Human Mitochondrial Genome Database, a resource for population genetics and medical sciences. *Nucleic Acids Res*. 2006; 34: 749–51. doi: 10.1093/nar/gkj010.
25. Sanchez-Cespedes M., Parrella P., Nomoto S., Cohen D., Xiao Y., Esteller M., Jeronimo C., Jordan R.C., Nicol T., Koch W.M., Schoenberg M., Mazzarelli P., Fazio V.M., Sidransky D. Identification of a mononucleotide repeat as a major target for mitochondrial DNA alterations in human tumors. *Cancer Res*. 2001; 61(19): 7015–9.
26. Tipiriseti N.R., Govatati S., Pullari P., Malempati S., Thupurani M.K., Perugu S., Guruviah P., Rao K.L., Digumarti R.R., Nallanchakravarthula V., Bhanoori M., Satti V. Mitochondrial control region alterations and breast cancer risk: a study in South Indian population. *PLoS One*. 2014; 9(1). doi: 10.1371/journal.pone.0085363.
27. Yacoubi Loueslati B., Troudi W., Cherni L., Rhomdhane K.B., Mota-Vieira L. Germline HVR-II mitochondrial polymorphisms associated with breast cancer in Tunisian women. *Genet Mol Res*. 2010; 9(3): 1690–700. doi: 10.4238/vol9-3gm778.
28. Тихонов Д.Г., Винокуров М.М., Киприянова Н.С., Голубенко М.В. Роль митохондрий в развитии рака молочной железы. Российский онкологический журнал. 2022; 27(1): 5–19. [Tikhonov D.G., Vinokurov M.M., Kipriyanova N.S., Golubenko M.V. The role of mitochondria in the development of breast cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2022; 27(1): 5–19. (in Russian)]. doi: 10.17816/onco110904.
29. Zou Y., Jia X., Zhang A.M., Wang W.Z., Li S., Guo X., Kong Q.P., Zhang Q., Yao Y.G. The MT-ND1 and MT-ND5 genes are mutational hotspots for Chinese families with clinical features of LHON but lacking the three primary mutations. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 399(2): 179–85. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.051.
30. Ma J., Coarfa C., Qin X., Bonnen P.E., Milosavljevic A., Versalovic J., Aagaard K. mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities. *BMC Genomics*. 2014; 15: 257. doi: 10.1186/1471-2164-15-257.
31. Verma R.K., Kalyakulina A., Giuliani C., Shinde P., Kachhvhah A.D., Ivanchenko M., Jalan S. Analysis of human mitochondrial genome co-occurrence networks of Asian population at varying altitudes. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 133. doi: 10.1038/s41598-020-80271-8.
32. Brandon M., Baldi P., Wallace D.C. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene* 2006; 25(34): 4647–62. doi: 10.1038/sj.onc.1209607.
33. Kopinski P.K., Singh L.N., Zhang S., Lott M.T., Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21(7): 431–45. doi: 10.1038/s41568-021-00358-w.
34. Тихонов Д.Г., Молоков А.Ю., Белявская В.А., Ананина О.А., Гervas П.А. Эндогенные и экзогенные факторы риска, влияющие на уровень заболеваемости населения Якутии раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 5–15. [Tikhonov D.G., Molokov A.Yu., Belyavskaya V.A., Ananina O.A., Gervas P.A. Endogenous and exogenous risk factors affecting the incidence of breast cancer in the population of Yakutia. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 5–15. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-5-15.

Поступила/Received 01.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 15.11.2023

Принята к публикации/Accepted 01.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тихонов Дмитрий Гаврилович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ здоровья, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5271-4123. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Егоров Андрей Николаевич**, лаборант лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). ORCID: 0000-0003-4610-7105.

**Голубенко Мария Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Молоков Алексей Юрьевич**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1475-1185.

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

**Гervas Полина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Скрябин Николай Алексеевич**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-2491-3141.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Тихонов Дмитрий Гаврилович**: разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала, анализ полученных результатов, написание текста статьи.

**Егоров Андрей Николаевич**: статистическая обработка материалов и обзор публикаций по теме статьи.

**Голубенко Мария Владимировна**: секвенирование митохондриального ДНК, биоинформационный анализ полученных данных.

**Молоков Алексей Юрьевич**: получение данных для анализа, подготовка материалов для секвенирования, написание текста статьи.

**Белявская Валентина Александровна**: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.



**Гервас Полина Анатольевна:** получение данных для анализа, подготовка материалов для секвенирования.

**Скрябин Николай Алексеевич:** секвенирование митохондриального ДНК, биоинформационный анализ полученных 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**

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20032). Секвенирование митохондриального генома выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Соответствие принципам этики**

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом медицинского института Северо-Восточного федерального университета (Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58), протокол № 36 от 14.09.2022 г.

### **Информированное согласие**

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

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Dmitry G. Tikhonov**, MD, Professor, Chief Researcher, Research Institute of Health, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Andrey N. Egorov**, Laboratory Assistant, Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4610-7105.

**Maria V. Golubenko**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7692-9954.

**Alexey Yu. Molokov**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Valentina A. Belyavskaya**, Professor, Leading Researcher, State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6701653852.

**Polina A. Gervas**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Nikolay A. Skryabin**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2491-3141.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Dmitry G. Tikhonov:** development of the study design, statistical analysis, analysis of the results obtained, writing of the manuscript.

**Andrey N. Egorov:** statistical analysis, literature review.

**Maria V. Golubenko:** mitochondrial DNA sequencing, bioinformation analysis of the data obtained.

**Alexey Yu. Molokov:** data collection, preparing materials for sequencing, writing of the text of the manuscript.

**Valentina A. Belyavskaya:** data analysis, editing of the manuscript.

**Polina A. Gervas:** data collection, preparing materials for sequencing.

**Nikolay A. Skryabin:** sequencing of mitochondrial DNA, bioinformation analysis of the obtained data.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible 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 carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20032). Sequencing of the mitochondrial genome was carried out at the Center for Shared Use of Scientific Equipment "Medical Genomics" at Tomsk National Research Medical Center.

### **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 North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova (58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia), protocol No. 36 dated September 14, 2022

### **Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Бельшева Я.В., Бакаева Э.Х., Венина А.Р., Романько А.А., Раскин Г.А., Соколенко А.П., Суспицын Е.Н., Аветисян А.А., Орлов С.В., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций *BRCA1/2* у пациенток армянского происхождения с раком молочной железы и яичника. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91

For citation: Belysheva Y.V., Bakaeva E.K., Venina A.R., Romanko A.A., Raskin G.A., Sokolenko A.P., Suspit-sin E.N., Avetisyan A.A., Orlov S.V., Imyanitov E.N. *BRCA1/2* mutation spectrum in Armenian patients with breast and ovarian cancers. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91

## СПЕКТР МУТАЦИЙ *BRCA1/2* У ПАЦИЕНТОК АРМЯНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА

Я.В. Бельшева<sup>1,2</sup>, Э.Х. Бакаева<sup>1</sup>, А.Р. Венина<sup>1</sup>, А.А. Романько<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>3</sup>,  
А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>1,2</sup>, А.А. Аветисян<sup>4</sup>, С.В. Орлов<sup>5,6</sup>,  
Е.Н. Имянитов<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>3</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем  
им. Сергея Березина»

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

<sup>4</sup>«Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбеяна»

Минздрава Республики Армения

Армения, 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

<sup>5</sup>Курчатовский комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт»

Россия, 354340, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, 177

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>7</sup>ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

### Аннотация

**Цель исследования** – сравнить спектры патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с наследственными формами рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) – представительниц двух групп этнических армян: из Еревана и городов юга России. **Материал и методы.** В исследование включено 106 больных РМЖ из Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна (Ереван, Республика Армения) и 117 пациенток с РМЖ и РЯ армянского происхождения, которые были направлены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) из нескольких онкологических диспансеров России (Краснодар, Сочи, Пятигорск). Анализ кодирующих последовательностей генов *BRCA1* и *BRCA2* выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Результаты.** В группе больных РМЖ из Еревана выявлено 16/106 (15 %) носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2* (*BRCA1*: n=9, *BRCA2*: n=7). Единственной повторяющейся мутацией оказался нонсенс-вариант *BRCA1* с.5444G>A [W1815X], составляющий 44 % всех выявленных патогенных аллелей. У пациенток армянского происхождения из России патогенные варианты *BRCA1/2* были обнаружены у 16/117 (14 %) человек (*BRCA1*: n=6, *BRCA2*: n=10). В группе пациенток с РМЖ доля образцов с мутациями составила 13 %, а у больных РЯ – 19 %. 75 % патогенных аллелей были представлены пятью повторяющимися мутациями: *BRCA1* с.2649\_2650insGGCA, *BRCA2* с.2808\_2811delACAA, *BRCA1* с.4065\_4068delTCAA, *BRCA2* с.9027delT и *BRCA2* с.8437G>T [G2813X]. Показано независимое происхождение патогенного варианта *BRCA2* с.2808\_2811delACAA у пациенток армянского и неармянского происхождения. **Заключение.** Спектр

мутаций *BRCA1/2* у пациенток армянского происхождения из Еревана и южных регионов России имеет существенные различия, что следует учитывать при разработке диагностических программ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак яичника, наследственный опухолевый синдром, эффект родоначальника, молекулярно-генетическое исследование, молекулярная онкология.

## BRCA1/2 MUTATION SPECTRUM IN ARMENIAN PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCERS

Y.V. Belysheva<sup>1,2</sup>, E.K. Bakaeva<sup>1</sup>, A.R. Venina<sup>1</sup>, A.A. Romanko<sup>1</sup>, G.A. Raskin<sup>3</sup>,  
A.P. Sokolenko<sup>1,2</sup>, E.N. Suspitsin<sup>1,2</sup>, A.A. Avetisyan<sup>4</sup>, S.V. Orlov<sup>5,6</sup>,  
E.N. Imyanitov<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia  
68, Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of the Ministry of Health of Russia  
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup>Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems  
43, Karla Marksa St., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia

<sup>4</sup>S. Avdalybekyan National Institute of the Ministry of Health Republic of Armenia  
49/4, Komitasi Ave., Yerevan, 0051, Armenia

<sup>5</sup>Research Institute of Medical Primatology National Research Center "Kurchatov Institute"  
177, Mira St., Sochi, Vesyoloye, 354340, Russia

<sup>6</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>7</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University  
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

**The aim of the study** was to compare the spectra of pathogenic *BRCA1* and *BRCA2* variants in patients with hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) from two groups of ethnic Armenians: Yerevan and cities of southern Russia. **Material and Methods.** 106 BC patients from the V.A. Fanardjian National Centre of Oncology (Yerevan, Republic of Armenia) and 117 BC and OC patients of Armenian origin who were referred to the Petrov National Medical Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia) from several cancer centers of Russia (Krasnodar, Sochi, Pyatigorsk) were included into the study. The coding sequences of *BRCA1* and *BRCA2* genes were analyzed by the method of targeted high-throughput sequencing. **Results.** Pathogenic variants of *BRCA1* and *BRCA2* genes were detected in 16/106 (*BRCA1*: n=9, *BRCA2*: n=7; 15%) BC patients from Yerevan. The only recurrent mutation was the *BRCA1* nonsense variant c.5444G>A [W1815X], accounting for 44% of all pathogenic alleles identified. In patients of Armenian origin from Russia, pathogenic *BRCA1/2* variants were detected in 16/117 (14%) individuals (*BRCA1*: n=6, *BRCA2*: n=10). The proportion of samples with mutations was 13% in the group of BC patients and 19% in the group of OC patients. 75% of pathogenic alleles were represented by five recurrent mutations: *BRCA1* c.2649\_2650insGGCA, *BRCA2* c.2808\_2808\_2811delACAA, *BRCA1* c.4065\_4068delTCAA, *BRCA2* c.9027delT and *BRCA2* c.8437G>T [G2813X]. The independent origin of the pathogenic *BRCA2* c.2808\_2808\_2811delACAA variant in Armenian and non-Armenian patients was shown. **Conclusion.** A significant difference in the spectrum of *BRCA1/2* mutations between Armenian patients from Yerevan and patients from southern regions of Russia was found. This should be taken into account when developing diagnostic programs.

**Key words:** breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer syndrome, founder effect, molecular genetics, molecular oncology.

### Введение

Наследственный рак молочной железы и яичников (НРМЖЯ) является одним из наиболее распространенных заболеваний генетической природы как в России, так и во всем мире. Наиболее изученными генами, ассоциированными с семейным раком молочной железы (ПМЖ) и раком яичника (РЯ), являются *BRCA1* и *BRCA2*. Они

вносят существенный вклад в онкологическую заболеваемость, являясь причиной примерно 5–8 % всех случаев ПМЖ и как минимум 15–20 % злокачественных новообразований яичника. Если спектр патогенных вариантов *BRCA1/2* у пациенток славянского происхождения изучен достаточно хорошо [1], то исследования, посвященные изучению представителей других

(неславянских) этнических групп РФ, крайне немногочисленны. К одной из таких групп относятся армяне. Согласно Всероссийской переписи населения 2010 г., они составляют 0,8 % населения России (1 182 388 человек) [2], что в абсолютных значениях всего в 2,5 раза меньше их численности в Армении [3].

Предки современных армян появились в результате смешения представителей генетически разнородных популяций Бронзового века (3–2 тыс. лет до н.э.), что совпадает с мифологической датой основания армянского государства (2 492 г. до н.э.) [4]. С момента разрушения основных цивилизаций той эпохи (около 1200 г. до н.э.) армяне оказались в изоляции и остаются культурно, религиозно и лингвистически довольно обособленной группой [4]. Все это является предпосылками для проявления так называемого «эффекта основателя» и распространения этноспецифических мутаций. При этом армяне мало представлены в современных проектах по секвенированию генома человека, а сведения об их генетическом грузе преимущественно касаются мутаций, приводящих к развитию семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) [5].

Фактически масштабное изучение генетического происхождения армян предпринято лишь в одной работе [4]. Результаты исследования свидетельствуют, что армяне составляют отдельный генетический кластер, расположенный по соседству с европейцами, жителями Ближнего Востока и популяциями Кавказа. Население современной Армении образует две основные генетические

группы, относительно обособившиеся друг от друга около 450–575 лет назад и отличные от русских армян [4].

Рак молочной железы имеет высокие показатели смертности среди армянок: она составляет 38,6 на 100 000 человек, что делает Армению по этому показателю четвертой страной в мире и первой в своем регионе [6]. Первые исследования пациенток с НРМЖЯ, направленные на поиск патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у армян из Армении, не выявили мутаций с выраженным «эффектом основателя» [7, 8]. Однако в более позднем исследовании М.М. Moradian et al., которое на данный момент является наиболее крупным и включает 76 пациенток с НРМЖЯ, обнаружено несколько повторяющихся мутаций. Наиболее частым вариантом является нонсенс-мутация *BRCA1* W1815X. Кроме того, к числу повторяющихся относятся варианты *BRCA1* с.3477\_3480delAAAG, *BRCA2* L1669X, *BRCA2* с.2808\_2811delACAA и *BRCA1* с.3436\_3439delTGTT [9]. Авторы предполагают, что носительство этих патогенных вариантов у неродственных пациентов может быть связано с «эффектом основателя» [9]. Относительно высокая частота уникальных мутаций *BRCA1/2*, представленная в исследовании М.М. Moradian et al., делает обоснованным анализ полной кодирующей последовательности этих генов. В то же время сведений о частоте и спектре мутаций в генах *BRCA1/2* у армян из России на данный момент нет.

**Целью исследования** является сравнение спектра мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у армян, проживающих на территории Армении и России.

Таблица 1/Table 1

**Сравнение частоты и спектра патогенных аллелей *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток из Армении и пациенток армянского происхождения из Российской Федерации**

**Frequency and spectrum of *BRCA1/2* mutations in Armenians from Yerevan and Russia**

Частота мутаций/Mutation frequency	Российские пациентки/ Russian patients	Пациентки из Еревана/ Yerevan patients
ПМЖ/ BC	13/101 (13 %)	16/106 (15 %)
<i>BRCA1</i>	3/101 (3 %)	9/106 (8,5 %)
<i>BRCA2</i>	10/101 (10 %)	7/106 (6,6 %)
РЯ/ OC	3/16 (19 %)	–
<i>BRCA1</i>	3/16 (19 %)	–
<i>BRCA2</i>	–	–
Всего/ Total	16/117 (14 %)	16/106 (15 %)
Патогенные варианты/ Pathogenic variants	<i>BRCA1</i> с.2649_2650insGGCA (n=3)* <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA (n=3)* <i>BRCA2</i> с.8437G>T [G2813X] (n=2) <i>BRCA1</i> с.4065_4068delTCAA (n=2) <i>BRCA2</i> с.9027delT (n=2) <i>BRCA1</i> с.5153–1G>C (n=1) <i>BRCA2</i> с.3847_3848delGT (n=1) <i>BRCA2</i> с.7721G>A [W2574X] (n=1) <i>BRCA2</i> с.9097dupA (n=1)	<i>BRCA1</i> с.5444G>A [W1815X] (n=7)* <i>BRCA1</i> с.1059G>A [W353X] (n=1) <i>BRCA1</i> с.3477_3480delAAAG (n=1)* <i>BRCA2</i> с.4631dupA (n=1) <i>BRCA2</i> с.4965C>A [Y1655X] (n=1) <i>BRCA2</i> с.5722_5723delCT (n=1) <i>BRCA2</i> с.5845delG (n=1) <i>BRCA2</i> с.7879A>T [I2627F] (n=1) <i>BRCA2</i> с.9027delT (n=1) <i>BRCA2</i> с.9097dupA (n=1)*



Таблица 2/Table 2

Сравнение гаплотипов *BRCA2* у пациенток армянского и неармянского происхождения – носительниц мутации *BRCA2* c.2808\_2811delACAA  
*BRCA2* haplotype analysis in Armenian and non-Armenian c.2808\_2811delACAA carriers

Пациент/ Patient	Этническая группа/ Ethnicity	c.865A>C [N289H] rs766173	c.1114A>C [N372H] rs144848	c.1365A>G [S455S] rs1801439	c.2229T>C [H743H] rs1801499	c.2971A>G [N991D] rs1799944	c.3396A>G [K1132K] rs1801406	c.3807T>C [V1269V] rs543304	c.7435+53C>T rs11147489	c.7806-4T>C rs9534262
26216	Армянская/ Armenian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/C	T/C
35804	Армянская/ Armenian	A/C	A/C	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	T/C
37787	Армянская/ Armenian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/T	T/C
24465	Славянская/ Slavic	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/T	T/C
28344	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	G/G	T/T	C/C	T/C
30513	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
31319	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
34483	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/C
39614	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
39931	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/G	–	C/C	C/C
40941	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/G	T/T	C/C	T/T
42429	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
28243	Осетинская/ Ossetian	A/C	A/C	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	T/C
41714	Грузинская/ Georgian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	C/C
33784	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/T	C/C	T/T
42440	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/T	C/C	C/C

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

### Материал и методы

В исследование включены пациентки Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна (Ереван, Республика Армения), а также пациентки армянского происхождения, направленные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова из нескольких онкологических диспансеров России (Краснодар, Сочи, Пятигорск) с целью молекулярно-генетической диагностики. Данные об этническом происхождении российских пациенток получены из анкет. В исследование включались больные с гистологически подтвержденным РМЖ или РЯ, имевшие хотя бы один из следующих признаков: ранний дебют

заболевания (до 50 лет включительно), «трижды негативный» молекулярный подтип РМЖ или серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности.

Выборка случаев из Армении включала 106 пациенток с диагнозом РМЖ (средний возраст – 44,2 года; диапазон 27–68 лет). Группа армянок из России (средний возраст – 48,6 года; диапазон 27–84 года) представлена 101 пациенткой с РМЖ и 16 пациентками с РЯ. Для анализа использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови стандартной фенол-хлороформной экстракцией. Молекулярно-генетический анализ

генов *BRCA1* [транскрипт NM\_007294.4] и *BRCA2* [NM\_000059.4] проводили методом таргетного высокопроизводительного секвенирования, как описано ранее [10]. Подготовка библиотек ДНК осуществлялась по протоколу Кара HyperPlus Kit (Roche). Для мультиплексирования использовали уникальные двойные индексы. Обогащение по целевым последовательностям (экзомам, экзон-интронным границам и 5'- и 3'-нетранслируемым областям *BRCA1* и *BRCA2*) проводили методом двойной гибридизации с биотинилированными зондами. Готовые библиотеки секвенировали на приборе Illumina NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием реагентов Mid Output Kit по 150 циклов в обе стороны. Средняя глубина покрытия составляла X1500, с 99,9 % оснований, прочитанных не менее 100 раз. Биоинформатическая обработка включала в себя формирование FASTQ файлов, оценку качества и выравнивание прочтений на геном hg19 с использованием алгоритма BWA. Картированные прочтения исследовались на наличие однонуклеотидных полиморфизмов и небольших инсерций/делеций с помощью инструмента HaplotypeCaller (GATK4). Для аннотации вариантов и оценки их патогенности использовали инструменты SnpEff, ClinVar, VarSome.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS statistics 26. Сравнение частот аллелей проводили с использованием точного теста Фишера.

## Результаты

В группе пациенток из Еревана выявлено 16/106 (15 %) носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*: у 9 больных обнаружены мутации *BRCA1*, у 7 – *BRCA2* (табл. 1). Мутация *BRCA1* с.5444G>A [W1815X] встретилась у 7 неродственных пациенток. Еще у двух пациенток были выявлены аллели *BRCA1* с.1059G>A [W353X] и с.3477\_3480delAAAG. Среди выявленных по-

вреждений *BRCA2* повторяющиеся мутации не встречались. В сумме доля рекуррентных аллелей *BRCA1/2* составила 44 %.

У пациенток армянского происхождения из России патогенные варианты *BRCA1/2* были обнаружены у 16/117 (14 %) человек; при этом 6 мутаций затрагивали ген *BRCA1*, а 10 – *BRCA2*. Доля образцов с мутациями составила в группе с РМЖ 13 %, а в группе с РЯ – 19 %. Пять мутаций были повторяющимися; в частности, аллели *BRCA1* с.2649\_2650insGGCA и *BRCA2* с.2808\_2811delACAA выявлены трижды, а варианты *BRCA1* с.4065\_4068delTCAA, *BRCA2* с.9027delT и *BRCA2* с.8437G>T [G2813X] – дважды. Таким образом, повторяющиеся мутации составили 75 %. Ранее было показано, что патогенный вариант *BRCA2* с.2808\_2811delACAA находится в «горячей точке» мутагенеза и ассоциирован с несколькими различными гаплотипами, что свидетельствует о его возможном независимом происхождении в разных этнических группах [11]. Для сравнительного анализа гаплотипов *BRCA2* у носителей данного варианта мы привлекли дополнительные случаи из диагностической коллекции лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии – пациенток неармянского происхождения, у которых эта мутация была выявлена в ходе рутинного молекулярно-генетического тестирования (n=13) (табл. 2). У 3/3 пациенток – носительниц варианта *BRCA2* с.2808\_2811delACAA армянского происхождения также обнаруживались более редкие (минорные) аллели полиморфизмов rs766173 [N289H], rs1801439 [S455S], rs1801499 [H743H] и rs1799944 [N991D]. Для сравнения: у 10/11 ранее обследованных пациенток славянского происхождения мутация *BRCA2* с.2808\_2811delACAA была сцеплена с частыми аллелями перечисленных полиморфизмов (p=0,01, точный критерий Фишера). Далее мы сравнили частоты минорных аллелей, предположительно сцепленных с вари-

Таблица 3/Table 3

**Частоты аллелей полиморфных вариантов rs766173, rs1801439, rs1801499, rs1799944 у армянок из России – носительниц мутации *BRCA2* с.2808\_2811delACAA (n=3) и пациенток без мутации (n=111)**  
**Allelic frequencies of rs766173, rs1801439, rs1801499, and rs1799944 in Armenians from Russia: *BRCA2* с.2808\_2811delACAA carriers (n=3) and patients without mutation (n=111)**

Группа пациенток/ Group of patients	с.865A>C [rs766173]		с.1365A>G [rs1801439]		с.2229T>C [rs1801499]		с.2971A>G [rs1799944]	
	(A)	(C)	(A)	(G)	(T)	(C)	(A)	(G)
Носители <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA (n=6)*/ <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA carriers (n=6)*	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Пациентки без мутации (n=222)*/ Patients without mutation (n=222)*	0,96	0,04	0,96	0,04	0,96	0,04	0,96	0,04
p	0,002		0,002		0,002		0,002	

Примечания: \* – в скобках указано число аллелей *BRCA2*; таблица составлена авторами.

Notes: \* – number of *BRCA2* alleles; created by the authors.

антом *BRCA2* с.2808\_2811delACAA, у армян с мутацией и без мутаций (табл. 3). Пр продемонстрировано неслучайное распределение аллелей, что свидетельствует о вероятном сцеплении минорных аллелей, проанализированных полиморфизмов и патогенного варианта *BRCA2* с.2808\_2811delACAA ( $p=0,002$ , точный критерий Фишера).

### Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования двух различных групп этнических армян: из Еревана и городов юга России, где находится одна из крупнейших армянских диаспор. Спектр мутаций в этих когортах пациенток имеет некоторые различия.

Так, в группе пациенток из Еревана наиболее часто обнаруживался аллель *BRCA1* с.5444G>A [W1815X]. Согласно полученным ранее сведениям [9], этот вариант является мажорным для жителей Армении. Данный вариант также описан у больных РМЖ/РЯ в Турции, Ливане и у израильских арабов [12–14]. В то же время этот аллель не выявлен у российских пациенток армянского происхождения.

Частые для российских пациенток армянского происхождения варианты *BRCA1* с.2649\_2650insGGCA и *BRCA2* с.2808\_2811delACAA ранее были описаны и у пациенток из Еревана [9], а также у больных славянского происхождения [1]. Нами продемонстрировано, что у армян и пациенток

славянского происхождения патогенный вариант *BRCA2* с.2808\_2811delACAA находится в структуре отличных друг от друга гаплотипов. Данное наблюдение является еще одним свидетельством его независимого происхождения в разных регионах мира [11].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Так, таргетное секвенирование не позволяет находить крупные геномные перестройки (делеции и инсерции, включающие несколько экзонов или ген целиком). Некоторые отличия в спектре мутаций могут быть обусловлены и разными клиническими характеристиками анализируемых выборок. Показано, что локализация мутаций *BRCA1/2* ассоциирована с разной пенетрантностью в отношении риска развития РМЖ или РЯ [15]. В частности, вариант *BRCA1* с.5444G>A находится в кластере предрасположенности к РМЖ, *BRCA1* с.2649\_2650insGGCA – в кластере предрасположенности к РЯ, а *BRCA2* с.2808\_2811delACAA не имеет четкой ассоциации с конкретной локализацией новообразования [15]. В настоящем исследовании группа пациенток из Еревана включала только больных РМЖ.

Описание спектра мутаций, специфических для разных групп этнических армян, позволит упростить молекулярно-генетическую диагностику НРМЖЯ за счет использования недорогих ПЦР-тестов, направленных на детекцию частых вариантов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Romanko A.A., Bessonov A.A., Gorodnova T.V., Anisimova E.I., Savonevich E.L., Bizin I.V., Stepanov I.A., Krivorotko P.V., Berlev I.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyaninov E.N. Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229–35. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
2. Всероссийская перепись населения 2010 года. [Internet]. [2010 Russian census (in Russian)]. [cited 30.11.2023]. URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/results.html](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html).
3. The results of 2011 population census of the Republic of Armenia (indicators of the Republic of Armenia). [Internet]. [cited 30.11.2023]. URL: <https://armstat.am/en/?nid=532>.
4. Haber M., Mezzavilla M., Xue Y., Comas D., Gasparini P., Zalloua P., Tyler-Smith C. Genetic evidence for an origin of the Armenians from Bronze Age mixing of multiple populations. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(6): 931–6. doi: 10.1038/ejhg.2015.206.
5. Kriegshäuser G., Enko D., Hayrapetyan H., Atoyan S., Oberkanins C., Sarkisian T. Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Genet Med.* 2018; 20(12): 1583–8. doi: 10.1038/gim.2018.46.
6. Wright H.Z., Simonsen K., Cheng Y. High breast cancer-related mortality in Armenia: Examining the breast cancer knowledge gap. *Ann Global Health.* 2014; 80(3). doi: 10.1016/j.aogh.2014.08.182.
7. Atshemyan S., Chavushyan A., Berberian N., Sahakyan A., Zakharyan R., Arakelyan A. Characterization of *BRCA1/2* mutations in patients with family history of breast cancer in Armenia. *F1000Res.* 2017; 6: 29. doi: 10.12688/f1000research.10434.1.
8. Babikyan D.T., Sarkisian T.F. Preliminary genetic investigation of high-risk breast cancer patients in Armenia. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 191.
9. Moradian M.M., Babikyan D.T., Markarian S., Petrosyan J.G., Avanesian N., Arutunyan T., Sarkisian T.F. Germline mutational spectrum in Armenian breast cancer patients suspected of hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Genome Var.* 2021; 8(1): 9. doi: 10.1038/s41439-021-00140-2.
10. Sokolenko A.P., Sultanova L.V., Stepanov I.A., Romanko A.A., Venina A.R., Sokolova T.N., Musayeva H.S., Tovgereeva M.Y., Magomedova M.K., Akhmatkhanov K.U., Vagapova E.I., Suleymanov E.A., Vasilyeva E.V., Bakaeva E.K., Bizin I.V., Aleksakhina S.N., Imyaninov E.N. Strong founder effect for *BRCA1* c.3629\_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023; 12(3): 3167–71. doi: 10.1002/cam4.5159.
11. Infante M., Durán M., Acedo A., Sánchez-Tapia E.M., Díez-Gómez B., Barroso A., García-González M., Feliubadaló L., Lasa A., de la Hoya M., Esteban-Cardena E., Díez O., Martínez-Bouzas C., Godino J., Teulé A., Osorio A., Lastra E., González-Sarmiento R., Miner C., Velasco E.A. The highly prevalent *BRCA2* mutation c.2808\_2811del (3036delACAA) is located in a mutational hotspot and has multiple origins. *Carcinogenesis.* 2013; 34(11): 2505–11. doi: 10.1093/carcin/bgt272.
12. Akcay I.M., Celik E., Agaoglu N.B., Alkurt G., Kizilboga Akgun T., Yildiz J., Enc F., Kir G., Canbek S., Kilic A., Zemheri E., Ezberci F., Ozcelik M., Dinler Doganay G., Doganay L. Germline pathogenic variant spectrum in 25 cancer susceptibility genes in Turkish breast and colorectal cancer patients and elderly controls. *Int J Cancer.* 2021; 148(2): 285–95. doi: 10.1002/ijc.33199.
13. Jalkh N., Nassar-Slaba J., Chouery E., Salem N., Uhrhammer N., Golmard L., Stoppa-Lyonnet D., Bignon Y.J., Mégarbané A. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in familial breast cancer patients in Lebanon. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012; 10(1): 7. doi: 10.1186/1897-4287-10-7.
14. Barnes-Kedar I., Bernstein-Molho R., Ginzach N., Hartmajer S., Shapira T., Magal N., Kalis M.L., Peretz T., Shohat M., Basel-Salmon L., Friedman E., Bazak L., Goldberg Y. The yield of full *BRCA1/2* genotyping in Israeli high-risk breast/ovarian cancer patients who do not carry the predominant mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172(1): 151–7. doi: 10.1007/s10549-018-4887-7.
15. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., et al. Association of type and location of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015; 313(13): 1347–61. doi: 10.1001/jama.2014.5985. Erratum in: *JAMA.* 2015; 314(6): 628.

Поступила/Received 03.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 15.12.2023

Принята к публикации/Accepted 18.12.2023

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бельшева Яна Вадимовна**, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ординатор, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.yana.belysheva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-1513-1204.

**Бакаева Эльвина Хисматуловна**, аспирант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57216356183.

**Венина Айгуль Рифовна**, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

**Романько Александр Андреевич**, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

**Раскин Григорий Александрович**, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заместитель главного врача по лабораторной медицине, ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7522-6552.

**Соколенко Анна Петровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Суспицын Евгений Николаевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

**Аветисян Артур Арменакович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии постдипломного образования и заместитель директора, «Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна» Минздрава Республики Армения (г. Ереван, Россия).

**Орлов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Курчатовский комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт» (г. Сочи, Россия); ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Бельшева Яна Вадимовна**: получение и анализ данных, написание черновика статьи.

**Бакаева Эльвина Хисматуловна**: получение и анализ данных.

**Венина Айгуль Рифовна**: получение данных.

**Романько Александр Андреевич**: получение данных.

**Раскин Григорий Александрович**: получение данных.

**Соколенко Анна Петровна**: разработка концепции научной работы, получение данных, редактирование статьи.

**Суспицын Евгений Николаевич**: получение данных, редактирование статьи.

**Аветисян Артур Арменакович**: разработка концепции научной работы, получение данных, редактирование статьи.

**Орлов Сергей Владимирович**: получение данных, редактирование статьи.

**Имянитов Евгений Наумович**: разработка концепции научной работы, критический пересмотр рукописи статьи 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

Работа поддержана грантом РНФ [21-75-30015].

## Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) 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 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.2020.*

**Информированное согласие**

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

**ABOUT THE AUTHORS**

**Yana V. Belysheva**, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Medical Resident, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: dr.yana.belysheva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-1513-1204.

**Elvina K. Bakaeva**, Postgraduate, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57216356183.

**Aigul R. Venina**, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

**Alexandr A. Romanko**, Research Assistant, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

**Grigory A. Raskin**, MD, DSc, Pathologist, Deputy chief physician for laboratory medicine, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7522-6552.

**Anna P. Sokolenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Evgeny N. Suspitsin**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

**Artur A. Avetisyan**, MD, PhD, Assistant Professor, Head of the Department of Oncology Postgraduate Education and Deputy Director, S. Avdalbekyan National Institute of the Ministry of Health Republic of Armenia (Yerevan, Armenia).

**Sergey V. Orlov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Research Institute of Medical Primatology National Research Center "Kurchatov Institute" (Sochi, Russia); Leading Researcher of the Clinical Oncology Department, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Yana V. Belysheva**: investigation and data analysis, original draft preparation.

**Elvina K. Bakaeva**: investigation and data analysis.

**Aigul R. Venina**: investigation.

**Alexandr A. Romanko**: investigation.

**Grigory A. Raskin**: investigation.

**Anna P. Sokolenko**: conceptualization, investigation, review and editing.

**Evgeny N. Suspitsin**: investigation, review and editing.

**Artur A. Avetisyan**: conceptualization, investigation, review and editing.

**Sergey V. Orlov**: investigation, review and editing.

**Evgeny N. Imyanitov**: conceptualization, critical revision of the manuscript 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 work was supported by the Russian Science Foundation [grant number 21-75-30015].*

**Conflict of interests**

*Prof. Imyanitov E.N. is the 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 N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia), protocol No. 20/25 dated January 23, 2020.*

***Voluntary informed consent***

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

Для цитирования: Аутеншлюс А.И., Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Вараксин Н.А. Сопряженность цитокинового профиля супернатанта инвазивной карциномы молочной железы с ее молекулярными и гистопатологическими характеристиками. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 92–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-92-102

For citation: Autenshlyus A.I., Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Varaksin N.A. Relationship between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma and its molecular and histopathological characteristics. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 92–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-92-102

## СОПРЯЖЕННОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СУПЕРНАТАНТА ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЕЕ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ И ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

А.И. Аутеншлюс<sup>1,2</sup>, С.А. Архипов<sup>1,2</sup>, Е.С. Михайлова<sup>1,2</sup>, В.В. Архипова<sup>1</sup>,  
Н.А. Вараксин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики,  
ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup>АО «Вектор-Бест»  
Россия, 630559, Новосибирская обл., пос. Кольцово

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение сопряженности между показателями цитокинового профиля супернатантов образцов инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (ИКНТ), ее молекулярными и гистопатологическими параметрами, экспрессией CD34 как маркера ангиогенеза и метастазированием в регионарные лимфатические узлы (РЛУ). **Материал и методы.** В биоптатах ИКНТ от 28 пациенток в возрасте 37–60 лет исследовали продукцию 14 цитокинов. Концентрацию цитокинов в супернатантах биоптатов (КЦСБ) определяли (в пг/мл) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Экспрессию CD34 и маркеров молекулярных подтипов ИКНТ (HER2/neu, ER, PR, Ki67) в биоптатах ИКНТ оценивали иммуногистохимическим методом. Относительное содержание опухолевых клеток различной степени дифференцировки в образцах ИКНТ оценивали гистопатологическим анализом. **Результаты.** Значимые различия между пациентами I группы (с метастазами в регионарных лимфатических узлах (РЛУ)) и II группы (без метастазов в РЛУ) выявлены при оценке КЦСБ: IFN- $\gamma$ , G-CSF, IL-2, IL-10 и MCP-1. В I группе выявлены корреляционные связи между рядом гистопатологических параметров (экспрессии HER2/neu, CD34 и Ki67, % митозов и низкодифференцированных опухолевых клеток) и КЦСБ (MCP-1, IL-18). Во II группе также выявлены корреляционные связи между КЦСБ (IL-2, VEGF-A, G-CSF, IL-1Ra) и некоторыми гистопатологическими параметрами ИКНТ (экспрессии HER2/neu, CD34, PR, % митозов и высокодифференцированных опухолевых клеток). С помощью ROC-анализа установлено, что на основе показателей экспрессии CD34 и КЦСБ IL-10, G-CSF, MCP-1 в образцах ИКНТ можно прогнозировать наличие или отсутствие метастазов в РЛУ. Качество модели для разделения больных на группу без метастазов в РЛУ и на группу с метастазами, основанного на оценке КЦСБ MCP-1, достигало максимальных значений (AUC=1,000) при относительно высоких показателях экспрессии CD34. **Заключение.** Анализ полученных данных показал важность оценки экспрессии CD34 и продукции ряда цитокинов клетками биоптатов ИКНТ для прогнозирования наличия или отсутствия метастазов в РЛУ.

**Ключевые слова:** инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, гистопатологические параметры, маркеры молекулярных подтипов, CD34, цитокины, метастазы в региональные лимфатические узлы.

# RELATIONSHIP BETWEEN THE CYTOKINE PROFILE OF SUPERNATANTS OF INVASIVE BREAST CARCINOMA AND ITS MOLECULAR AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

A.I. Autenshlyus<sup>1,2</sup>, S.A. Arkhipov<sup>1,2</sup>, E.S. Mikhaylova<sup>1,2</sup>, V.V. Arkhipova<sup>1</sup>, N.A. Varaksin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Biophysics,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

<sup>3</sup>Vector-Best

Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russia

## Abstract

**The aim of the study** was to analyze the correlation between the cytokine profile of supernatants of invasive breast carcinoma of a nonspecific type (IBC-NST) samples, histopathological and molecular genetic parameters of IBC-NST, expression of the CD34 as a marker of angiogenesis and metastasis to regional lymph nodes (RLN). **Material and Methods.** The production of 14 cytokines in IBC-NST biopsy samples from 28 patients aged 37–60 years was studied. The concentration of cytokines in the supernatants of biopsies (CCSB) was determined (in pg/ml) using enzyme immunoassay (ELISA). The expression of CD34 and markers of IBC-NST molecular subtypes (HER2/neu, ER, PR, Ki67) in IBC-NST biopsy samples was evaluated by immunohistochemical method. The relative content of tumor cells of different differentiation grade in the IBC- NST samples was evaluated by histopathological analysis. **Results.** The assessment of CCSB showed statistically significant differences in IFN- $\gamma$ , G-CSF, IL-2, IL-10 and MCP-1 between patients of group I (with metastases in RLNs) and group II (without metastases in RLNs). In group I, the correlations between histopathological parameters (Her2/neu, CD34 and Ki67 expressions, % of mitoses and poorly-differentiated cancer cells) and CCSB (MCP-1, IL-18) were revealed. In group II, the correlations between CCSB (IL-2, VEGF-A, G-CSF, IL-1Ra) and histopathological parameters, such as expression of Her2/neu, CD34, PR, % of mitoses and well-differentiated cancer cells, were revealed. The ROC analysis showed that the presence or absence of metastases in RLNs can be predicted on the basis of CD34 expression levels and concentrations of IL-10, G-CSF, and MCP-1 in supernatants of IBC-NST biopsy samples. The quality of the model for stratifying patients into groups with and without RLN metastases, based on the assessment of the concentration of MCP-1 in the supernatants of IBC-NST biopsies, reached maximum values (AUC=1.000) with relatively high CD34 expression. **Conclusion.** The analysis of the data obtained showed that the assessment of CD34 expression and production of cytokines in IBC-NST biopsies is important for predicting the presence or absence of metastases in RLNs.

**Key words:** invasive breast carcinoma of non-specific type, histopathological parameters, markers of molecular subtypes, CD34, cytokines, metastases to regional lymph nodes.

## Введение

В ряде работ показано, что различные цитокины, в зависимости от их концентрации, могут как усиливать, так и ингибировать рост злокачественной опухоли молочной железы, а также процесс ее метастазирования [1–4]. К таким цитокинам относятся IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, IL-19, G-CSF, GM-CSF и TGF- $\beta$ , изменение концентрации которых в крови может быть сопряжено с прогрессированием рака молочной железы (РМЖ) [5–9]. Однако механизмы, лежащие в основе такой взаимосвязи, изучены недостаточно, так как большинство данных о роли цитокинов в опухолевой прогрессии основано, как правило, только на соотношении концентраций определенных цитокинов, обнаруженных в сыворотке крови, с темпами роста опухоли и метастазированием [4, 6, 10, 11].

По современным представлениям, метастазирование злокачественных опухолей, в том числе и РМЖ, рассматривается как сложный многоэтапный процесс, который зависит от множества факторов: размеров и скорости роста опухоли, ее локализации, интенсивности ангиогенеза и развития сосудистой сети, степени злокачественности опухолевых клеток, которая определяется множеством цитофизиологических характеристик, включающих пролиферативную активность, способность к инвазивному росту, миграции и др., зависящих, в свою очередь, от молекулярного подтипа [10, 11–14]. Важнейшим фактором, способствующим метастазированию злокачественной опухоли, является внутриопухолевый ангиогенез, к одному из маркеров которого относят молекулу CD34, которая экспрессируется на большинстве клеток эндотелия кровеносных сосудов [15–18].



Показано, что повышенный уровень экспрессии CD34 в опухоли молочной железы может быть ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и снижением продолжительности жизни онкологического больного [16, 17]. Тем не менее оценка только одного уровня экспрессии CD34 в опухоли, так же как и некоторых других маркеров опухолевого роста, не может являться достаточно надежным и точным параметром, величина которого может указывать на вероятность метастазирования в РЛУ [7, 16–21]. По этой причине возникает необходимость поиска других дополнительных факторов, условий или биологических маркеров, оценка которых в совокупности могла бы повысить вероятность прогнозирования метастазирования рака молочной железы, в том числе и на основе оценки экспрессии в опухоли CD34. В связи с этим с теоретической и практической точки зрения представляет интерес исследование взаимосвязи между цитокинами, продуцируемыми клетками ИКНТ, экспрессией CD34, гистопатологическими параметрами ИКНТ и метастазированием ИКНТ в РЛУ.

**Цель исследования** – изучение сопряженности между показателями цитокинового профиля супернатантов биоптатов инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, ее молекулярными и гистопатологическими параметрами, экспрессией CD34, как маркера ангиогенеза, и показателями метастазирования в регионарные лимфатические узлы.

### Материал и методы

Исследовали биоптаты инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа II степени злокачественности и супернатанты, полученные при их культивировании *in vitro* от 28 женщин в возрасте 37–60 лет, проходивших лечение в Новосибирском областном онкологическом диспансере. Пациентки включены в исследование по следующим критериям: впервые выявленный рак молочной железы, по поводу которого не проводилась предоперационная терапия. Критерии исключения: гематогенные метастазы, сопутствующие эндокринные заболевания, обострение хронических, воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Пациентки были разделены на 2 группы. В I группу включено 13 пациенток с метастазами в РЛУ, во II группу – 15 пациенток без метастазов в РЛУ.

Биоптаты ИКНТ (объемом 8 мм<sup>3</sup>) получали методом трепанобиопсии, помещали во флакон, содержащий 1 мл среды DMEM-F12, и инкубировали при 37 °C в течение 72 ч для получения супернатантов, содержащих цитокины, продуцируемые клетками биоптатов [22]. Далее биоптаты ИКНТ извлекали из среды и фиксировали в нейтральном растворе формалина для проведения дальнейшего иммуногистохимического и патогистологического исследования. С целью получения чистого супернатанта оставшиеся во флаконах клетки опухоли

осаждали центрифугированием в режиме 900 g в течение 15 мин. Концентрацию цитокинов в супернатантах биоптатов (КЦСБ) определяли (в пг/мл) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Оценивали КЦСБ следующих цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, G-CSF, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , VEGF-A и MCP-1. ИФА-анализ проводили с использованием наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест».

Зафиксированные в формалине биоптаты ИКНТ обезжизняли и заключали в парафин. Процессы депарафинизации и регидратации образцов ИКНТ проводили по стандартной методике с использованием проводки ксилол-этанол. Процедуру демаскировки антигенов на срезах ИКНТ проводили в цитратном буфере (pH=6,0) при температуре 95 °C в течение 20 мин. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили в 1 % водном растворе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение 5 мин. Чтобы уменьшить уровень неспецифического окрашивания срезов, их предварительно инкубировали с нормальной блокирующей неиммунной кроличьей сывороткой (VECTASTAIN Elite ABC Kit, США) в течение 10 мин.

Иммуногистохимическое выявление экспрессии CD34 проводили по следующей схеме: 1) инкубация срезов в растворе (BD 559148, США) с антителами к CD34 (sc-7324, Santa Cruz, США) в разведении 2,0 мкг/мл в течение 1 ч; 2) инкубация с биотинилированными антителами (VECTASTAIN Elite ABC Kit, Vector Laboratories, PK-7200, США) – 30 мин; 3) инкубация с авидин-пероксидазным комплексом (VECTASTAIN Elite ABC Kit) – 30 мин; инкубация в хромогенном субстрате, содержащем диаминобензидин (ImmpACT DAB, Vector Laboratories, SK-4105, США) – 5 мин. Уровни экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа Her2/neu, рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR), а также маркера пролиферации Ki67 оценивали в образцах ИКНТ по методикам [21], рекомендованным для определения молекулярно-генетических субтипов рака молочной железы (Gallen International Expert Consensus, 2011). Определение рецепторного статуса по ER и PR проводилось с использованием набора ER/PR pharmDx Kit (K4071, Dako). Для определения HER2/neu статуса использовали набор Ultra View Universal DAB Detection Kit (антитела 4B5). Белок Ki67 (клон MIB-1) выявляли при использовании набора диагностических антител фирмы «Dako». Все срезы, окрашенные иммуногистохимическим методом, докрашивали гематоксилином, дегидратировали и заключали в балзам.

Экспрессию CD34 в образцах ИКНТ оценивали методом компьютерной морфометрии. Срезы образцов ИКНТ, окрашенные на CD34, фотографировали ( $\times 400$ ) на микроскопе Micros MC 300A (Австрия) при использовании цифровой CMOS-камеры «Artina MT9J003» (Китай). Компьютерную морфометрическую количественную оценку экспрессии CD34 проводили с помощью

программного обеспечения ImageJ 1.50a (Национальный институт здоровья, США). Цифровые изображения гистологических срезов, окрашенных на CD34, разделяли на три цветовых слоя с использованием опции “Colour Deconvolution” в режиме “HE & DAB”. Иммуногистохимические показатели экспрессии CD34 представляли собой площади окрашенных зон, специфичные для экспрессии CD34 (процент окрашенной площади от общей площади тестируемого изображения). Оценку экспрессии ER и PR проводили по методу «Allred» [23]. Оценку уровней экспрессии HER2/neu проводили по общепринятой балльной системе (от 0 до 3+). Оценка «2+» давалась при ярком, но не полном окрашивании более 10 % клеток опухоли. Случаи, соответствующие значению экспрессии «2+» HER2/neu, подтверждались методом гибридизации *in situ* при постановке диагноза в онкологической клинике.

Степени дифференцировки опухолевых клеток оценивали по различным цитоморфологическим критериям [24]: степени выраженности клеточного полиморфизма, величине ядерно-цитоплазматического отношения, способности к структурообразованию. Для высокодифференцированных опухолевых клеток (ВДОК) были характерны следующие признаки: форма, приближенная к нормальному фенотипу клеток, преобладание цитоплазмы над ядром, способность формировать железистые структуры. Низкодифференцированные опухолевые клетки (НДОК) отличались выраженным полиморфизмом, высоким ядерно-

цитоплазматическим отношением, отсутствием способности к формированию железистых структур, наличием большого количества митозов, включая патологические. Умереннодифференцированные опухолевые клетки (УДОК) характеризовались как тип клеток, занимающих промежуточное положение между ВДОК и НДОК по наличию и степени выраженности перечисленных признаков. Проллиферативную активность клеток определяли по доле опухолевых клеток, экспрессирующих Ki67 (%). Также подсчитывали среднее количество (%) митозов (МТ), патологических митозов (ПМТ) и внутрисосудистых опухолевых эмболов (ВСОЭ) по результатам анализа 10 полей зрения.

Корреляционный анализ (по Спирмену), вычисление медиан и 25–75 перцентилей, а также оценку значимости различий между группами (непараметрическим методом по U-критерию Манна–Уитни) проводили с помощью программного пакета «Statistica V.7». ROC-анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics V. 22.0».

### Результаты

При корреляционном анализе полученных данных установлено, что между КЦСБ ИКНТ и гистопатологическими характеристиками ИКНТ в группах пациенток с наличием (I группа) или отсутствием метастазов в РЛУ (II группа) выявляются различные по характеру связи (табл. 1). В I группе выявлены корреляционные связи между рядом гистопатологических параметров (HER2/neu,

Таблица 1/Table 1

**Корреляционные связи между КЦСБ ИКНТ и гистопатологическими характеристиками ИКНТ при наличии и отсутствии метастазов в РЛУ**

**Correlations between the CCSB of IBC-NST and histopathological characteristics of IBC-NST in the presence and absence of metastases in RLNs**

Группа пациенток/ Patient group	Выявленные корреляции/ Identified correlations	Коэффициент корреляции, r/ Correlation coefficient, r	p
I группа/ Group I (n=13)	IL-18 – Her2/neu	0,60	0,0294
	IL-18 – ВСОЭ/ITE	0,68	0,0106
	MCP-1 – МТ/MT	-0,69	0,0085
	MCP-1 – НДОК/PDTC	-0,77	0,0020
	MCP-1 – CD34	-0,58	0,0390
	MCP-1 – Ki67	-0,79	0,0013
II группа/ Group II (n=15)	IL-2 – Her2/neu	0,60	0,0176
	IL-2 – CD34	-0,53	0,0442
	IL-1Ra – УДОК/MDTC	-0,77	0,0007
	G-CSF – ВСОЭ/ITE	-0,65	0,0089
	G-CSF – МТ/MT	-0,58	0,0234
	G-CSF – УДОК/MDTC	-0,63	0,0120
	G-CSF – ВДОК/WDTC	0,59	0,0193
	VEGF-A – PR	-0,54	0,0057

Примечания: ВСОЭ – внутрисосудистые опухолевые эмболы; НДОК – низкодифференцированные опухолевые клетки; УДОК – умереннодифференцированные опухолевые клетки; ВДОК – высокодифференцированные опухолевые клетки; МТ – митозы; ПМТ – патологические митозы; p – значимость корреляции; таблица составлена авторами.

Notes: ITE – intravascular tumor emboli; PDTC – poorly-differentiated tumor cells; MDTC – moderately differentiated tumor cells; WDTC – well-differentiated tumor cells; MT – mitoses; PMT – pathological mitoses; p – the statistical significance of the correlation; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

**Корреляционные связи между показателями экспрессии CD34 в образцах ИКНТ и гистопатологическими характеристиками ИКНТ при наличии и отсутствии метастазов в РЛУ у пациенток с ИКНТ**

**Correlations between expression levels of CD34 in IBC-NST specimens and histopathological characteristics of IBC-NST in the presence and absence of RLN metastases in patients with IBC-NST**

Группа пациенток/ Patient group	Выявленные корреляции/ Identified correlations	Коэффициент корреляции, r/ Correlation coefficient, r	p
I группа/ Group I (n=13)	CD34 – ВСОЭ/ITE	0,59	0,0326
	CD34 – ВДОК/WDTC	-0,96	0,0001
	CD34 – Ki67	0,66	0,0132
	CD34 – PR	-0,71	0,0066
II группа/ Group II (n=15)	Нет корреляций/No correlations	–	–

Примечания: ВСОЭ – внутрисосудистые опухолевые эмболы (среднее количество в поле зрения); ВДОК – высокодифференцированные опухолевые клетки (относительное содержание, %); PMT – патологические митозы (среднее количество в поле зрения); p – значимость корреляции; таблица составлена авторами.

Notes: ITE – intravascular tumor emboli (average number per field of view); WDTC – well-differentiated tumor cells (relative content, %); PMT – pathological mitoses (average number per field of view); p – is the statistical significance of the correlation; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

**Показатели КЦСБ (пг/мл) при наличии и отсутствии метастазов в РЛУ у пациентов с ИКНТ**

**The concentration of cytokines in the supernatants of biopsies (CCSB) (pg/ml) in the presence and absence of metastases in RLNs in patients with IBC-NST**

Цитокины/ Cytokines	I группа (n=13)/ Group I (n=13)	II группа (n=13)/ Group II (n=15)	P
IL-2	3,3 (2,0; 10,2)	2,0 (2,0; 2,1)	0,0164
IL-6	52440,0 (35480,0; 63980,0)	68980,0 (36680,0; 71040,0)	0,2591
IL-8	21300,0 (12560,0; 45460,0)	36020,0 (18940,0; 39840,0)	0,3219
IL-10	7,6 (5,4; 15,6)	16,3 (8,4; 43,3)	0,0501
IL-17	3,3 (2,1; 5,2)	2,0 (2,0; 4,0)	0,2079
IL-18	84,7 (31,9; 251,3)	108,7 (53,5; 340,6)	0,2401
IL-1β	22,8 (15,4; 86,0)	43,5 (26,7; 55,2)	0,8358
IL-1Ra	5535,0 (1659,1; 14217,0)	7770,0 (5240,0; 22740,0)	0,4202
TNF-α	9,8 (7,7; 17,0)	10,1 (7,1; 19,5)	0,7124
IFN-γ	21,3 (10,2; 39,9)	8,2 (6,0; 11,8)	0,0137
G-CSF	625,5 (606,7; 2000,0)	2850,5 (602,7; 2975,0)	0,0504
GM-CSF	33,7 (14,7; 96,6)	59,5 (32,8; 79,5)	0,2999
VEGF-A	3147,6 (2175,0; 4054,4)	2665,4 (2238,2; 3943,8)	0,7297
MCP-1	1677 (1370,0; 13481,0)	8223,0 (3840,3; 12673,0)	0,0177

Примечания: данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль); таблица составлена авторами.

Notes: The data is presented as a median (25th; 75th percentile); created by the authors.

ВСОЭ, МТ, НДОК, CD34 и Ki67) и КЦСБ MCP-1 и IL-18 (табл. 1). Во II группе также выявлены корреляционные связи между КЦСБ (IL-2, VEGF-A, G-CSF, IL-1Ra) и гистопатологическими параметрами ИКНТ (экспрессии HER2/neu, CD34, PR, % митозов и высокодифференцированных опухолевых клеток). В I группе пациенток показатель экспрессии CD34 находился в положительной корреляционной связи с числом внутрисосудистых эмболов (ВСОЭ), формирующихся из опухолевых клеток, и с маркером клеточной пролиферации Ki67 (табл. 2, рис. 1). Кроме этого была также обнаружена выраженная обратная корреляционная связь между показателями экспрессии CD34 ( $r=-0,96$ ;  $p<0,0001$ ), количеством ВДОК и показателями

экспрессии PR (табл. 2). Статистически значимые различия между I и II группами были выявлены при оценке КЦСБ: IFN-γ, G-CSF, IL-2, IL-10 и MCP-1 (табл. 3). Это позволило предположить, что по уровню продукции IFN-γ, G-CSF, IL-2, IL-10 и MCP-1 клетками биоптатов ИКНТ можно оценить вероятность наличия или отсутствия метастазов в РЛУ. Для проверки этого предположения нами был использован ROC-анализ полученных данных всех пациенток I и II группы. Поскольку показатели экспрессии CD34 в образцах ИКНТ пациенток с метастазами в РЛУ находились в корреляционной связи с рядом гистопатологических параметров ИКНТ (табл. 3), характеризующих степень злокачественности опухоли (ВДОК, Ki67, ВСОЭ), то в



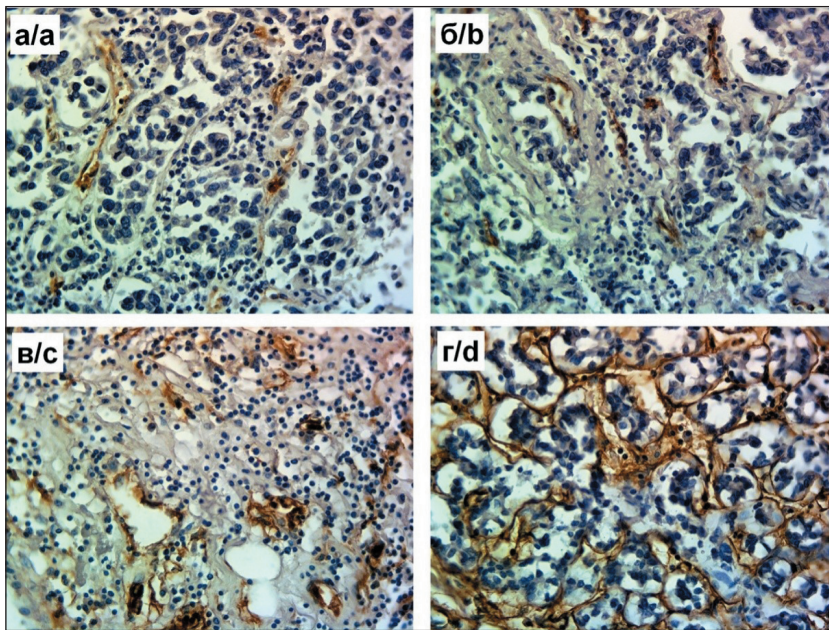


Рис. 1. Микрофото. Различные уровни экспрессии CD34 в образцах ИКНТ: а) слабая экспрессия CD34; б) умеренная экспрессия CD34; в) выраженная экспрессия CD34; г) гиперэкспрессия CD34.  $\times 400$ . Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. Different expression levels of CD34 in IBC- NST samples: а) weak CD34 expression; б) moderate CD34 expression; в) pronounced CD34 expression; г) CD34 overexpression.  $\times 400$ . Note: created by the authors

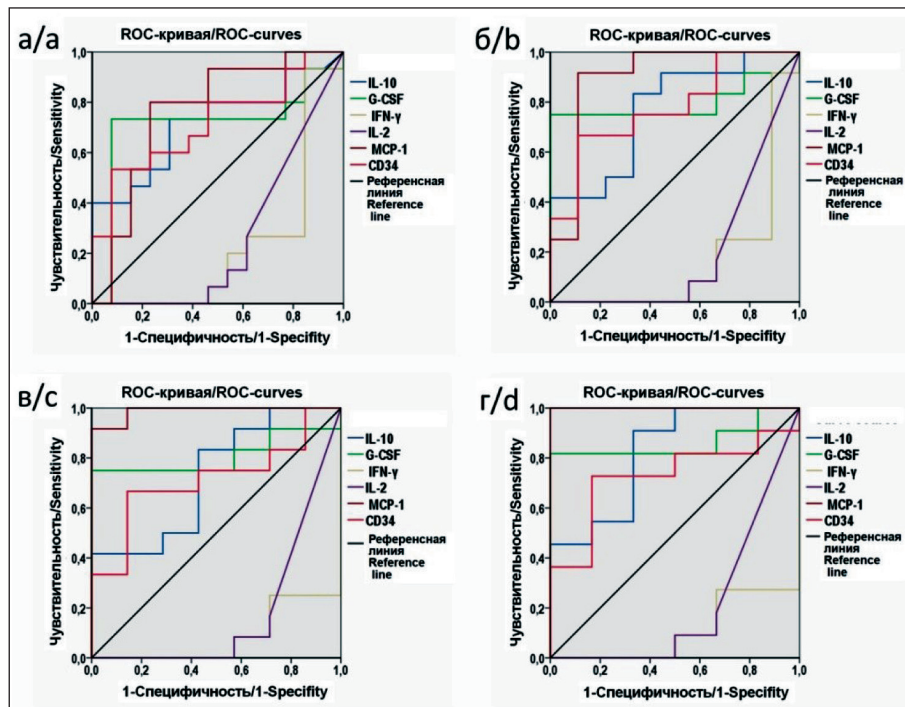


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие качество ROC-моделей для разделения всех пациенток с ИКНТ на две группы: с метастазами в РЛУ и без метастазов, построенные по величинам концентраций цитокинов (пг/мл) в супернатантах биоптатов ИКНТ – IL-10, G-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-2, MCP-1, а также показателей экспрессии CD34 (% CD34+-окрашенной зоны): а) при учете всех показателей экспрессии CD34 – для IL-10 AUC=0,715, для G-CSF AUC=0,713, для IFN- $\gamma$  AUC=0,226, для IL-2 AUC=0,259, для MCP-1 AUC=0,764, для CD34 AUC=0,718; б) при показателе экспрессии CD34  $>1,0$  – для IL-10 AUC=0,769, для G-CSF AUC=0,796, для IFN- $\gamma$  AUC=0,167, для IL-2 AUC=0,167, для MCP-1 AUC=0,898, для CD34 AUC=0,778; в) при показателе экспрессии CD34  $>1,5$  – для IL-10 AUC=0,726, для G-CSF AUC=0,810, для IFN- $\gamma$  AUC=0,083, для IL-2 AUC=0,179, для MCP-1 AUC=0,988, для CD34 AUC=0,714; г) при показателе экспрессии CD34  $>2,0$  – для IL-10 AUC=0,818, для G-CSF AUC=0,864, для IFN- $\gamma$  AUC=0,106, для IL-2 AUC=0,212, для MCP-1 AUC=1,000, для CD34 AUC=0,727. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC-curves characterizing the quality of ROC-models for dividing all patients with IBC-NST into two subgroups – patients with RLN metastases and patients without metastases, built on the values of cytokine concentrations (pg/ml) in the supernatants of IBC-NST biopsy specimens – IL-10, G-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-2, MCP-1, as well as indicators of CD34 expression (% CD34+-staining area): а) taking into account all indicators of CD34 expression – for IL-10 AUC=0.715, for G-CSF AUC=0.713, for IFN- $\gamma$  AUC=0.226, for IL-2 AUC=0.259, for MCP-1 AUC=0.764, for CD34 AUC=0.718; б) with CD34 expression index  $>1.0$  – for IL-10 AUC=0.769, for G-CSF AUC=0.796, for IFN- $\gamma$  AUC=0.167, for IL-2 AUC=0.167, for MCP-1 AUC=0.898, for CD34 AUC=0.778; в) with CD34 expression index  $>1.5$  – for IL-10 AUC=0.726, for G-CSF AUC=0.810, for IFN- $\gamma$  AUC=0.083, for IL-2 AUC=0.179, for MCP-1 AUC=0.988, for CD34 AUC=0.714; д) with CD34 expression index  $>2.0$  – for IL-10 AUC=0.818, for G-CSF AUC=0.864, for IFN- $\gamma$  AUC=0.106, for IL-2 AUC=0.212, for MCP-1 AUC=1.000, for CD34 AUC=0.727. Note: created by the authors



качестве дополнительного параметра ROC-анализа для выявления пациенток, у которых нет метастазов в РЛУ, включили показатель экспрессии CD34 в образцах ИКНТ (рис. 1). ROC-кривые позволяли оценить качество моделей по эффективности разделения всех пациенток на группы с метастазами и без метастазов в РЛУ (рис. 2).

При всех значениях показателя экспрессии CD34 оценка концентраций IL-10, G-CSF и MCP-1 в супернатантах биоптатов ИКНТ позволяет получить хорошее качество моделей: для IL-10 AUC=0,715, для G-CSF AUC=0,713 и для MCP-1 AUC=0,764 (рис. 2а). При этом величина показателя экспрессии CD34 также дала хорошее качество модели (AUC=0,718). Показатели AUC для IL-2 и IFN- $\gamma$  были ниже пороговой величины 0,5, соответствующей неудовлетворительной модели. На рис. 2б видно, что при величине показателя экспрессии CD34>1,0 качество модели для MCP-1 возросло (AUC=0,898) и приобрело статус «очень хорошее качество модели». При показателе экспрессии CD34>1,5 (рис. 2в) качество модели для MCP-1 приобрело статус «отличное качество модели» (AUC=0,988). При показателе экспрессии CD34>2,0 значение AUC модели, базирующейся на показателях MCP-1, возросло до максимально возможного значения, равного 1,000 (рис. 2г). При этом качество ROC-моделей, базирующихся на показателях продукции IL-10 (AUC=0,818) и G-CSF (AUC=0,864), стало очень хорошим, а качество ROC-моделей, базирующейся на показателях экспрессии CD34, практически не изменилось. Дополнительный анализ полученных данных показал, что у пациенток с экспрессией CD34>1,5 % и продукцией MCP-1<5000 пг/мл в 90 % случаев обнаружены метастазы в РЛУ.

### Обсуждение

Метастазы являются одной из основных причин смерти пациенток с РМЖ. Поэтому требуется углубленное понимание различных характеристик рака молочной железы на разных стадиях его развития, чтобы назначить адекватное индивидуальное лечение, улучшить его результаты и своевременно оценить вероятность метастазирования. В последние годы большое развитие получило изучение процессов метастазирования на молекулярно-генетическом уровне. Современные программы геномики рака «Cancer Genome Atlas» и «TRACERx» позволяют отслеживать эволюцию мутационного ландшафта от первичной опухоли к метастазам и строить филогенетические деревья клонов злокачественных клеток [25]. Исследования, проводимые в рамках этих программ, сосредоточены на выявлении мутационных факторов метастазирования и предоставили противоречивые отчеты об эволюции опухоли в сторону злокачественности, выделяя различные эволюционные пути, используемые клетками [26].

Однако сообщения о РМЖ, а также о ряде других видов рака показали, что мутации, приводящие к возникновению первичной опухоли, приводят и к метастазам. И хотя уникальные субклоны опухолевых клеток с высоким метастатическим потенциалом могут быть обнаружены в образцах с метастазами, мутации, которые они содержат, в основном являются попутными, а те, которые конкретно приводят к метастазированию, встречаются редко, поскольку исследования показали большие совпадения в общих факторах, мутационной нагрузке и ландшафте между первичными опухолями и метастазами [27].

Многочисленные крупномасштабные панраковые исследования солидных опухолей не смогли выявить изменения, которые являются уникальными для метастазирования [28, 29]. Факты, полученные в этих исследованиях, позволили предположить, что, скорее всего, эпигенетические изменения в популяциях опухолевых клеток являются основными факторами метастазирования. Вместе с тем, результаты этих исследований еще раз показали, что рост и метастазирование злокачественных опухолей зависят от множества факторов, которые необходимо изучать.

К одному из направлений изучения механизмов, влияющих на опухолевую прогрессию, можно отнести исследование роли цитокинов в этом процессе. Показано, что цитокины, продуцируемые клетками микроокружения опухоли, могут инициировать сигнальные пути, ведущие к активации основных факторов транскрипции (Smads, STAT3 и NF- $\kappa$ B), факторы, индуцирующие процессы эпителиально-мезенхимального перехода (Snail, Twist и Zeb), а также другие регуляторы, влияющие на пролиферативную, ангиогенную и адгезивную активности опухолевых клеток, их способность к миграции и инфильтративному росту [30, 31]. Механизмы, опосредованные цитокинами, могут играть важную роль не только в инициации и прогрессировании рака, но и в активации, дифференцировке различных иммунных клеток, ассоциированных с опухолью, способных как стимулировать, так и ингибировать рост и метастазирование злокачественной опухоли [31].

Различные цитокины могут продуцироваться как самими опухолевыми клетками, так и клетками, формирующими микроокружение опухоли (моноцитами/макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, клетками эндотелия, фибробластами и другими клетками рыхлой соединительной ткани) [2, 3, 7]. Неоднозначность влияния различных цитокинов на рост и метастазирование РМЖ может быть обусловлена разными пропорциями опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы, взаимодействующие с медиаторами, регулирующими рост опухоли, а также различными уровнями продукции соответствующих цитокинов [4, 5, 7]. Поэтому изучение взаимосвязи между уровнями

продукции цитокинов в опухоли, экспрессией соответствующих рецепторов на опухолевых клетках и на клетках опухолевого микроокружения и гистопатологическими параметрами опухоли имеет важное значение для оценки вероятности рецидива и метастазирования.

Достоверные различия по КЦСБ между группами пациенток с метастазами и без метастазов в РЛУ были выявлены только при изучении продукции 5 из 14 исследованных цитокинов: IL-2, IL-10, G-CSF, IFN- $\gamma$  и MCP-1. Поэтому именно эти цитокины представляли интерес для выявления их роли в оценке вероятности метастазирования в РЛУ. С помощью ROC-анализа КЦСБ IL-2, IL-10, G-CSF, IFN- $\gamma$  и MCP-1 от пациенток с наличием и отсутствием метастазов в РЛУ было показано, что цитокины MCP-1, IL-10 и G-CSF являются наиболее значимыми биологическими маркерами, позволяющими идентифицировать группу больных, у которых отсутствуют метастазы в РЛУ. Это очень важно с практической точки зрения. С помощью ROC-анализа мы также показали, что MCP-1 является биологическим маркером, позволяющим при дополнительном учете величины экспрессии CD34 с большой вероятностью идентифицировать группу больных, не имеющих метастазов в РЛУ. Качество модели для разделения больных на группу без метастазов в РЛУ и, соответственно, на группу с метастазами, основанное на оценке концентрации MCP-1 в супернатантах биоптатов ИКНТ, достигало максимальных значений ( $AUC=1,000$ ) при относительно высоких показателях экспрессии CD34 в ИКНТ.

В настоящей работе также показано, что экспрессия CD34 в образцах ИКНТ, полученных от пациенток с метастазами в РЛУ, находится в обратной корреляционной связи с продукцией MCP-1. Как известно, MCP-1 (CCL2) – это цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов ( $\beta$ -хемокинов). Экспрессия MCP-1 выявлена в моноцитах/макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, в клетках эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов и многих других [32]. Важно при этом отметить, что при раке молочной железы (при протоковой и дольковой карциномах) экспрессия MCP-1 выявлена в 95,83 % случаев (23/24), причем в 58,33 % (14/24) – с высокой и средней степенью экспрессии MCP-1, значительно превышающей показатели экспрессии клеток, относящихся к клеткам микроокружения опухоли [33]. Показано, что CCL2 (MCP-1) может стимулировать процесс лимфогенного метастазирования рака языка посредством активации путей RhoA и Rac1, изменяя цитоскелет опухолевых клеток и стимулируя их пролиферативную и миграционную активность [34]. Возможно, аналогичный механизм может работать и при метастазировании ИКНТ в РЛУ. Это позволяет высказать предположение, что регуляция процесса метастазирования в РЛУ, опосредованная

MCP-1, в значительной степени может зависеть от уровня продукции этого цитокина в опухолевых клетках. Вероятно, не случайно, при изучении биоптатов ИКНТ от пациенток с метастазами в РЛУ были выявлены корреляционные связи между различными гистопатологическими параметрами и КЦСБ MCP-1, а также IL-18, экспрессия которого, согласно последним данным, представленным на международном ресурсе «The Human Protein Atlas», также экспрессируется в опухолевых клетках рака молочной железы в большинстве случаев – 75,0 % (15/20) [35].

Вероятно, MCP-1 может влиять на метастазирование прямо или опосредованно через процессы пролиферации (наличие корреляции между продукцией MCP-1, показателями МТ и экспрессией Ki67) и дифференцировки клеток (наличие корреляции между показателями продукции MCP-1 и количеством НДОК). IL-18 может прямо или опосредованно влиять на процесс метастазирования, на начальные этапы метастазирования (наличие корреляции с количеством внутрисосудистых опухолевых эмболов) и на дифференцировку клеток (наличие корреляции с НДОК, ВДОК и показателем экспрессии HER2/neu). При изучении биоптатов ИКНТ пациенток без метастазов выявлены корреляционные связи между различными гистопатологическими параметрами и КЦСБ IL-2 и G-CSF. Вероятно, такие варианты взаимосвязей обеспечивали более благоприятное течение опухолевого процесса, которое не приводило к образованию метастазов в РЛУ.

### Заключение

Показано, что уровни продукции MCP-1 и экспрессии CD34 в опухоли можно рассматривать как молекулярный прогностический комплекс, оценка параметров которого может с высокой вероятностью указывать на наличие или отсутствие метастазов в РЛУ. Оценка продукции цитокинов IL-10, G-CSF и IL-18 в ИКНТ также может иметь достаточно высокую прогностическую значимость. Поскольку концентрации некоторых цитокинов в супернатанте биоптатов ИКНТ коррелировали с теми или иными гистопатологическими параметрами ИКНТ, то их роль в прогрессии опухоли и метастазировании также несомненна. Корреляции между КЦСБ ИКНТ и различными гистопатологическими параметрами можно рассматривать как показатели возможных взаимозависимых, синхронизированных (однаправленных или реципрокных) изменений активности различных клеточных популяций опухолевого микроокружения, в результате которых одновременно происходит увеличение или уменьшение продукции определенных цитокинов, влияющих на гистопатологические параметры ИКНТ и в конечном итоге на прогрессирование и метастазирование рака молочной железы. Высказано предположение, что

регулирующая роль при метастазировании ИКНТ в РЛУ может принадлежать МСР-1, продуцируемым не только клетками микроокружения опухоли, но и непосредственно самими опухолевыми клетками.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korkaya H., Orsulic S. Editorial: The tumor microenvironment: Recent advances and novel therapeutic approaches. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8. doi: 10.3389/fcell.2020.586176.
2. Esquivel-Velazquez M.E., Ostoa-Saloma P., Palacios-Arreola M.I., Nava-Castro K.E., Castro J.I., Montor J.M. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *J Interferon Cytokine Res.* 2015; 35(1): 1–16. doi: 10.1089/jir.2014.0026.
3. Panis C., Pavanelli W.R. Cytokines as mediators of pain-related process in breast cancer. *Mediators Inflamm.* 2015. doi: 10.1155/2015/129034.
4. Paccagnella M., Abbona A., Michelotti A., Geuna E., Ruatta F., Landucci E., Denaro N., Vanella P., Lo Nigro C., Galizia D., Merlano M., Garrone O. Circulating cytokines in metastatic breast cancer patients select different prognostic groups and patients who might benefit from treatment beyond progression. *Vaccines (Basel).* 2022; 10(1): 78. doi: 10.3390/vaccines10010078.
5. Yu-Ling L., Hua Z., Xiu-Bao R. Relationship of VEGF/VEGFR with immune and cancer cells: staggering or forward? *Cancer Biol Med.* 2016; 13(2): 206–14. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2015.0070.
6. Sun Y., Ai X., Shen S., Gu L., Lu S. Detection and correlation analysis of serum cytokines in non-small-cell lung cancer patients with bone and non-bone metastases. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9: 1165–9. doi: 10.2147/PPA.S86605.
7. Chen W., Qin T., Liu S. Cytokines, breast cancer stem cells (BC-SCs) and chemoresistance. *Clin Trans Med.* 2018; 7(1): 27. doi: 10.1186/s40169-018-0205-6.
8. Jabeen S., Espinoza J.A., Torland L.A., Zucknick M., Kumar S., Haakensen V.D., Lüders T., Engebraaten O., Børresen-Dale A., Kyte J.A., Gromov P., Naume B., Kristensen V., Gromova I., Tekpli X. Non-invasive profiling of serum cytokines in breast cancer patients and clinicopathological characteristics. *Oncol Immunology.* 2018; 8(2). doi: 10.1080/2162402X.2018.1537691.
9. Kawaguchi K., Sakurai M., Yamamoto Y., Suzuki E., Tsuda M., Kataoka T.R., Hirata M., Nishie M., Nojiri T., Kumazoe M., Saito K., Toi M. Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2924. doi: 10.1038/s41598-019-39476-9.
10. Engel J., Eckel R., Halfter K., Schubert-Fritschle G., Hölzel D. Breast cancer: emerging principles of metastasis, adjuvant and neoadjuvant treatment from cancer registry data. *J Cancer Res and Clin Oncol.* 2023; 149(2): 721–35. doi:10.1007/s00432-022-04369-4.
11. Gong G., Kwon M. J., Han J., Lee H.J., Lee S.K., Lee J.E., Lee S.H., Park S., Choi J.S., Cho S.Y., Ahn S.H., Lee J.W., Cho S.R., Moon Y., Nam B.H., Nam S.J., Choi Y.L., Shin Y.K. A new molecular prognostic score for predicting the risk of distant metastasis in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Scientific Reports.* 2017; 7. doi:10.1038/srep45554.
12. Zhang K., Luo Z., Zhang Y., Song X., Zhang L., Wu L., Liu J. Long non-coding RNAs as novel biomarkers for breast cancer invasion and metastasis. *Oncology Lett.* 2017; 14(2): 1895–904. doi: 10.3892/ol.2017.6462.
13. Lee K.K., Chng W.J., Jha S. Prognostic biomarkers for breast cancer metastasis. *Cancer Metastasis.* 2018; 96–113. doi: 10.5772/intechopen.80576.
14. Wu X., Baig A., Kasymjanova G., Kafi K., Holcroft C., Mekouar H., Carbonneau A., Bahoric B., Sultanem K., Muanza T. Pattern of local recurrence and distant metastasis in breast cancer by molecular subtype. *Cureus.* 2016; 8(12). doi: 10.7759/cureus.924.
15. Ahmed A.A., Hassen A., Osman N., Elroufaie H. Immunohistochemical expression of angiogenic marker CD34 in invasive carcinoma of the breast. *Eur Acad Res.* 2015; 3(9): 9592–600.
16. Chen Z., Xu S., Xu W., Huang J., Zhang G.U., Lei L., Shao X., Wang X. Expression of cluster of differentiation 34 and vascular endothelial growth factor in breast cancer, and their prognostic significance. *Oncol Lett.* 2015; 10(2): 723–9. doi: 10.3892/ol.2015.3348.
17. Khan A.A., Alam K., Harris H. A Clinicopathological study of CD34 antigen expression in benign and malignant breast lesions. *J Clin Exp Pathol.* 2017; 7(4): 321. doi:10.4172/2161-0681.1000321.
18. Mehdi Hassanpour M., Salybekov A., Kobayashi S., Asahara T. CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 17: 11: 1128134. doi: 10.3389/fcell.2023.1128134.
19. Chen M., Sun H., Zhao Y., Fu W., Yang L., Gao S., Li L., Jiang H., Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. *Sci Rep.* 2017; 7(1). doi: 10.1038/s41598-017-10166-8.
20. Cai S., Zuo W., Lu X., Gou Z., Zhou Y., Liu P., Pan Y., Chen S. The prognostic impact of age at diagnosis upon breast cancer of different immunohistochemical subtypes: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 1729. doi: 10.3389/fonc.2020.01729.
21. Kondov B., Milenkovic Z., Kondov G., Petrushevska G., Basheska N., Bogdanovska-Todorovska M., Tolevska N., Ivkovski L. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *J Med Sci.* 2018; 6(6): 961–7. doi: 10.3889/oamjms.2018.231.
22. Autenshlyus A., Arkhipov S., Kunts T., Marinkina I., Mikhailova E., Karpukhina X., Varaksin N. Cytokine profiles of tumor supernatants in invasive ductal cancer and fibroadenoma of the breast and its relationship with VEGF-A expression in the tumors. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017; 30(1): 83–8. doi: 10.1177/0394632016681306.
23. Agilent [Internet]. ER/PR PharmDx Interpretation Manual. URL: [https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/28252\\_er-pr\\_pharmdx\\_interpretation\\_manual.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/28252_er-pr_pharmdx_interpretation_manual.pdf) [cited 01.12.2023].
24. National Cancer Institute [Internet]. Tumor Grade/ How tumor grade is determined. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade> [cited 02.12.2023].
25. National Cancer Institute [Internet]. Center for Cancer Genomics. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga> [cited 02.12.2023].
26. Gui P., Bivona T.G. Evolution of metastasis: new tools and insights. *Trends Cancer.* 2022; 8(2): 98–109. doi: 10.1016/j.trecan.2021.11.002.
27. Reiter J., Makohon-Moore A., Gerold J., Heyde A., Attiyeh M., Kohutek Z., Tokheim C., Brown A., DeBlasio R., Niyazov J., Zucker A., Karchin R., Kinzler R., Jacobuzio-Donahue C., Vogelstein B., Nowak M. Minimal functional driver gene heterogeneity among untreated metastases. *Science.* 2018; 361(6406): 1033–7. doi: 10.1126/science.aat7171.
28. Bertucci F., Ng C., Patsouris A., Droin N., Piscuoglio S., Carbutic N., Soria J., Dien A., Adnani Y., Kamal M., Garnier S., Maurice G., Jimenez M., Dogan S., Verret B., Chaffanet M., Bachelot T., Campone M., Lefevre C., Bonnefoi H., Dalenc F., Jacquet A., De Filippo M., Babbar N., Birnbaum D., Filleron T., Tourneau C., Andre F. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature.* 2019; 569(7757): 560–4. doi: 10.1038/s41586-019-1056-z.
29. Priestley P., Baber J., Lolkema M., Steeghs N., Bruijn E., Shale C., Duyvesteyn K., Haidari S., Hoeck A., Onstenk W., Roepman P., Voda M., Bloemendal H., Tjan-Heijnen V., Herpen C., Labots M., Witteveen P., Smit E., Sleijfer S., Voest E., Cuppen E. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature.* 2019; 575(7781): 210–6. doi: 10.1038/s41586-019-1689-y.
30. Markopoulos G., Roupakia E., Marcu K., Kolettas E. Epigenetic regulation of inflammatory cytokine-induced epithelial-to-mesenchymal cell transition and cancer stem cell generation. *Cells.* 2019; 8(10). doi:10.3390/cells8101143.
31. Dai E., Zhu Z., Wahed S., Qu Z., Storkus W.J., Guo Z.S. Epigenetic modulation of antitumor immunity for improved cancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 2021; 20(1): 171. doi: 10.1186/s12943-021-01464-x.
32. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt B). doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
33. The Human Protein Atlas [Internet]. CCL2. Breast cancer. URL: [https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108691-CCL2/pathology/breast+cancer#imid\\_3293972](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108691-CCL2/pathology/breast+cancer#imid_3293972) [cited 18.11.2023].
34. Dong Y., Zhang S., Zhao S., Xuan M., Zhu G., Zhang Z., Guo W. CCL2 promotes lymphatic metastasis via activating RhoA and Rac1 pathway and predict prognosis to some extent in tongue cancer. *Cancer Biol Ther.* 2023; 24(1). doi: 10.1080/15384047.2023.2205342.
35. The Human Protein Atlas [Internet]. IL18. Breast cancer. URL: [https://www.proteinatlas.org/ENSG00000150782-IL18/pathology/breast+cancer#imid\\_2204142](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000150782-IL18/pathology/breast+cancer#imid_2204142) [cited 18.11.2023].

Поступила/Received 13.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 13.12.2023

Принята к публикации/Accepted 18.12.2023



# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аутеншлюс Александр Исаевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1742-2175. ORCID: 0000-0001-7180-010X.

**Архипов Сергей Алексеевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; старший научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: arhipowsergei@yandex.ru. SPIN-код: 9184-8801. ORCID: 0000-0002-1390-4426.

**Михайлова Елена Семеновна**, научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-8364-819X.

**Архипова Валентина Валериевна**, младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0009-0000-0172-0905.

**Вараксин Николай Анатольевич**, заведующий лабораторией цитокинов, АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-0733-7787.

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Аутеншлюс Александр Исаевич**: разработка концепции научной работы, планирование научной работы, написание текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Архипов Сергей Алексеевич**: разработка концепции научной работы, планирование научной работы, дизайн исследования, проведение иммуногистохимического и компьютерного морфометрического анализа, статистическая обработка, написание текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Михайлова Елена Семеновна**: сбор и анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Архипова Валентина Валериевна**: сбор и анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Вараксин Николай Анатольевич**: сбор и анализ полученных данных, 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

Исследование профинансировано в рамках государственного задания (№ АААА-А18-118030790008-7) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института молекулярной биологии и биофизики (Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2), протокол № 2016-3 от 15.03.2016 г.

## Информированное согласие

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

# ABOUT THE AUTHORS

**Alexander I. Autenshlyus**, Professor, Head of Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7180-010X.

**Sergey A. Arkhipov**, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail: arhipowsergei@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1390-4426.

**Elena S. Mikhailova**, Researcher, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8364-819X.



**Valentina V. Arkhipova**, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0009-0000-0172-0905.

**Nikolay A. Varaksin**, Head of Cytokine Laboratory, Vector-Best (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0733-7787.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Alexander I. Autenshlyus**: study conception and design, writing of the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Sergey A. Arkhipov**: study conception and design, immunohistochemical and computer morphometric analysis, statistical processing, writing of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Elena S. Mikhailova**: data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Valentina V. Arkhipova**: data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Nikolay A. Varaksin**: data collection and 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**

*The study was funded within the framework of the state task (no. AAAAA-A18-118030790008-7) of the Ministry of Health of the Russian Federation.*

#### **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 Institute of Molecular Biology and Biophysics (2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia), protocol No. 2016-3 dated March 15, 2016.*

#### **Voluntary informed consent**

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

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Письменный Д.С., Перельмутер В.М. Ассоциация экспрессии интегринов в ткани опухоли с гематогенным метастазированием рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-103-110

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Pismenny D.S., Perelmuter V.M. Association of integrin expression in tumor tissue with hematogenic metastasis of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-103-110

## АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ С ГЕМАТОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>, Г.А. Кузнецов<sup>2</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, Л.А. Таширева<sup>1</sup>,  
Д.С. Письменный<sup>1,2</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

Гематогенные метастазы при раке молочной железы чаще всего являются причиной летального исхода. Необходим поиск диагностических маркеров, которые могли бы прогнозировать риск и локализацию возможных гематогенных метастазов. Одним из подходов к решению такой задачи является изучение экспрессии интегринов, которые участвуют в процессах, обуславливающих прогрессирование карцином.

**Цель исследования** – изучить ассоциацию экспрессии интегринов в ткани опухоли при гематогенном метастазировании у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 72 больных (средний возраст –  $51 \pm 12$  лет) с неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1–4N0–3M0–1 стадии, со всеми молекулярно-биологическими подтипами (люминальный А, люминальный Б, HER2-позитивный и трижды негативный). Биопсийный материал исследовался до начала противоопухолевого лечения. Экспрессию интегринов в опухолевых клетках оценивали иммуногистохимическими методами. Использовались антитела CD61 (интегрин  $\beta 3$ , Invitrogen, США), CD104 (интегрин  $\beta 4$ , Invitrogen, США), CD51 (интегрин  $\alpha V$ , Invitrogen, США). **Результаты.** У пациенток с гематогенными метастазами чаще выявлялась цитоплазматическая, но не цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD61 ( $p=0,036$ ). Цитоплазматическая и мембранная колокализация CD104 чаще выявлялась при метастатическом поражении головного мозга по сравнению с поражением легких ( $p=0,026$ ) и костей ( $p=0,036$ ). Экспрессия интегрин CD51 чаще ассоциировалась с метастазами в легких, чем с метастатическим поражением костей ( $p=0,045$ ). **Заключение.** Частота и локализация гематогенных метастазов у больных раком молочной железы ассоциированы с наличием и локализацией в опухолевой клетке экспрессии CD61, CD104 и CD51.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, интегрины, гематогенные метастазы, первично-метастатический рак.

## ASSOCIATION OF INTEGRIN EXPRESSION IN TUMOR TISSUE WITH HEMATOGENIC METASTASIS OF BREAST CANCER

M.V. Zavyalova<sup>1,2</sup>, G.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, E. S. Grigoryeva<sup>1</sup>, L.A. Tashireva<sup>1</sup>,  
D.S. Pismenny<sup>1,2</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

**Background.** Distant hematogenous metastasis is the leading cause of tumor-related death from breast cancer. To prevent metastasis, prognostic markers for predicting the risk and location of hematogenous metastases are required. In this regard, it is of great importance to study the expression of integrins involved in the most important processes that determine the progression of cancer. **The objective of the study** was to investigate the association of integrin expression in tumor tissue with hematogenous metastasis of patients with breast cancer. **Material and Methods.** The study included 72 patients (average age –  $51 \pm 12$  years) with stage T1–4N0–3M0–1 unspecified invasive ductal breast carcinoma, with all molecular biological subtypes (luminal A, luminal B, HER2-positive and triple negative). The biopsy material was examined before the start of antitumor treatment. Expression of integrins in tumor cells was assessed by immunohistochemical methods. Antibodies CD61 (integrin  $\beta 3$ , Invitrogen, USA), CD104 (integrin  $\beta 4$ , Invitrogen, USA), CD51 (integrin  $\alpha V$ , Invitrogen, USA) were used. **Results.** In patients with hematogenous metastases, cytoplasmic rather than cytoplasmic/membrane colocalization, CD61 expression was more often detected ( $p=0.036$ ). Cytoplasmic and membrane colocalization of CD104 was more frequently detected in brain metastases compared to lung ( $p=0.026$ ) and bone ( $p=0.036$ ) metastases. Expression of CD51 integrin was more often associated with lung metastases than with bone metastases ( $p=0.045$ ). **Conclusion.** The frequency and localization of hematogenous metastases in breast cancer patients are associated with the presence and localization of CD61, CD104 and CD51 expression in the tumor cell.

**Key words:** breast cancer, integrins, hematogenous metastases, primary metastatic cancer.

### Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности женщин от онкологической патологии. Несмотря на то, что в последнее время увеличилось число наблюдений, когда диагностируется рак молочной железы I или II стадии, при первом обращении больных за медицинской помощью продолжают встречаться случаи диссеминированного РМЖ [1]. Отдаленные метастазы чаще всего являются причиной наступления летальных исходов при РМЖ. В связи с этим актуальным является поиск прогностических параметров, ассоциированных с гематогенным метастазированием. Изучение интегринавого профиля первичной опухоли представляется важным объектом такого поиска [2, 3].

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы-гликопротеины, имеющие короткий цитоплазматический С-концевой, трансмембранный и длинный внеклеточный N-концевой домены. Внеклеточные домены служат для связывания с различными лигандами. В состав интегринов входит две субъединицы:  $\alpha$  и  $\beta$ . Субъединица  $\alpha$  необходима для передачи сигнала на цитоскелет, благодаря чему может изменяться форма клетки. Благодаря субъединице  $\beta$  осуществляется взаимо-

действие с внеклеточным матриксом. Различные комбинации  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей представляют собой более 20 интегринов, связывающихся с различными лигандами, наибольшее значение среди которых придают фибронектину, ламинину, витронектину, коллагенам. Взаимодействие с указанными компонентами межклеточного матрикса обеспечивает инвазивный рост и клеточную миграцию [2]. Интегрины играют важную роль в интравазации и экстравазации – важнейших этапах гематогенного метастазирования [4]. Интегрины, которые распознают мотивы RGD, составляют наиболее важное подсемейство интегриновых рецепторов, играющих важную роль в метастазировании [5].

Благодаря межклеточным взаимодействиям и взаимодействию с межклеточным матриксом интегрины рассматривают как один из ключевых моментов опухолевой инвазии и метастазирования. CD104 (интегрин  $\beta 4$ ) является рецептором ламинина; CD51 (интегрин  $\alpha V$ ) представляет собой рецептор витронектина; CD61 (интегрин  $\beta 3$ ) является структурным компонентом мембран тромбоцитов [3]. Данные интегрины представляют интерес для изучения метастатического потенциала злокачественных новообразований с реализацией в отдаленную диссеминацию.

Таблица /Table

**Характеристика исследуемых групп больных**  
**Characteristics of the groups of patients**

Параметр/Parameter	Гематогенные метастазы/ Hematogenous metastases		p-level
	Нет/No (n=49)	Есть/Yes (n=23)	
Возраст/ Age, Me [Q1; Q3]	50,0 [43,0; 60,0]	54,0 [42,0; 62,0]	0,369
Характеристика первичного опухолевого узла/Primary tumor characteristics			
T1	12/49 (24 %)	2/23 (9 %)	0,131
T2	23/49 (47 %)	15/23 (65 %)	0,079
T3	4/49 (8 %)	1/23 (4 %)	0,264
T4	10/49 (21 %)	5/23 (22 %)	0,462
Степень злокачественности/Grade			
G1	2/49 (4 %)	2/23 (9 %)	0,196
G2	45/49 (92 %)	20/23 (87 %)	0,252
G3	2/49 (4 %)	1/23 (4 %)	0,500
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type of breast cancer			
Люминальный A/Luminal A	9/49 (19 %)	4/23 (17,5 %)	0,439
Люминальный B HER2 отрицательный/ Luminal B HER2 negative	24/49 (49 %)	11/23 (48 %)	0,468
Люминальный B HER2 положительный/ Luminal B HER2 positive	7/49 (14 %)	4/23 (17,5 %)	0,350
HER2 положительный (не люминальный)/ HER2 positive (non Luminal)	3/49 (6 %)	3/23 (13 %)	0,158
Базальноподобный (тройной негативный)/ Basal-like (triple-negative)	6/49 (12 %)	1/23 (4 %)	0,141
Критерий N/Category N			
N0	21/49 (43 %)	1/23 (4 %)	0,008
N+	28/49 (57 %)	22/23 (96 %)	0,008
N1	17/49 (35 %)	12/23 (52 %)	0,875
N2	3/49 (6 %)	0/23 (0 %)	0,117
N3	8/49 (16 %)	10/23 (44 %)	0,051

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

**Цель исследования** – изучить ассоциацию экспрессии интегринов в ткани опухоли при гематогенном метастазировании у больных раком молочной железы.

### Материал и методы

Изучался биопсийный материал от 72 больных неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1–4N0–3M0–1, полученный до проведения противоопухолевой терапии. Средний возраст составил  $51 \pm 12$  лет. Основную группу составили 23 пациентки с РМЖ с диагностированными на момент первичного обращения гематогенными метастазами, из них метастазы в кости диагностированы у 15, в печень – у 8, в легкие – у 5, в головной мозг – у 2 больных, в 6 случаях наблюдалось одновременное метастатическое поражение нескольких органов. В группу сравнения вошли 49 больных РМЖ без отдаленных метастазов (таблица). Исследовалась ткань первичной опухоли, полученная при трепанобиопсии под ультразвуковым контролем. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливался

согласно классификации ВОЗ 2019 г. [6] и классификации TNM-8 [7]. В части случаев для уточнения диссеминации выполнялась биопсия очагов из ткани легких, печени, костей под контролем УЗИ или компьютерной томографии.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценивалась степень дифференцировки опухоли по Ноттингемской системе Скарфа–Блума–Ричардсона [8]. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела Estrogen receptor (клон 1D5, Dako, Дания), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako, Дания), c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako, Дания), Ki67 (клон SP6, Cell Marque, США), CD61 (интегрин  $\beta 3$ , клон JE22-64, Invitrogen, разведение 1:100, США), CD104 (интегрин  $\beta 4$ , клон JM11-06, Invitrogen, разведение 1:200, США), CD51 (интегрин  $\alpha V$ , поликлональные, Invitrogen, разведение 1:600, США).

На основании изучения экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2, Ki67 устанавливали люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный,



HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы.

В клетках первичной опухоли оценивалось наличие или отсутствие цитоплазматической экспрессии, а также цитоплазматическая и мембранная колокализация каждого из исследуемых интегринов. Изолированная мембранная экспрессия исследуемых интегринов не встречалась (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Для оценки различий между группами по частоте встречаемости признака использовали сравнение долей (процентов). Поскольку нулевая гипотеза состоит в том, что частота случаев с экспрессией исследуемых субъединиц интегринов выше в группах с гематогенными метастазами, использовался односторонний критерий. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Изучались особенности экспрессии CD61, CD104 и CD51 в ткани первичной опухоли в группах с наличием и отсутствием отдаленной диссеминации, а также с учетом локализации отдаленных метастазов. В группе больных с гематогенными метастазами случаи с позитивной цитоплазматиче-

ской экспрессией CD61 выявлялись чаще по сравнению с группой без отдаленной диссеминации (44 и 24 %;  $p = 0,044$ ) (рис. 2). Колокализация цитоплазматической/мембранной экспрессии интегрин CD61 наблюдалась на уровне тенденции чаще в группе больных РМЖ с метастазами – 9 и 2 % соответственно ( $p = 0,085$ ). Цитоплазматическая локализация экспрессии CD61 в группе с гематогенными метастазами обнаруживалась чаще, чем цитоплазматическая/мембранная колокализация указанного маркера (44 и 9 %,  $p = 0,0036$ ). Значимых различий в частоте цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации интегрин CD61 в случаях с различной локализацией отдаленных метастазов не обнаружено.

У больных с наличием и отсутствием отдаленных метастазов не обнаружено различий экспрессии интегрин CD104 в ткани первичной опухоли как цитоплазматической (48,0 и 43,0 % соответственно,  $p = 0,443$ ), так и цитоплазматической и мембранной колокализации (35,0 и 22,0 % соответственно,  $p = 0,205$ ). При гематогенных метастазах отсутствовали различия частоты цитоплазматической экспрессии и колокализации экспрессии в цитоплазме и мембране (48,0 и 35,0 % соответственно,  $p = 0,275$ ).

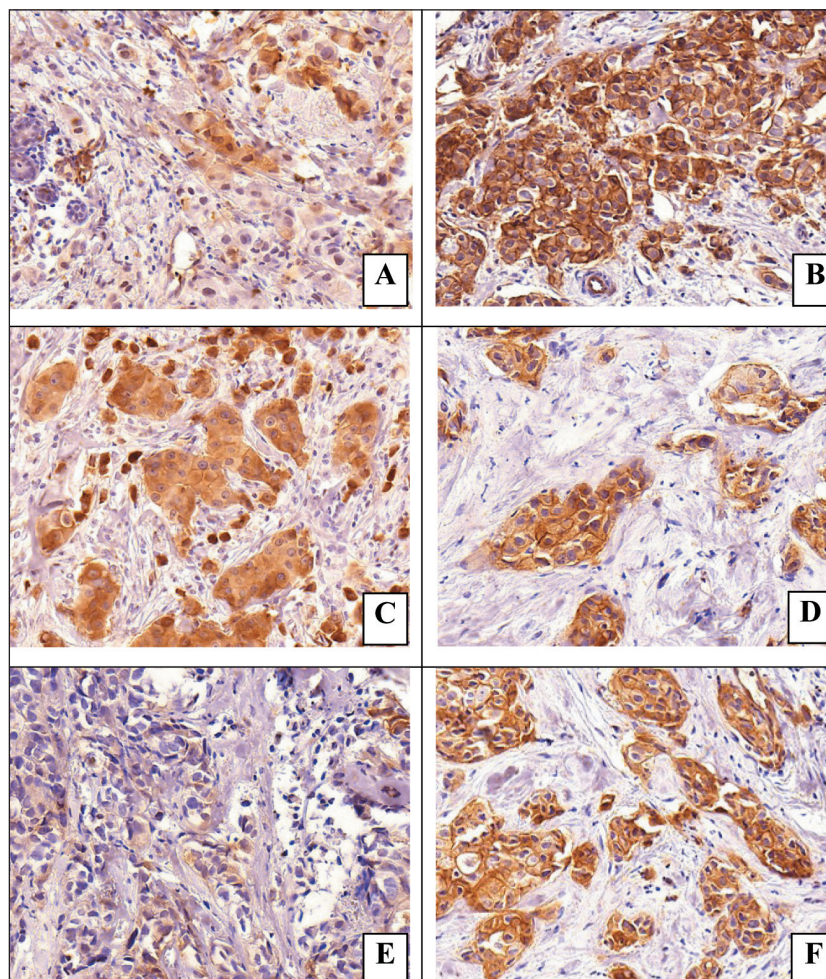


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия интегринов в первичной опухоли:

А – цитоплазматическая экспрессия CD61; В – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD61; С – цитоплазматическая экспрессия CD104; D – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD104; E – цитоплазматическая экспрессия CD51; F – цитоплазматическая и мембранная колокализация экспрессии CD51. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 1. Microphoto. Expression of integrins in the primary tumor: A – cytoplasmic expression of CD61; B – cytoplasmic/membrane colocalization of CD61 expression; C – cytoplasmic expression of CD104; D – cytoplasmic/membrane colocalization of CD104 expression; E – cytoplasmic expression of CD51; F – cytoplasmic and membrane colocalization of expression CD51. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . Note: created by the authors

В отличие от CD61 обращала на себя внимание ассоциация локализации отдаленных метастазов с цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии CD104 в ткани первичной опухоли. Так, колокализация цитоплазматической и мембранной экспрессии CD104 чаще обнаруживалась при метастатическом поражении головного мозга по сравнению со случаями с метастазами в легких ( $p=0,026$ ) или костях ( $p=0,036$ ) (рис. 3).

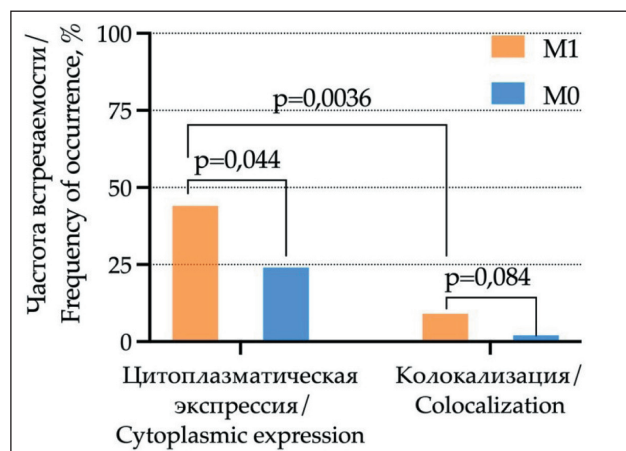


Рис. 2. Экспрессия CD61 в ткани первичной опухоли с учетом внутриклеточной локализации и наличия гематогенного метастазирования. Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 2. Expression of CD61 in primary tumor taking into account intracellular localization and presence of distant metastasis. Note: created by the authors

Частота случаев с позитивной и негативной цитоплазматической экспрессией (33,0 и 35,0 % соответственно,  $p=0,443$ ), цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии CD51 (14,0 и 22,0 % соответственно,  $p=0,197$ ) также не различалась у больных с наличием и отсутствием гематогенных метастазов. При метастатическом поражении отдаленных органов частота цитоплазматической экспрессии и колокализации экспрессии CD51 существенно не различалась (35,0 и 22,0 %,  $p=0,164$ ). В то же время выявлена ассоциация экспрессии CD51 с локализацией отдаленных метастазов. При метастатическом поражении легких чаще обнаруживалась колокализация экспрессии CD51 по сравнению со случаями с метастазами в кости (60 и 20 % соответственно,  $p=0,045$ ) (рис. 4).

### Обсуждение

Обнаружены особенности внутриклеточной локализации экспрессии интегринов CD61, CD104 и CD51 в первичной опухоли у пациенток с метастатическим поражением различных отдаленных органов. В случаях с отдаленной диссеминацией чаще выявляется позитивная цитоплазматическая экспрессия интегрин CD61 по сравнению с наблюдениями без отдаленных метастазов. Имеются наблюдения, показывающие, что увеличение экспрессии интегрин  $\beta 3$  (CD61) в клетках 4T1 тройного негативного рака молочной железы

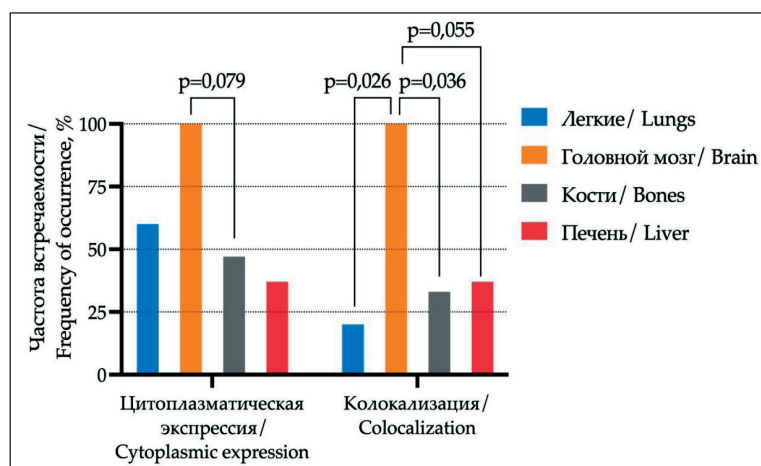


Рис. 3. Экспрессия интегрин CD104 в ткани первичной опухоли с учетом локализации отдаленных метастазов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Expression of CD104 in primary tumor taking into account localization of distant metastasis. Note: created by the authors

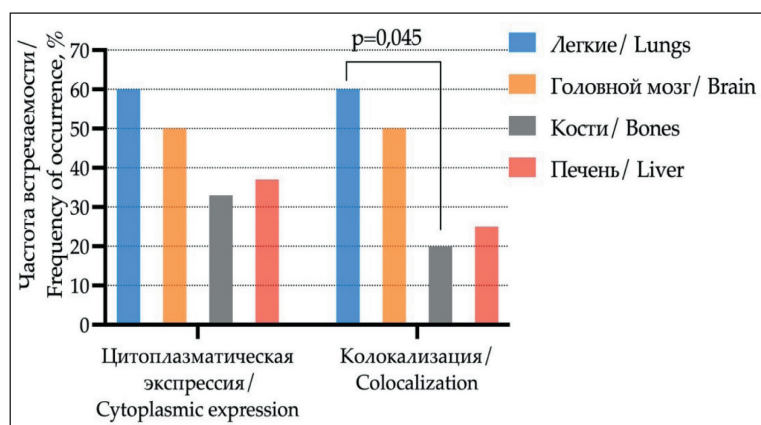


Рис. 4. Экспрессия интегрин CD51 в ткани первичной опухоли с учетом локализации отдаленных метастазов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Expression of CD51 in primary tumor taking into account intracellular localization and presence of distant metastasis. Note: created by the authors



мышь приводит к переключению коллективного движения на движение одиночных клеток *in vitro* и метастазированию *in vivo* [9].

Интегрин  $\alpha\beta3$  (CD61) рассматривается как маркер стволовых клеток во многих типах солидных опухолей [10]. Более того, экспрессия  $\alpha\beta3$  на поверхности стволовых клеток тесно связана с фенотипом стволовых клеток, которые обладают свойствами неадгезивных опухолевых клеток и способны к якорно-независимому росту. Якорно-независимый рост рассматривают в качестве отличительной черты стволовых опухолей и прогрессирования. Установлено, что наличие  $\alpha\beta3$  критично при перепрограммировании опухолевых клеток на фенотип стволовых клеток опухоли в карциномах молочной железы, легких и поджелудочной железы [10, 11]. Имеются данные о том, что aberrantная экспрессия  $\alpha\beta3$  интегрина связана с более высокой частотой метастазирования и плохим исходом многих карцином [12, 13].

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, локализация отдаленных метастазов может быть связана с особенностями экспрессии CD104 и CD51, причем имеет значение внутриклеточная локализация маркера в опухолевых клетках. Так, позитивная экспрессия CD104 чаще наблюдается в случаях с метастатическим поражением головного мозга независимо от внутриклеточной локализации маркера, а в случае интегрин CD51 позитивная колокализация цитоплазматической/мембранной экспрессии наблюдалась у больных с метастазами в легких.

По данным литературы, интегрин  $\beta4$  в составе гетеродимера с  $\alpha6$ -субъединицей опосредует связывание эпителиальных клеток с базальной мембраной [12], что ассоциировано с инвазией стволовых клеток и с метастазированием рака легких в мозг [14]. Описан феномен ключевой роли экзосомаль-

ных интегринов в органотропности метастазов. Показано, что экзосомальный интегрин  $\alpha\beta4$  способен связываться с S100A4+ фибробластами и направляет метастатические клетки в легкие, в то время как интегрин  $\alpha\beta5$  специфически связывается с F4/80+ макрофагами и ассоциируется с метастазированием в печень [15]. Более того, имеются данные о том, что гетеродимер  $\alpha\beta5$  способствует связанной со стволовыми клетками инвазии и метастазированию рака легких в мозг [14].

По-видимому, несовпадение ассоциации экспрессии интегринов с локализацией гематогенных метастазов в нашем исследовании с органотропностью, обусловленной интегринными экзосом, обусловлено разными механизмами формирования гематогенных метастазов. По данным литературы, опухолевые экзосомальные интегрины участвуют в формировании преметастатических ниш, что способствует попаданию опухолевых клеток в место развития метастаза [15].

### Закключение

Экспрессия интегринов и их локализация в опухолевой клетке ассоциированы с большей частотой выявления гематогенных метастазов неспецифицированной инвазивной протоковой карциномы молочной железы (при экспрессии интегрин  $\beta3$ ). В отличие от экзосомальных интегринов, которые, по данным литературы, участвуют в формировании преметастатической ниши, в нашей работе опухолевые клетки с экспрессией разных интегринов, по-видимому, ассоциированы с метастазированием не столько с нацеливанием «клеток-семян», сколько с лучшей адаптацией клеток с интегрином  $\beta4$  в ткани головного мозга, а экспрессирующих  $\alpha V$  – в легких. Механизмы, обуславливающие связь интегринов с риском развития и локализацией гематогенных метастазов, требуют дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шихаздовой. М., 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Su C.Y., Li J.Q., Zhang L.L., Wang H., Wang F.H., Tao Y.W., Wang Y.Q., Guo Q.R., Li J.J., Liu Y., Yan Y.Y., Zhang J.Y. The Biological Functions and Clinical Applications of Integrins in Cancers. *Front Pharmacol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fphar.2020.579068.
3. Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A., Mathewson N.D., Cartwright A.N.R., Cejas P., Brown M., Giobbe-Hurder A., Dillon D., Agudo J., Mittendorf E.A., Liu X.S., Wucherpfennig K.W. Integrin  $\alpha\beta6$ -TGF $\beta$ -SOX4 Pathway Drives Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2021; 39(1): 54–67. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.
4. Sökeland G., Schumacher U. The functional role of integrins during intra- and extravasation within the metastatic cascade. *Mol Cancer.* 2019; 18(1): 12. doi: 10.1186/s12943-018-0937-3.
5. Kechagia J.Z., Ivaska J., Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(8): 457–73. doi: 10.1038/s41580-019-0134-2.
6. Lohkuhetty D., White, V.A., Watanabe R., Cree I.A. WHO Classification of Tumours. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019.
7. Bertero L., Massa F., Metovic J., Zanetti R., Castellano I., Ricardi U., Papotti M., Cassoni P. Eighth Edition of the UICC

Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018; 472(4): 519–31. doi: 10.1007/s00428-017-2276-y.

8. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семглазова Т.Ю., Тюлядин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10(3s2-1): 145–82. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Guidelines for drug therapy of breast cancer. *Malignant Tumors.* 2020; 10(3s2-1): 145–82. (in Russian)] doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.

9. Truong H.H., Xiong J., Ghotra V.P., Nirmala E., Haazen L., Le Dévédec S.E., Balcioglu H.E., He S., Snaar-Jagalska B.E., Vreugdenhil E., Meerman J.H., van de Water B., Danen E.H.  $\beta1$  integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGF $\beta$ -miR-200-ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer. *Sci Signal.* 2014; 7(312). doi: 10.1126/scisignal.2004751.

10. Seguin L., Kato S., Franovic A., Camargo M.F., Lesperance J., Elliott K.C., Yebra M., Mielgo A., Lowy A.M., Husain H., Cascone T., Diao L., Wang J., Wistuba I.I., Heymach J.V., Lippman S.M., Desrosellier J.S., Anand S., Weis S.M., Cheres D.A. An integrin  $\beta3$ -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(5): 457–68. doi: 10.1038/ncb2953.

11. Xiong J., Yan L., Zou C., Wang K., Chen M., Xu B., Zhou Z., Zhang D. Integrins regulate stemness in solid tumor: an emerging therapeutic target. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 177. doi: 10.1186/s13045-021-01192-1.
12. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell.* 2019; 35(3): 347–67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
13. Böger C., Warneke V.S., Behrens H.M., Kalthoff H., Goodman S.L., Becker T., Röcken C. Integrins  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha\beta 5$  as prognostic, diagnostic, and therapeutic targets in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015; 18(4): 784–95. doi: 10.1007/s10120-014-0435-2.
14. Berghoff A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfellner J.A., Sipos B., Schittenhelm J., Zielinski C.C., Widhalm G., Dieckmann K., Weller M., Goodman S.L., Birner P., Preusser M.  $\alpha\beta 3$ ,  $\alpha\beta 5$  and  $\alpha\beta 6$  integrins in brain metastases of lung cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2014; 31(7): 841–51. doi: 10.1007/s10585-014-9675-0.
15. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Soplop N., Uryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K., Wexler L.H., Narendran A., Schwartz G.K., Healey J.H., Sandstrom P., Labori K.J., Kure E.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., de Sousa M., Kaur S., Jain M., Mallia K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Brady M.S., Fodstad O., Muller V., Pantel K., Minn A.J., Bissell M.J., Garcia B.A., Kang Y., Rajasekhar V.K., Ghajar C.M., Matei I., Peinado H., Bromberg J., Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015; 527(7578): 329–35. doi: 10.1038/nature15756.

Поступила/Received 10.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 21.04.2023

Принята к публикации/Accepted 12.05.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**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. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Кузнецов Глеб Александрович**, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

**Григорьева Евгения Сергеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Таширева Любовь Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Письменный Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач клинко-лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Завьялова Марина Викторовна**: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи, контроль выполнения работы.

**Кузнецов Глеб Александрович**: анализ литературы по проблеме, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

**Григорьева Евгения Сергеевна**: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

**Таширева Любовь Александровна**: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

**Письменный Дмитрий Сергеевич**: оформление и подготовка текста статьи.

**Перельмутер Владимир Михайлович**: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение текста 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 было поддержано Российским научным фондом (грант № 21-15-00140 «Прогнозирование локализации гематогенных метастазов при раке молочной железы»).



**Конфликт интересов**

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) 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 Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 8952 от 24.01.2022 г.

**Информированное согласие**

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

**ABOUT THE AUTHORS**

**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 Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Gleb A. Kuznetsov**, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

**Evgeniya S. Grigoryeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Lyubov A. Tashireva**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Dmitry S. Pismenny**, MD, PhD, Physician, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

**Vladimir M. Perelmutter**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Marina V. Zavyalova**: conception and design, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article, work performance control.

**Gleb A. Kuznetsov**: data collection and analysis, statistical data analysis, study conception and design.

**Evgeniya S. Grigoryeva**: design and concept of the study, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article.

**Lyubov A. Tashireva**: design and concept of the study, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article.

**Dmitry S. Pismenny**: design and preparation of the text of the article.

**Vladimir M. Perelmutter**: critical review with valuable intellectual content, final editing and approval of the article.

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. 21-15-00140 "Prediction of sites of breast cancer hematogenous metastases").

**Conflict of interests**

Prof. Perelmutter V.M. is member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to the study.

**Compliance with Ethical Standards**

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethical Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. № 8952 dated January 24, 2022.

**Informed consent**

All patients signed written informed consent for publication of data in a medical journal, including its electronic version.

Для цитирования: Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П., Селедцов В.И. Использование ксеногенных тестикулярных антигенов в индукции противоопухолевых реакций. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 111–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-111-120

For citation: Seledtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P., Seledtsov V.I. The use of xenogenic testicular antigens for induction of antitumor reactions. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 111–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-111-120

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСЕНОГЕННЫХ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ В ИНДУКЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ РЕАКЦИЙ

Г.В. Селедцова<sup>1</sup>, А.Б. Доржиева<sup>1</sup>, И.П. Иванова<sup>1</sup>, В.И. Селедцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

<sup>2</sup>ФГБНУЗ «Центральная клиническая больница РАН»

Россия, 117593, г. Москва, Литовский бульвар, 1А

### Аннотация

Тестикулярные антигены (ТАГ) в норме экспрессируются только клетками тканей яичка и плаценты, иммунная система организма человека толерантна к ТАГ, но при нарушении целостности оболочек яичка эти антигены (АГ), попадая в кровоток, индуцируют в организме появление аутоиммунных реакций, направленных на элиминацию их из организма. При развитии онкологического процесса ТАГ начинают экспрессироваться клетками опухолей печени, молочной железы, поджелудочной железы, кишечника, легкого, поэтому индукция иммунологического распознавания этих АГ может сопровождаться формированием противоопухолевых реакций в организме. Для повышения иммуногенности ТАГ в работе мы использовали ксеногенный ТАГ, полученный из тестикул барана. Использование бараньих ТАГ оправдано тем фактом, что ТАГ – эволюционно консервативные молекулы, следствием этого является высокая степень гомологии между дифференцировочными антигенами человека и животных. **Цель исследования** – оценка продолжительности жизни мышей-опухоленосителей и параметров клеточного иммунитета при различных вариантах иммунизации мышей ТАГ барана. **Материал и методы.** Исследование выполнено на мышах С57BL/6. Эффективность терапевтической или профилактической вакцинации ксеногенными (по отношению к мышам) бараньими ТАГ исследовали по изменению продолжительности жизни мышей-опухоленосителей меланомы В16 и карциномы LLC. Формирование иммунных реакций оценивали по пролиферативной способности спленоцитов отвечать на вакцинальные и контрольные АГ (набор MTT-assay kit (cell proliferation), Abcam) и по продукции ими IFN-gamma и IL-10 (ELISA с помощью наборов компании Cloud-Clone Corp.). **Результаты.** В модели карциномы LLC при профилактическом варианте вакцинации продолжительность жизни мышей с сингенным вариантом вакцинации не отличалась от опухолевого контроля, а при ксеногенном варианте вакцинации увеличилась на 60 %. При терапевтическом варианте вакцинации достоверных отличий в продолжительности жизни вакцинированных мышей обнаружено не было. Выявлено достоверное увеличение пролиферативной активности спленоцитов в ответ на опухолевые АГ в условиях предварительно вакцинированных ксеногенным ТАГ как у опухоленосителей LLC, так и у носителей В16. В условиях ксеногенной вакцинации у опухоленосителей В16 и LLC зафиксирована повышенная продукция спленоцитами IFN-gamma. Продукция IFN-gamma спленоцитами контрольных опухолевых мышей и в сингенном варианте вакцинации не различалась. Отмечено также достоверное снижение продукции IL-10 в ксеногенном варианте предварительной иммунизации.

**Ключевые слова:** тестикулярный антиген, противоопухолевый иммунитет, ксеногенная вакцинация.

## THE USE OF XENOGENIC TESTICULAR ANTIGENS FOR INDUCTION OF ANTITUMOR REACTIONS

G.V. Seledtsova<sup>1</sup>, A.B. Dorzhieva<sup>1</sup>, I.P. Ivanova<sup>1</sup>, V.I. Seledtsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14, Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences  
1A, Litovskiy Blvd., Moscow, 117593, Russia

### Abstract

Testicular antigens (TAGs) are normally expressed only by cells of testicular and placental tissues. Human immune system is tolerant to TAG, but if the integrity of the testicular membranes is disrupted, these antigens, entering the bloodstream, induce autoimmune reactions for eliminating them from the body. In malignancy, TAGs begin to be expressed by tumor cells of the liver, breast, pancreas, intestine, and lung. Immunological recognition of these AGs leads to autoimmune reactions against these AGs, i.e. antitumor reactions in the body. We used xenogenic TAGs derived from ram testis to increase TAG immunogenicity. The use of ram TAGs is justified by the fact that TAGs are evolutionarily conserved molecules and there is a high degree of homology between human and animal TAGs. **The purpose of the study** was to evaluate the lifespan of tumor-bearing mice and parameters of cellular immunity in various options for immunizing mice with ram TAGs. **Material and Methods.** C57BL/6 mice were used. The efficacy of therapeutic or prophylactic vaccination with xenogenic TAGs was studied by changing lifespan of B16 and LLC tumor-bearing mice. Formation of immune responses was evaluated by proliferative ability of splenocytes to respond to vaccination and control AGs and by their production of IFN-gamma and IL-10. **Results.** In the LLC carcinoma model with a preventive vaccination option, the lifespan of mice with syngeneic vaccination did not differ from the tumor control; the lifespan of mice with xenogeneic vaccination increased by 60%. In therapeutic vaccination option, no significant differences in lifespan of vaccinated mice were found. A significant increase in the proliferative activity of splenocytes in response to tumor AGs was found in both LLC- and B16 tumor-bearing mice previously vaccinated with xenogenic TAGs. The increased IFN-gamma production by splenocytes was observed in B16 and LLC tumor-bearing mice with xenogeneic vaccination. The IFN-gamma production by splenocytes in tumor-bearing mice with syngeneic vaccination was not increased. A significant decrease in IL-10 production was noted in mice with xenogeneic vaccination.

**Key words:** Testicular antigen, antitumor immunity, xenogenic vaccination.

### Введение

Разработка эффективных препаратов с селективным противоопухолевым действием представляется проблематичной по причине схожести биохимических процессов, протекающих в нормальных и опухолевых клетках [1]. Вместе с тем, клетки тканей организма и опухолевые клетки различаются своими поверхностными структурами [2, 3]. Все опухолеассоциированные антигены разделяются на две группы. Первая группа включает в себя вирусные и мутантные антигены, вторая группа – дифференцировочные антигены, которые экспрессируются как на клетках здоровых тканей, так и на опухолевых клетках [4]. Так называемые тестикулярные антигены (ТАГ), продукты *MAGEA1*, *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* и других генов – специфичные для сперматозоидов белки, которые могут быть связаны с мембраной клетки и находиться в растворимой форме в пределах тканей яичка, оболочки которого непроницаемы для миграции клеток. ТАГ практически не экспрессируются нормальными клетками, исключение составляют клетки яичка и плаценты. В норме организм человека толерантен

к ТАГ, но при нарушении целостности оболочек яичка эти АГ, попадая в кровоток, индуцируют в организме появление аутоиммунных реакций, направленных на элиминацию их из организма. Многими исследователями показано, что ТАГ высоко экспрессируются в клетках опухоли печени, молочной железы, поджелудочной железы, кишечника, легких и др. [5–7]. Исходя из этого, для индукции специфических противоопухолевых реакций и генерации опухолеспецифичных ТАГ *in vivo* в настоящее время разрабатываются ДНК, мРНК и пептидные вакцины [8]. Несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, противоопухолевая эффективность вакцин на основе ТАГ в клинических испытаниях ограничена, что может быть частично объяснено их слабой иммуногенностью, низкой эффективностью процессов доставки и презентации антигена, а также супрессорным опухолевым микроокружением, подавляющим иммунные реакции. Использование ксеногенного варианта ТАГ в качестве вакцины будет способствовать усилению иммуногенности материала и нацелено на формирование эффекторного звена иммунитета, направленного на ТАГ,

представленные на собственных опухолевых клетках. Возможность использования ксеногенных ТАГ обосновывается следующими соображениями. Характерной особенностью генов ТАГ является высокая внутри- и межвидовая гомология. Так, в геномах человека, приматов и грызунов идентифицирована гомология генов семейства MAGE, SSX, идентичность ортологических последовательностей которых составляла 40–80 % [9]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иммунизация организма ксеногенными аналогами эндогенных молекул может приводить к индукции иммунологических реакций к собственным АГ, к которым организм исходно толерантен.

**Цель исследования** – оценка продолжительности жизни мышей-опухоленосителей и параметров клеточного иммунитета при различных вариантах иммунизации мышей ТАГ барана.

## Материал и методы

### Животные

Мыши линии C57BL/6 получены из питомника НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ.

### Характеристика опухолевых линий

#### Карцинома LLC

Культура клеток состоит из полиморфных клеток, большинство которых имеет округлую форму. Значительная часть клетки занята ядром с крупными ядрышками и крупными конденсированными зернами хроматина. Фигуры митозов наблюдаются в 36,7 % клеток. Цитоплазма не гомогенная. В ДНК определено наличие генов *tage A-1*, *GP100*, *тирозины*, *her2/neu*, *раково-эмбрионального антигена*, на мембране клеток определены рецепторы тирозиназы и *GP100*.

#### Меланома B16

Культура представлена двумя типами клеток: эпителиоидные – 23,3 %, фибробластоподобные – 76,7 %. Эпителиоидные клетки имеют полиморфное строение, ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону цитоплазмы. Хроматин в ядре слабо конденсирован, распределен равномерно. Фигур митоза не наблюдается. Цитоплазма не гомогенная. Фибробластоподобные клетки имеют полиморфное строение. Значительная часть клетки занята ядром с мелкоконденсированными зернами хроматина. Фигуры митоза наблюдаются крайне редко. 43,5 % клеток содержат пигмент. В ДНК определено наличие генов *tage A-1*, *GP100*, *тирозины*, *her2/neu*, *раково-эмбрионального антигена*, на мембране клеток определены рецепторы *Her2/neu*, тирозиназы и *GP100*.

Опухолевые линии поддерживались пассированием *in vitro* в среде RPMI 1640 с добавлением 10 % сыворотки плодов коров, L-глутамина в условиях 100 % влажности и содержанием 5 % CO<sub>2</sub>. Рост опухолей в виде солидных образований фиксировался при введении  $1 \times 10^5$  клеток/мышь подкожно.

## В качестве вакцинальных АГ использованы:

### 1. Ксеногенный (по отношению к мышам) ТАГ барана, сингенный (мышинный ТАГ), спленоциты барана

Клетки яичка и селезенки были выделены из кусочков ткани в охлажденную среду с использованием стеклянного гомогенизатора, недиссоциированные клеточные конгломераты удаляли центрифугированием. Клетки фиксировали 1 % раствором параформальдегида в течение 15 мин, трижды отмывали центрифугированием от консерванта, подсчитывали клеточность и хранили в замороженном состоянии. Для экспериментов образцы размораживали и использовали в концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/мышь в 200 мкл физиологического раствора.

### 2. Антигены, приготовленные из опухолевых линий LLC и B16

Клетки опухолевых линий были зафиксированы 1 % раствором параформальдегида и заморожены. После разморозки использовались в экспериментах в различных концентрациях.

### Терапевтический вариант вакцинации (привитие опухоли, затем вакцинация)

Мышам прививали  $10^5$  кл/мышь клетки карциномы LLC или меланомы B16. На 7-й и 14-й день после введения опухолевых клеток проводили вакцинацию мышей различными видами АГ (ксеногенный, сингенный) путем введения 2,5 млн вакцинальных клеток в область паховых лимфоузлов с двух сторон (5 млн клеток/мышь), далее фиксировали продолжительность жизни. В каждой группе было по 10 мышей.

### Профилактический вариант вакцинации (вакцинация, затем привитие опухоли)

Мышей вакцинировали 2 раза с периодичностью в 7 дней различными видами АГ (ксеногенный, сингенный) путем введения вакцинальных клеток в область паховых лимфоузлов (5 млн клеток/мышь). Через 28 дней после начала вакцинации мышам вводили подкожно  $10^5$  кл/мышь клетки карциномы LLC или меланомы B16 и далее фиксировали продолжительность жизни. В каждой группе было по 10 мышей.

Для исследования параметров иммунитета в различных экспериментальных ситуациях и после инокуляции опухолевых клеток линий B16 и LLC мышам на 14-е сут у них забирались селезенка и сыворотка крови. Клеточную суспензию получали из селезенки методом мягкого выдавливания из кусочков ткани в охлажденную среду с использованием стеклянного гомогенизатора, недиссоциированные клеточные конгломераты осаждали путем отстаивания в течение 2–3 мин. Собранный надосадок 2-кратно отмывали центрифугированием, полученную фракцию клеток разводили средой RPMI в концентрации  $1-2 \times 10^6$ /мл и использовали в тестах.

### Пролиферативный тест

Клетки селезенки ( $10^6$ /мл) культивировали в присутствии 5 мгк/мл КонА и АГ, полученного



из клеток опухолевых линий LLC и B16 в концентрации  $1 \times 10^6$  кл/мл и  $2 \times 10^6$  кл/мл в течение 72 ч. По окончании культивирования планшеты центрифугировали 5 мин при 1000 g, 4 °C, затем удаляли надосадок и в каждую лунку добавляли 50 мкл МТТ-реagenta (набор МТТ-assay kit (cell proliferation), Abcam). После культивирования в течение 3 ч в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора к пробам добавляли растворитель МТТ. Через 15 мин пребывания планшета на орбитальном шейкере степень окрашивания лунок регистрировали на планшетном ридере при длине волны 490 нм и выражали в оптических единицах – о.е. Интенсивность окрашивания была пропорциональна количеству живых клеток в лунках.

#### Определение концентрации IFN-гамма и IL-10

Цитокины были измерены в сыворотке крови экспериментальных мышей методом ELISA с помощью наборов компании Cloud-Clone Corp. согласно инструкции производителя.

#### Статистическая обработка результатов

Представленные в статье данные получены в условиях одного эксперимента, количество образцов или животных (n) указано в подписи к рисунку. Результаты исследования подтверждены в двух экспериментах по выживанию мышей в условиях терапевтической вакцинации и в 3 однотипных экспериментах в условиях профилактической вакцинации. Эксперименты *in vitro* повторяли 2 раза. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Graph prism 8, используя непараметрические критерии Манна–Уитни. Анализ выживаемости мышей проводился методом Каплана–Мейера, достоверность отличий показателей выживаемости регистрировалась с помощью long-rank (Mantel–Cox) test.

#### Результаты

Трудность лечения злокачественных новообразований (ЗНО) в основном связана с проблемой эффективного распознавания организмом опухолевых клеток, которые по структуре мало чем отличаются от клеток здоровых тканей. Во взрослом здоровом организме дифференцировочные ТАГ, экспрессирующиеся только в клетках яичка, являются специфическими маркерами опухолей разного генеза и играют важную роль в поддержании высокой ростовой и инвазивной активности опухолевых клеток. Согласно нашей гипотезе, при иммунизации ксеногенными ТАГ у мышей будут формироваться иммунные реакции, направленные не только на вводимый АГ, но и перекрестным образом на имеющиеся в организме опухолевые клетки, если они несут на своей поверхности какие-либо ТАГ. Для этого параметры иммунитета были исследованы у вакцинированных ксеногенными (по отношению к линии мышей) ТАГ барана. Мышей вакцинировали 2 раза, с интервалом в 7 дней (рис. 1). Через 14 дней

после последней иммунизации у мышей забирали селезенки и спленоциты культивировали 72 ч в присутствии АГ, полученного из клеток опухолевых линий B16 и LLC в двух концентрациях:  $1 \times 10^5$  кл/лунка и  $2 \times 10^5$  кл/лунка (или без них в контроле). В качестве неспецифического активатора был использован конканавалин А (Кона). Зарегистрировано достоверное увеличение пролиферации клеток селезенки в ответ на все используемые варианты опухолевых АГ. Высота ответа была сравнима с неспецифической стимуляцией митогеном Кона. Таким образом, вакцинация мышей ТАГ барана приводит к формированию в организме животного популяции лимфоцитов, перекрестным образом реагирующих на опухолевые АГ. В следующей серии экспериментов, представленных на рис. 2 и 3, мышей вакцинировали 2 раза с интервалом в 7 дней ксеногенными (обозначение группы В на рис. 2 и 3) и сингенными ТАГ (обозначение группы С на рис. 2 и 3). Контролем вакцинации служила группа мышей, которым вводили физиологический раствор (группа А на рис. 2 и 3). Через 14 дней после последней вакцинации мышам прививали клетки опухолевых линий LLC (рис. 2) и B16 (рис. 3). Для оценки влияния опухолевого процесса на величину и перекрестную реактивность иммунного ответа мышей выводили из эксперимента на 14-й день после введения опухолевых клеток и оценивали пролиферацию спленоцитов на опухолевые АГ, полученные из B16 и LLC, для чего спленоциты культивировали 72 ч в присутствии АГ в концентрациях  $1 \times 10^5$  кл/лунка и  $2 \times 10^5$  кл/лунка (или без них в контроле). С помощью такого экспериментального

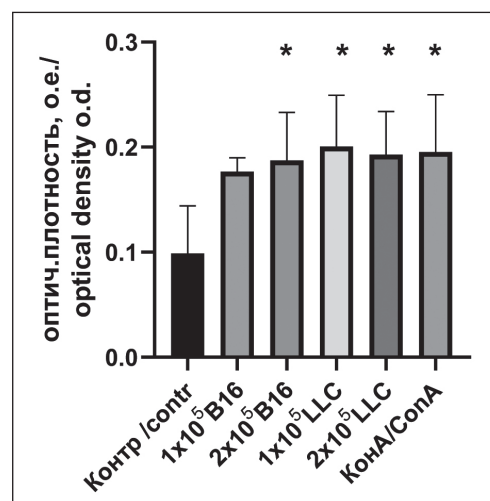


Рис. 1. Проллиферативный ответ спленоцитов мышей (n=5), полученных от предварительно вакцинированных тестикулярными АГ барана животных.

В качестве АГ – B16 и LLC в  $1 \times 10^6$  кл/мл и  $2 \times 10^6$  кл/мл и неспецифический стимулятор – Кона (5 мг/мл). \* –  $p < 0,05$ .

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Proliferative response of splenocytes obtained from mice (n=5) pre-vaccinated with ram TAGs. B16 and LLC cells in different concentrations ( $1 \times 10^6$  cells/mL and  $2 \times 10^6$  cells/mL) and non-specific activator – ConA (5 mg/mL).

\* –  $p < 0.05$ . Note: created by the authors

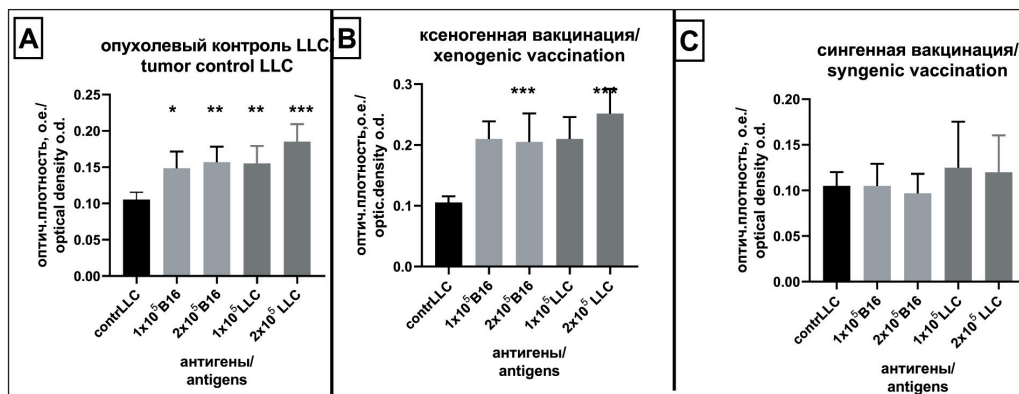


Рис. 2. Проплиферация лимфоцитов селезенки мышей (n=6), полученных от носителей карциномы LLC (A) через 14 дней после введения опухолевых клеток в режиме профилактического варианта вакцинации. Профилактическая вакцинация ксеногенными (B) и сингенными (C) ТАГ. Контроль – без добавления АГ. Антигены, полученные из клеток опухолевых линий B16 и LLC в концентрациях  $1 \times 10^5$  кл/мл и  $2 \times 10^5$  кл/мл. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ . Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Proliferation of mice splenocytes obtained from LLC tumor-bearing mice (n=6) 14 days after administration of tumor cells in the prophylactic vaccination mode (A). Prophylactic vaccination with xenogenic (B) and syngenic (C) TAG. Control: without addition of AG. Antigens were obtained from B16 and LLC tumor cells and added in an amount of  $1 \times 10^5$  cells/mL and  $2 \times 10^5$  cells/mL. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ . Note: created by the authors

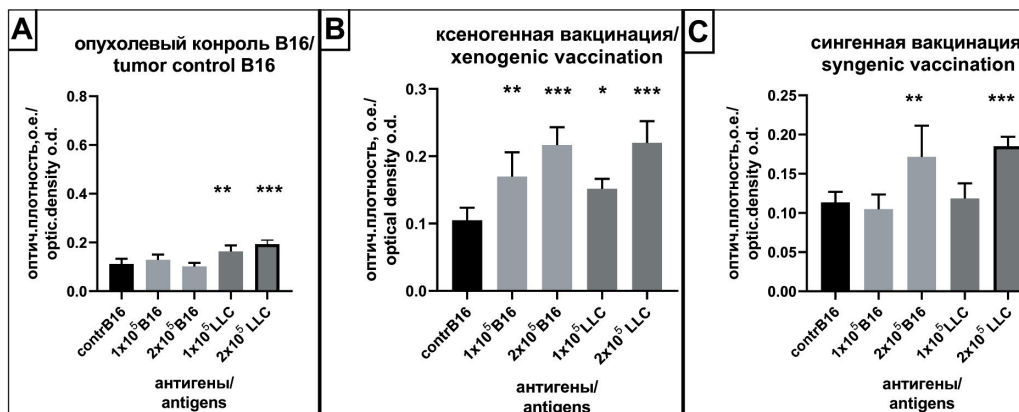


Рис. 3. Проплиферация лимфоцитов селезенки мышей (n=6), полученных от носителей меланомы B16 (A) через 14 дней после введения опухолевых клеток в режиме профилактического варианта вакцинации. Профилактическая вакцинация ксеногенными (B) и сингенными (C) тестикулярными АГ. Контроль – без добавления АГ. Антигены, полученные из клеток опухолевых линий B16 и LLC в концентрациях  $1 \times 10^5$  кл/мл и  $2 \times 10^5$  кл/мл. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ .

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Proliferation mice splenocytes obtained from B16 tumor-bearing mice (n=6) 14 days after administration of tumor cells in the prophylactic vaccination mode (A). Prophylactic vaccination with xenogenic (B) and syngenic (C) TAG. Control: without addition of AG. Antigens were obtained from B16 and LLC tumor cells and added in an amount of  $1 \times 10^5$  cells/mL and  $2 \times 10^5$  cells/mL. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ . Note: created by the authors

подхода мы исследовали параметры клеточного иммунитета в условиях начала развития опухолевой болезни. Обнаружено достоверное увеличение пролиферативной активности спленоцитов в ответ на опухолевые АГ у мышей с карциномой LLC, которые не были иммунизированы (контроль LLC-0,1 о.е., при добавлении АГ:  $+ 1 \times 10^5$  B16-0,14 о.е. ( $p=0,004$ ),  $+ 2 \times 10^5$  B16-0,15 о.е. ( $p=0,002$ ),  $+ 1 \times 10^5$  LLC-0,15 о.е. ( $p=0,004$ ),  $+ 2 \times 10^5$  LLC-0,19 о.е. ( $p=0,002$ ). Спленоциты, полученные от предварительно вакцинированных ксеногенными ТАГ мышей, также отвечали пролиферацией в ответ на разные концентрации АГ, ответ достоверно отличался от неиммунизированного опухолевого контроля (контроль LLC-0,1 о.е., при добавлении АГ:  $+ 1 \times 10^5$  B16-0,2 о.е. ( $p=0,002$ ),  $+ 2 \times 10^5$  B16-0,2 о.е.

( $p=0,002$ ),  $+ 1 \times 10^5$  LLC-0,23 о.е. ( $p=0,004$ ),  $+ 2 \times 10^5$  LLC-0,26 о.е. ( $p=0,002$ ). Интенсивность пролиферативного ответа спленоцитов при ксеногенной вакцинации была выше ответа, зафиксированного в условиях сингенной вакцинации, и в сравнении с ответом спленоцитов неиммунизированного опухолевого контроля (рис. 2). Аналогичная картина пролиферативного ответа зарегистрирована в модели мышей-носителей B16 (рис. 3). Нужно отметить, что у контрольных мышей-носителей опухолей LLC и B16 зафиксировано наличие в селезенке популяции лимфоцитов, реагирующей на опухолевые АГ, что говорит об иммуногенности прививаемых опухолевых клеток. Таким образом, было доказано, что при иммунизации мышей ксеногенным (но не сингенным!) ТАГ формируется популяция

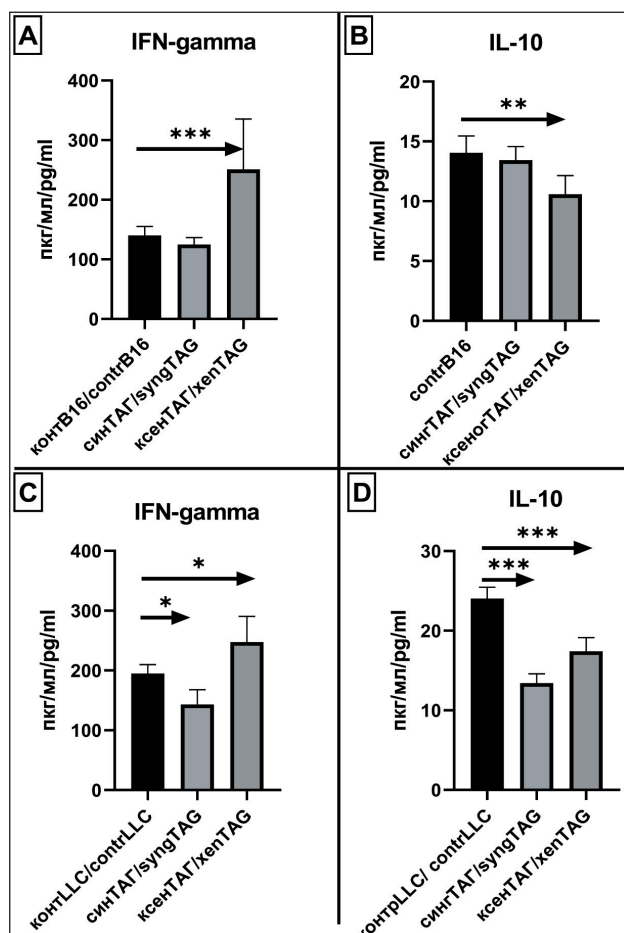


Рис. 4. Концентрация IFN-gamma и IL-10 в сыворотке крови мышей (n=6), подвергшихся профилактическому варианту вакцинации тестикулярной вакциной мышам с последующим введением клеток меланомы B16 (A, B) и карциномы LLC (C, D). Забор сыворотки на 14-е сут после введения опухолевых клеток. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$ .

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Concentration of IFN-gamma and IL-10 in blood serum of B16 melanoma (A, B) and LLC (C, D) mice (n=6) treated with prophylactic TAG vaccination. Serum sampling on day 14 after administration of tumor cells.

\* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.005$ , \*\*\* –  $p < 0.0001$ . Note: created by the authors

лимфоцитов, которая реагирует перекрестным образом на опухолевые АГ по вторичному типу, и в организме вакцинированных мышей индуцируются реакции, позволяющие защищать животных от развития сингенных опухолей или способствующие замедлению роста опухолевой массы. В условиях ксеногенной вакцинации у опухоленосителей B16 и LLC (рис. 4) в сыворотке крови мышей, полученной на 14-е сут эксперимента, определена концентрация IFN-gamma и IL-10. Зафиксирован достоверно повышенный уровень IFN-gamma как у мышей-опухоленосителей B16 (рис. 4A), так и у мышей-опухоленосителей LLC (рис. 4C). Значения IFN-gamma у мышей-опухоленосителей в сингенном варианте вакцинации не были повышены. Отмечено также достоверное снижение продукции IL-10 в ксеногенном варианте предварительной иммунизации (рис.

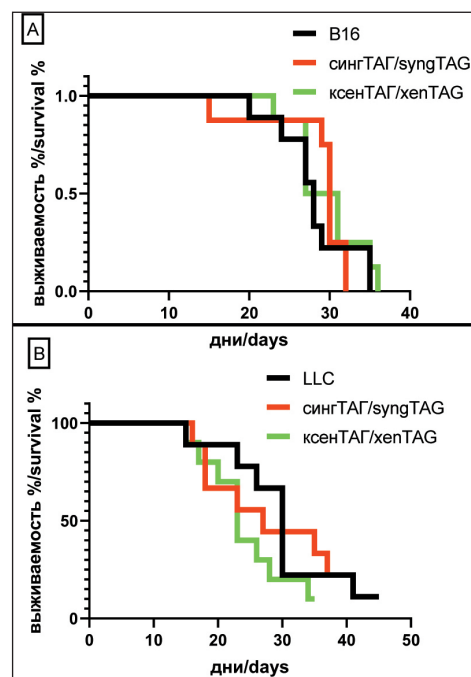


Рис. 5. Выживаемость мышей-опухоленосителей меланомы B16 (A) и карциномы LLC (B) в режиме терапевтической вакцинации. Мышам вводили клетки опухолевых линий B16 или LLC подкожно в концентрации  $10^5$  кл./мышь. Через неделю с интервалом в 7 дней мышам дважды вакцинировали ксеногенным (ксенотАГ) или сингенным (сингеннАГ) тестикулярным АГ п/к в 2 точки (5 млн клеток/мышь), далее фиксировали продолжительность жизни мышей. В контрольной группе мышей (B16 и LLC) вакцинации не проводилось. В каждой группе было по 10 мышей.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Survival of B16 melanoma (A) and LLC (B) tumor-bearing mice with therapeutic vaccination. Mice were subcutaneously injected with of B16 or LLC cells at a concentration of  $10^5$  cells/mouse. A week later, at a 7-day interval, mice were subcutaneously vaccinated twice with xenogenous (xenogenic TAG) or syngenic (syngeneTAG) testicular AG at 2 points (5mln cells/mouse), then the lifespan of the mice was recorded. No vaccination was performed in the mouse control group (B16 and LLC). There were 10 mice in each group.

Note: created by the authors

4B, D). Сингенный вариант вакцинации мышам с LLC даже сопровождался достоверным снижением концентрации IFN-gamma и IL-10 ниже значений, зафиксированных у мышей-опухоленосителей без вакцинации. Далее представлены результаты исследования *in vivo* по оценке продолжительности жизни мышей-опухоленосителей, иммунизированных ТАГ в терапевтическом и профилактическом варианте исследования на двух моделях опухолей-меланомы B16 и карциномы LLC. Терапевтический вариант иммунизации подразумевает следующие манипуляции: мышам вводят опухолевые клетки и через 14 дней начинают иммунизацию. Результат иммунизации оценивают по изменению продолжительности жизни мышей-опухоленосителей. На рис. 5 представлена кривая выживаемости мышам с привитой им карциномой LLC или меланомой B16.

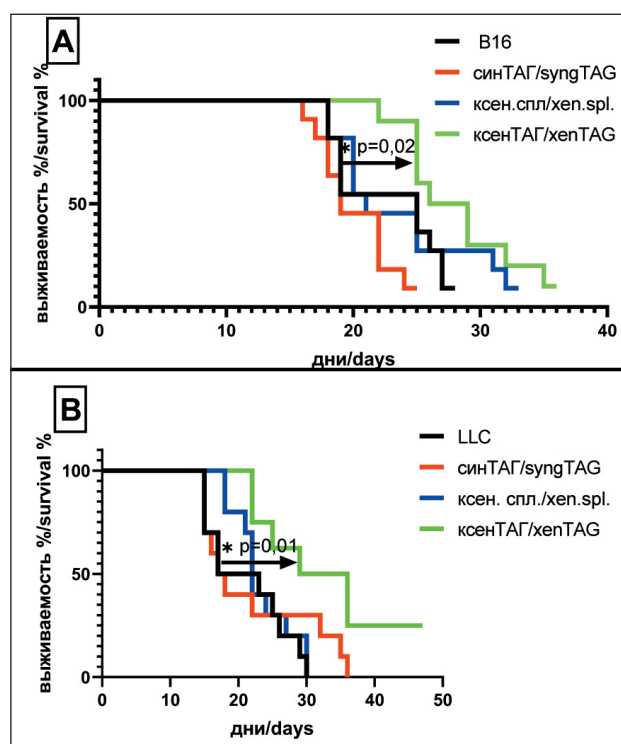


Рис. 6. Выживаемость мышей-опухоленосителей меланомы B16 (А) и карциномы LLC (В) в режиме профилактической вакцинации. Мышей вакцинировали ксеногенным (ксеног ТАГ), сингенным (сингеннТАГ) тестикулярным АГ и АГ, полученным из клеток селезенки барана (ксеног. спленоциты) 2 раза с интервалом в 7 дней п/к в 2 точки (5 млн клеток/мышь), через 14 дней после последней вакцинации мышам вводили клетки опухолевых линий B16 или LLC п/к в концентрации  $10^5$  кл/ мышь, далее фиксировали продолжительность жизни. В контрольной группе мышей (B16 и LLC) вакцинации не проводилось. В каждой группе было по 10 мышей, \* –  $p < 0,05$ . Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Survival of B16 (A) and LLC (B) tumor-bearing mice with prophylactic vaccination. Mice were vaccinated with xenogenous (xenog TA), syngenic (syngenntA) testicular AG and AG derived from ram spleen cells (xenog.splenocytes) 2 times with an interval of 7 days in 2 points (5mln cells/mouse), 14 days after the last vaccination, mice were injected with B16 or LLC cells subcutaneously at a concentration of  $10^5$  cells/mouse, then the lifespan was fixed. No vaccination was performed in the mouse control group (B16 and LLC). There were 10 mice in each group, \* –  $p < 0,05$ .

Note: created by the authors

Процесс иммунизации мышей ТАГ ксеногенного или сингенного происхождения не повлиял на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей LLC и B16. На рис. 6 представлены кривые выживаемости мышей-опухоленосителей меланомы B16 (А) и карциномы LLC(В), полученные в результате выполнения профилактического варианта вакцинации мышей. В качестве контрольных АГ были использованы клетки селезенки барана и клетки яичка мышей. Наиболее значимые результаты были получены в модели карциномы LLC. При вакцинации ксеногенными ТАГ продолжительность жизни мышей-опухоленосителей LLC достоверно увеличилась на 60 % (медиана жизни мышей-опухоленосителей – 20 дней, при

введении ксеногенных ТАГ – 32,2 дня). Изменения продолжительности жизни мышей контрольных групп и невакцинированных опухоленосителей не зарегистрировано. Обнаружено достоверное увеличение продолжительности жизни и у мышей-опухоленосителей меланомы B16, однако это увеличение продолжительности жизни было не столь значительным.

## Обсуждение

Вакцинация против опухолей является многообещающим подходом в иммунотерапии ЗНО, поскольку она обладает высокой специфичностью и небольшим количеством побочных эффектов. Однако большинство противоопухолевых вакцин содержат только один опухолевый антиген, и этого количества недостаточно для индукции мощного иммунного ответа, что позволяет опухоли уклониться от распознавания иммунной системой [10]. Низкую эффективность вакцинации можно объяснить не только недостаточной иммуногенностью опухоли, которая препятствует образованию достаточного количества Т-клеток, необходимых для индукции долгосрочного иммунитета, но и наличием иммуносупрессорного окружения. Иммуносупрессивные клетки, такие как ассоциированные с опухолью макрофаги, регуляторные Т-клетки, опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs) и миелоидные клетки-супрессоры, накапливаются в опухоли и создают иммуносупрессивное микроокружение путем экспрессии супрессорных рецепторов и продукции иммуносупрессивных цитокинов [11–13]. Для оптимальной активации иммунных реакций с использованием опухолевых вакцин дендритные клетки должны поглотить широкий спектр опухолеспецифичных антигенов. Однако из-за гетерогенности и сложности опухолевых антигенов немногие антигены могут быть использованы для приготовления универсальных вакцин [14]. Кроме того, спектр иммуногенных АГ может варьировать не только в зависимости от типа рака, но даже у разных пациентов. Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем использовать в качестве источника АГ не опухоль-специфичные АГ, а опухоль-ассоциированные АГ (ТАГ). Дифференцировочные тестикулярные АГ (продукты генов *MAGEA1*, *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* и др.) относятся к группе ТАГ и являются специфическими маркерами опухолей разного генеза. Показано, что ТАГ высоко экспрессируются в клетках опухоли молочной железы, печени, поджелудочной железы, легких, толстой кишки и др., но слабо экспрессируются клетками организма, за исключением клеток яичка и плаценты [5–7]. По сути, эти антигены являются универсальными, высокоспецифичными опухолевыми маркерами, наиболее подходящими как для профилактической, так и для терапевтической противоопухолевой



вакцинации. Дифференцировочные антигены, в том числе тестикулярные, являются эволюционно консервативными молекулами. Следствием этого, с одной стороны, является высокая степень гомологии между дифференцировочными антигенами человека и животных, а с другой стороны, небольшие межвидовые структурные отличия этих антигенов придают им высокую иммуногенность и способность индуцировать перекрестную иммунологическую реактивность по отношению к аутоантигенам. Основываясь на вышеизложенном, мы в своей работе использовали ТАГ барана, которые обеспечивали полиантигенность и высокую иммуногенность за счет ксеногенности происхождения. Эффективность использования ксеногенных дифференцировочных антигенов для прерывания иммунной толерантности к опухоли была продемонстрирована в многочисленных экспериментальных исследованиях [6, 15–17]. Клетки семи опухолевых линий человека (рак поджелудочной железы HPAF II, рак головного мозга U-87 МГ, фибросаркома, рак яичников OVCAR3 и SKOV3 и рак молочной железы MCF7 и MDA-MB231) культивировали с двумя ксеногенными клеточными линиями фибробластов обезьяны и курицы в системе культивирования Transwell. Пролиферация большинства линий опухолевых клеток увеличилась на 14–26 % при совместной культуре с ксеногенными фибробластами [19]. С.Р. Huang et al. показано, что сочетание химиотерапии с иммунотерапией ксеногенными уротелиальными клетками было более эффективным, чем любое из этих лечений в монорежиме, что регистрировалось увеличением продолжительности жизни мышей в модели опухоли мочевого пузыря [18]. Данные, представленные на рис. 1 и 2, показали, что иммунизация мышей тестикулярным АГ барана сопровождается формированием в организме мыши популяции лимфоцитов, реагирующей на АГ, приготовленный из клеток опухоли B16 и LLC по вторичному типу, уровень пролиферативного ответа *in vitro* был сравним с митогенной стимуляцией КонА. Значимость «ксеногенности» АГ была подтверждена в экспериментах с вакцинацией мышей ТАГ барана по сравнению с ТАГ мышей (рис. 2, 3). При использовании ксеногенного ТАГ уровень пролиферации был выше по сравнению с сингенным вариантом вакцинации. Показан также дозозависимый эффект ответа в присутствии АГ, полученного из опухолевых клеток линий B16 и LLC в концентрациях  $1 \times 10^6$  кл/мл и  $2 \times 10^6$  кл/мл. Привитие опухолей B16 и LLC в профилактическом варианте иммунизации не изменило направленности и снижения высоты ответа. В сыворотках крови мышей-опухоленосителей зафиксирован прирост количества IFN-gamma и снижение концентрации IL-10 в условиях ксеногенного варианта вакцинации. Сингенная вакцинация ТАГ не вызывала стимуляции столь

мощного Т-клеточного варианта ответа (рис. 4.). Эффективность использования ксеногенного ТАГ подтверждена в экспериментах *in vivo*, несмотря на то, что терапевтический вариант вакцинации не сопровождался увеличением продолжительности жизни мышей-опухоленосителей меланомы B16 и карциномы LLC. Мы полагаем, что это связано с особенностями экспериментальной модели. Введение мыши  $10^5$  клеток приводит к возникновению у нее опухоли, продолжительность жизни животного в этом случае составляет 21–30 дней, что соответствует IV стадии ЗНО у человека. В этих условиях иммунная система не успевает запустить противоопухолевые механизмы отторжения, кроме того, иммуносупрессорное значение самой опухоли в этом случае может быть значимым. При профилактической иммунизации (вначале 2-кратная иммунизация, затем привитие опухоли) наблюдалось значимое увеличение продолжительности жизни: мышей-опухоленосителей LLC – на 60 % и носителей меланомы B16 – на 20 %. В качестве контрольных АГ были использованы клетки селезенки барана и клетки яичка мышей. Изменения продолжительности жизни мышей контрольных групп и невакцинированных опухоленосителей не зарегистрировано. Разницу в продолжительности жизни мышей мы связываем с разным количеством АГ на опухолевых клетках линий B16 и LLC и их гомологией с ТАГ и степенью экспрессии. Эффективность использования ксеногенных тканей в лечении мышей-опухоленосителей подтверждена J.A. Kraško et al. [17]. Мышей C57BL/6 с карциномой легких Льюис (LLC) лечили либо ксеногенной вакциной, изготовленной из цельного эмбриона цыпленка, либо ксеногенной вакциной, изготовленной из эмбриональной ткани мозга крысы с белком *Bacillus subtilis* в качестве адьюванта. После удаления первичной опухоли курс из трех подкожных вакцинаций ксеногенной вакциной из куриного эмбриона привел к значительному увеличению общей выживаемости мышей (100 % через 70 дней наблюдения по сравнению с 40 % у необработанных контрольных мышей) и значительному уменьшению площади и частоты очагов метастазирования. Основываясь на данных литературы [17] и результатах собственных исследований, можно констатировать, что результат ксеногенной вакцинации очень сильно зависит от вида ксеногенного АГ, его происхождения. Так, ксеногенная вакцина на основе ткани мозга крысы не улучшила ни один из исследованных параметров в работе J.A. Kraško et al. [17]. Поэтому подбор универсального ксеногенного АГ, позволяющего индуцировать широкий спектр иммунных реакций против многих опухолевых АГ, является очень важным и перспективным направлением исследования. Таким образом, добавление в схему лечения онкологических больных иммунотерапии с использованием ксеногенного полиантигенного

варианта стимуляции противоопухолевого иммунитета будет способствовать повышению эффективности терапии. В перспективе использование ксеногенного варианта вакцинации в профилактическом варианте использования поможет создать в организме основы защиты от малигнизации при наличии доброкачественных опухолей, например фиброаденомы молочной железы, полипоза кишечника или желудка и др.

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Christofi T., Baritaki S., Falzone L., Libra M., Zaravinos A. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers* (Basel). 2019; 11(10): 1472. doi: 10.3390/cancers11101472.
2. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013; 19(11): 1423–37. doi: 10.1038/nm.3394.
3. Klemm F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol*. 2015; 25(4): 198–213. doi: 10.1016/j.tcb.2014.11.006.
4. Gordeeva O. Cancer-testis antigens: Unique cancer stem cell biomarkers and targets for cancer therapy. *Semin Cancer Biol*. 2018; 53: 75–89. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.08.006.
5. Gjerstorff M.F., Andersen M.H., Ditzel H.J. Oncogenic cancer/testis antigens: prime candidates for immunotherapy. *Oncotarget*. 2015; 6(18): 15772–87. doi: 10.18632/oncotarget.4694.
6. Strioga M.M., Darinskas A., Pasukoniene V., Mlynska A., Ostapenko V., Schijns V. Xenogeneic therapeutic cancer vaccines as breakers of immune tolerance for clinical application: to use or not to use? *Vaccine*. 2014; 32(32): 4015–24. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.05.006.
7. Salmaninejad A., Zamani M.R., Pourvahedi M., Golchehre Z., Hosseini Bereshneh A., Rezaei N. Cancer/Testis Antigens: Expression, Regulation, Tumor Invasion, and Use in Immunotherapy of Cancers. *Immunol Invest*. 2016; 45(7): 619–40. doi: 10.1080/08820139.2016.1197241.
8. Ren S., Zhang Z., Li M., Wang D., Guo R., Fang X., Chen F. Cancer testis antigen subfamilies: Attractive targets for therapeutic vaccine (Review). *Int J Oncol*. 2023; 62(6): 71. doi: 10.3892/ijo.2023.5519.
9. Plaen E.D., Backer O.D., Arnaud D., Bonjean B., Chomez P., Martelange V., Avner P., Baldacci P., Babinet C., Hwang S.Y., Knowles B., Boon T. A New Family of Mouse Genes Homologous to the Human MAGE Genes. *Genomics*. 1999; 55(2): 176–84. doi: 10.1006/geno.1998.5638.
10. Zhang X., Cui H., Zhang W., Li Z., Gao J. Engineered tumor cell-derived vaccines against cancer: The art of combating poison with poison. *Bioact Mater*. 2022; 22: 491–517. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.016.
11. Welters M.J., van der Sluis T.C., van Meir H., Loof N.M., van Ham V.J., van Duikeren S., Santegoets S.J., Arens R., de Kam M.L., Cohen A.F., van Poelgeest M.I., Kenter G.G., Kroep J.R., Burggraaf J., Melief C.J., van der Burg S.H. Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses. *Sci Transl Med*. 2016; 8(334). doi: 10.1126/scitranslmed.aad8307.

# Заключение

Иммунизация ксеногенным ТАГ может приводить к формированию протективного противоопухолевого ответа, направленного перекрестным образом на собственные опухоль-ассоциированные АГ, что проявляется терапевтическим эффектом, выражающимся в увеличении продолжительности жизни мышей-опухоленосителей.

12. Mazarella L., Duso B.A., Trapani D., Belli C., D'Amico P., Ferraro E., Viale G., Curigliano G. The evolving landscape of 'next-generation' immune checkpoint inhibitors: A review. *Eur J Cancer*. 2019; 117: 14–31. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.035.
13. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., Koeppen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjunwala S., Banachereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Şenbabaoğlu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltman J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Sommarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018; 554(7693): 544–8. doi: 10.1038/nature25501.
14. You G., Kim Y., Lee J.H., Song J., Mok H. Exosome-modified PLGA microspheres for improved internalization into dendritic cells and macrophages. *Biotechnol Bioproc E*. 2020; 25(4): 521–7. doi: 10.1007/s12257-020-0008-7.
15. Palena C., Schlom J. Vaccines against human carcinomas: strategies to improve antitumor immune responses. *J Biomed Biotechnol*. 2010. doi: 10.1155/2010/380697.
16. Seledtsov V.I., Shishkov A.A., Seledtsova G.V. Xenovaccinotherapy for cancer, current cancer treatment – Novel Beyond Conventional Approaches, Öner Özdemir (Ed.). InTech. 2011. 416–28. doi: 10.5772/23671.
17. Kraško J.A., Žilionytė K., Darinskas A., Dobrovolskienė N., Mlynska A., Riabceva S., Zalutsky I., Derevyanko M., Kulchitsky V., Karaman O., Fedosova N., Symchych T.V., Didenko G., Chekhun V., Strioga M., Pasukoniene V. Post-operative unadjuvanted therapeutic xenovaccination with chicken whole embryo vaccine suppresses distant micrometastases and prolongs survival in a murine Lewis lung carcinoma model. *Oncol Lett*. 2018; 15(4): 5098–104. doi: 10.3892/ol.2018.7950.
18. Huang C.P., Wu C.C., Shyr C.R. Combination of novel intravesical xenogeneic urothelial cell immunotherapy and chemotherapy enhances antitumor efficacy in preclinical murine bladder tumor models. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70(5): 1419–33. doi: 10.1007/s00262-020-02775-6.
19. Usha L., Klapko O., Edassery S. Xenogeneic fibroblasts inhibit the growth of the breast and ovarian cancer cell lines in co-culture. *Neoplasma*. 2021; 68(6): 1265–71. doi: 10.4149/neo\_2021\_210226N252.

Поступила/Received 20.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 07.12.2023

Принята к публикации/Accepted 15.12.2023

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Селедцова Галина Викторовна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1086-8579. Researcher ID (WOS): B-1085-2014. ORCID: 0000-0001-8072-6255.

**Доржиева Аяна Баяровна**, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-7109-4687.

**Иванова Ирина Петровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9322-2073. Researcher ID (WOS): D-9386-2014. ORCID: 0000-0003-1435-2616.

**Селедцов Виктор Иванович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ФГБНУЗ «Центральная клиническая больница РАН» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6469-9230. ORCID: 0000-0002-4746-8853.

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Селедцова Галина Викторовна**: планирование научной работы, анализ результатов, написание статьи.

**Доржиева Аяна Баяровна**: выполнение экспериментального раздела по работам *in vivo*.

**Иванова Ирина Петровна**: выполнение экспериментального раздела с оценкой состояния иммунитета, Исследование содержания цитокинов и уровня пролиферации спленоцитов.

**Селедцов Виктор Иванович:** разработка научной идеи, общая концепция написания статьи, подбор 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**

*Все животные содержались в виварии в условиях, соответствующих международному стандарту. Работы с животными проводились в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации и положениями директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных. Все протоколы и методы исследования были утверждены этическим комитетом НИИФКИ (Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14), протокол № 143 от 29.11.2023.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Galina V. Seledtsova**, MD, DSc, Chief Researcher, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-1085-2014. ORCID: 0000-0001-8072-6255.

**Ayana B. Dorzhieva**, Postgraduate, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7109-4687.

**Irina P. Ivanova**, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-9386-2014. ORCID: 0000-0003-1435-2616.

**Viktor I. Seledtsov**, MD, DSc, Chief Researcher, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4746-8853.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Galina V. Seledtsova:** planning of scientific work, analysis of results, writing of the manuscript.

**Ayana B. Dorzhieva:** performing *in vivo* studies.

**Irina P. Ivanova:** performing an experimental section assessing the state of immunity, studying the cytokine content and the level of splenocyte proliferation.

**Viktor I. Seledtsov:** development of a scientific idea, general concept of writing the manuscript, data selection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible 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**

*All animals were kept in a vivarium under conditions that meet international standards. Work with animals was carried out in strict accordance with the legislation of the Russian Federation and the provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union of September 22, 2010 on animal protection. All protocols and research methods were approved by the ethical committee of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (14, Yadrinsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia), protocol No. 143 dated November 29, 2023.*

Для цитирования: Амиралиев К.Н., Рагимов Ч.Р., Амиралиев Н.М., Фарзалиев И.М. Виртуальное хирургическое планирование для реконструкции мягких тканей при раке полости рта. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 121–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-121-129

For citation: Amiraliyev K.N., Rahimov Ch.R., Amiraliyev N.M., Farzaliyev I.M. Virtual surgical planning in soft tissue reconstruction for oral cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 121–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-121-129

## VIRTUAL SURGICAL PLANNING IN SOFT TISSUE RECONSTRUCTION FOR ORAL CANCER

K.N. Amiraliyev, Ch.R. Rahimov, N.M. Amiraliyev, I.M. Farzaliyev

Azerbaijan Medical University  
23, Bakikhanov St., Baku, Azerbaijan

### Abstract

**Introduction.** Reconstruction of soft tissue defects after radical surgeries in cancer patients is important for early surgical rehabilitation and improving quality of life. Our study presents technologies for virtual surgical planning (VSP) of soft tissue defect reconstruction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Case presentation.** We described VSP in a report of a 54-year-old patient with locally advanced buccal mucosa cancer after extensive radical resection and reported the results. VSP was used to construct a 3D model from CT images, which was used to accurately assess the margin of radical surgical resection, as well as to develop individually based reconstruction of soft tissue defects. Next, we reported a series of cases of patients with oral cancer of various locations, who, after radical surgery, underwent reconstruction with using of VSP (n=7) or conventional reconstruction (n=10). A comparative analysis of intra and postoperative results was carried out. **Results.** In a patient with locally advanced left buccal mucosa cancer, reconstruction of the postoperative defect was successful without local complications after reconstruction. Good functional and aesthetic results were obtained. The patient was observed for 2 years without signs of disease. A comparative assessment of the results of the main and control groups showed that patients in the VSP group had a shorter operation time and postoperative hospital stay, as well as fewer and milder postoperative local complications in comparison with the control group. **Conclusion.** Our results showed the effectiveness of using 3D technology in reconstructive surgery of soft tissue defects after radical surgery for oral SCC. This technology has significantly reduced operative time, hospital stay, and improved flap utilization. This method has great potential for wider application and provides greater benefits with further improvement of technology.

**Key words:** oral cancer, radical surgery, soft tissue reconstruction, virtual surgical planning

## ВИРТУАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ РАКЕ ПОЛОСТИ РТА

К.Н. Амиралиев, Ч.Р. Рагимов, Н.М. Амиралиев, И.М. Фарзалиев

Азербайджанский медицинский университет  
Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

### Аннотация

**Введение.** Реконструкция дефектов мягких тканей после радикальных операций у онкологических больных важна для ранней хирургической реабилитации и улучшения качества жизни. В нашем исследовании представлены технологии виртуального хирургического планирования (ВХП) реконструкции



дефектов мягких тканей у больных с плоскоклеточным раком полости рта. **Описание клинического случая.** Представляем результаты применения методики ВХП при обширной радикальной резекции по поводу местнораспространенного рака слизистой оболочки щеки у пациента 54 лет. С помощью ВХП на основе КТ-изображений построена 3D-модель, которая использовалась для точной оценки границ радикальной резекции, а также для индивидуальной реконструкции дефектов мягких тканей. Далее мы сообщили о серии случаев больных раком полости рта, которым после радикальной операции проведена реконструкция с использованием ВХП-технологии (n=7) или традиционными методами (n=10). Проведен сравнительный анализ интра- и послеоперационных результатов. **Результаты.** У больного местнораспространенным раком слизистой оболочки левой щеки с реконструкцией образовавшегося дефекта послеоперационный период протекал без осложнений, получены хорошие функциональные и эстетические результаты. Больной наблюдался в течение 2 лет без признаков заболевания. Сравнительная оценка результатов показала, что у пациентов с ВХП были короче продолжительность операции и сроки послеоперационного пребывания в стационаре, а также меньшее количество и более легкие послеоперационные осложнения по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Наши результаты показали эффективность использования 3D-технологии в реконструктивной хирургии дефектов мягких тканей после радикальных операций по поводу плоскоклеточного рака полости рта. Эта технология позволила значительно сократить время операции и пребывания в больнице, а также улучшить использование лоскута. Этот метод имеет большой потенциал для более широкого применения и дает большие преимущества при дальнейшем совершенствовании технологии.

**Ключевые слова:** рак полости рта, радикальная хирургия, реконструкция мягких тканей, виртуальное хирургическое планирование.

## Introduction

Oral squamous cell carcinoma (SCC) is by far the most common type of head and neck cancer worldwide [1]. Despite the fact that cancer of this localization can be detected at an early stage, patients are often diagnosed with it in the later stages. Radical surgical resection is a key component of interdisciplinary approaches to the treatment of this category of patients [2–5]. Both the tumor itself and extensive surgical resection can cause large and complex defects, which subsequently affect the functional and aesthetic results, so the reconstruction of defects is important to achieve an optimal quality of life in this group of cancer patients [6–8].

In the conventional surgical treatment of this group of patients, surgeons often rely on their own clinical experience for tumor resection, flap preparation, and defect reconstruction. Due to the complex anatomy and special functions of the affected areas, it is difficult to achieve accurate flap preparation and defect reconstruction, as well as to achieve ideal functional and aesthetic results.

Over the past few years, 3D virtual planning technology and individual patient planning have revolutionized head and neck bone reconstruction. This led to a reduction in the operation time and good functional and aesthetic results. Digital technology is increasingly being used to assist in the reconstruction of bones [9, 10]. Despite these achievements, the practice of 3D technology in the reconstruction of soft tissue defects of the head and neck is poorly understood. Due to the complex surfaces of this area, as well as soft tissue elasticity and irregular spatial structure, very few studies have used digital technologies to reconstruct soft tissue defects. In our opinion, this is an area where the same advantages can be applied. We are representing two clinical cases of implementation of VSP (virtual surgical planning) for preoperative planning of sub-

mental flap (SMF) transfer in post resection buccal mucosa defect reconstruction and compared the clinical data of reconstruction for other localizations of soft tissue defects of the oral cavity in patients using VSP technology or without it.

## Material and Methods

Current study was performed on 17 patients with SCC of the mouth and skin of the head and neck in period of 2020–23 in Departments of Oral and Maxillofacial surgery and Head and Neck Tumors surgery of Azerbaijan Medical University. After radical surgeries for locally advanced SCC, reconstruction of soft tissue defects was performed in 7 patients using VSP, and in the remaining 10 using the conventional method. In all cases, clinical, radiological and laboratory examinations were performed preoperatively. Moreover, in all cases, preoperative biopsy and subsequent pathological conformation of squamous cell carcinoma was obtained.

According to our department's protocol for preoperative assessment of tumor cases, all patients underwent contrast CT scan of the head and neck for primary tumor and regional metastasis detection. Accumulated data were well documented and used for subsequent computer assisted preoperative planning. The data obtained were analyzed using Fishers exact test. The statistical processing of the obtained indicators was carried out using biometric methods: the average value (M) used in statistics of variations, the average error of the average value (m), the maximum (max) and minimum (min) values, and Student's criterion (t). Statistical analysis was performed with SPSS version 23.0 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA). A two-sided  $p < 0.05$  was defined as statistically significant.

Computed assisted simulation was performed on Materialise Mimics Research 21.0 software. The data

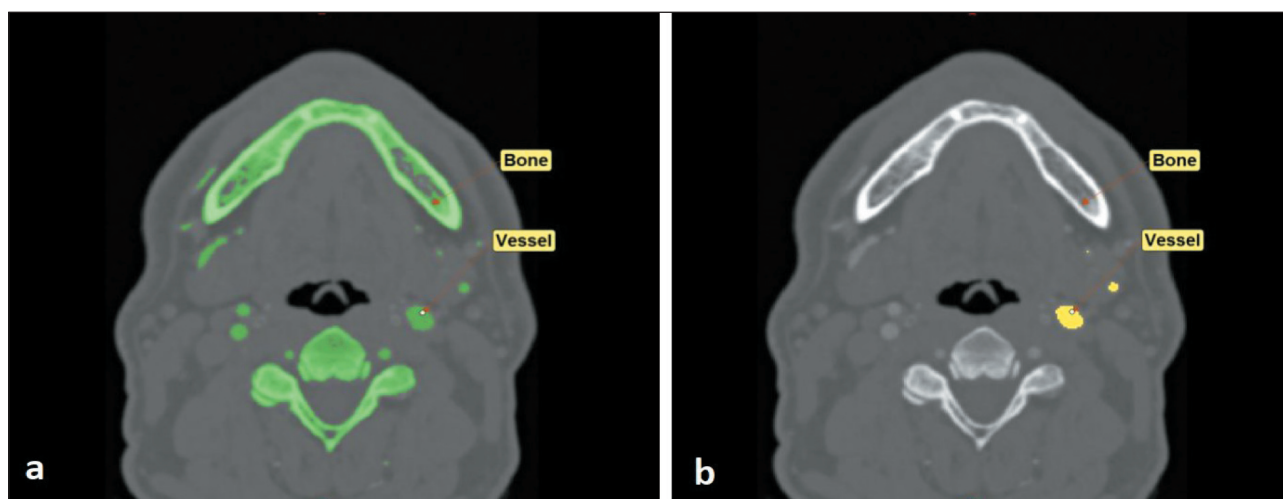


Fig 1. Segmentation of anatomical structures: a) general segmentation of bones and contrasted arteries; b) extraction of external carotid artery. Note: created by the authors

Рис. 1. Сегментация анатомических структур: а) общая сегментация костей и контрастированных артерий; б) идентификация наружной сонной артерии. Примечание: рисунок выполнен авторами

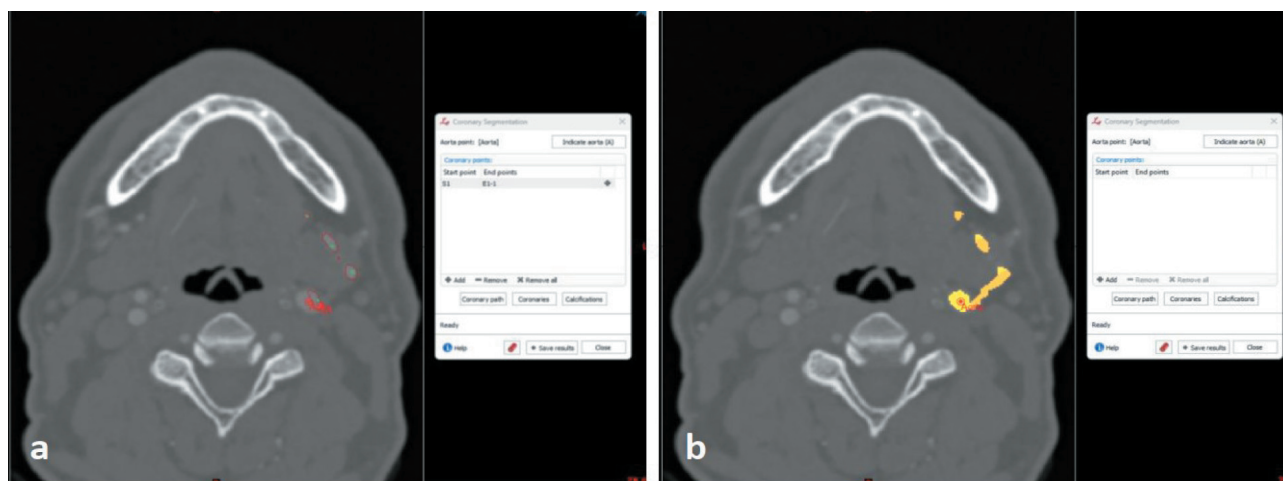


Fig 2. Advanced coronary segmentation: a) detection of submental artery on axial slices; b) 3D reconstruction of submental artery. Note: created by the authors

Рис. 2. Расширенная сегментация коронарных сосудов: а) обнаружение подбородочной артерии на аксиальных срезах; б) 3D-реконструкция подбородочной артерии. Примечание: рисунок выполнен авторами

obtained from VSP were also well documented and used as a reference during surgery.

### Case presentation

The 54-year-old male patient visited our clinic with a tumor on the mucosa of the left cheek. As a result of the examination, the patient was diagnosed with squamous cell carcinoma of the left cheek mucosa (T3N0M0). At the consultation, it was decided to perform a radical resection of the tumor at the first stage of treatment. SF was chosen as a reconstructive material.

The general idea of presented method comes from capabilities of Materialise Mimics Research 21.0 software, which allows advanced segmentation of heart and coronary arteries. CT scan data were obtained in DICOM format and uploaded to specified software. On the first step of initial segmentation, by

the means of “Bone scale Thresholding” and “Region growth”, virtual functions were done. This maneuver allows segmentation of both facial skeleton and contrasted arteries of the region of interest. Then, by implication of “Crop mask” and additional implication of “Region growth” functions, segmentation of external carotid artery was achieved (Fig. 1).

Next to this step one used “Advanced coronary segmentation” tool in order to trace the course of submental artery, which was well contrasted on CT scan data. After tracing of the artery in the axilla, sliced 3D reconstruction of its course was also achieved (Fig. 2). The next step was associated to 3D reconstruction of basic anatomical structures, which should be used in such reconstructive procedure. Therefore, additional segmentation followed by 3D virtual reconstruction was done for artery, bones and skin of the patient (Fig. 3).



Fig 3. 3D reconstruction step: a) 3D reconstruction of submental artery; b) 3D reconstruction of facial skeleton; c) 3D reconstruction of the skin. Note: created by the authors

Рис. 3. Этап 3D-реконструкции: а) 3D-реконструкция подбородочной артерии; б) 3D-реконструкция лицевого скелета; в) 3D-реконструкция кожи. Примечание: рисунок выполнен авторами

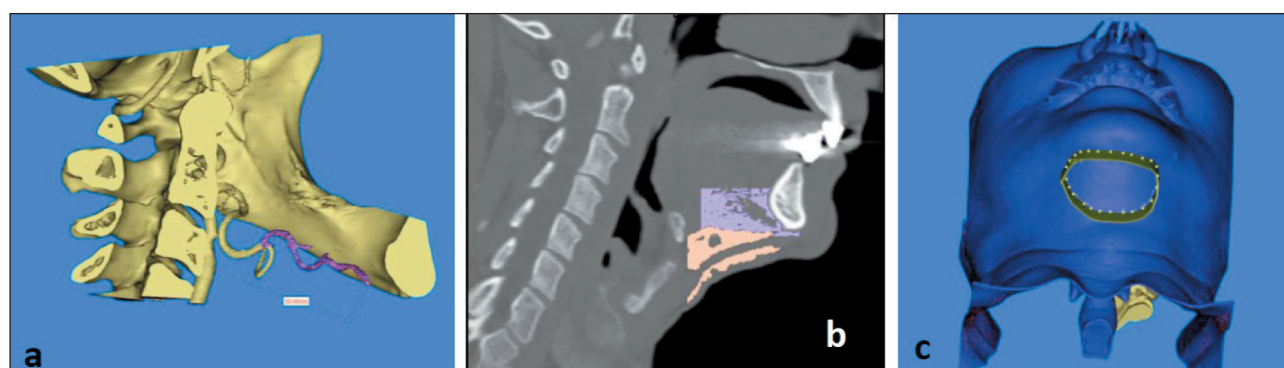


Fig 4. Prefabrication of submental flap raising scenario: a) determination of the length of submental artery; b) segmentation of anterior belly of digastric muscle and submental fat pad; c) outlining of proposed submental flap's skin component. Note: created by the authors

Рис. 4. Готовый сценарий поднятия подбородочного лоскута: а) определение длины подбородочной артерии; б) сегментация переднего брюшка дигастральной мышцы и подбородочной жировой площадки; в) контур предполагаемого кожного компонента подбородочного лоскута. Примечание: рисунок выполнен авторами

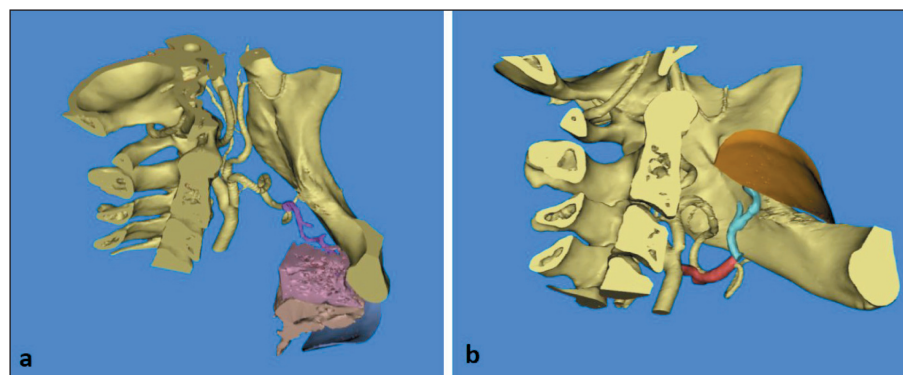


Fig 5. 3D simulation of flap's transfer: a) complete 3D reconstruction of all components of the flap; b) virtual transfer of submental flap to defected region. Note: created by the authors

Рис. 5. 3D-моделирование переноса лоскута: а) полная 3D-реконструкция всех компонентов лоскута; б) виртуальный перенос подбородочного лоскута в область дефекта. Примечание: рисунок выполнен авторами

Additionally, we performed analysis of the relationship of submental artery and mandible and measure the length of artery, that was calculated as 55.40 mm (Fig. 4a). In order to complete full thickness virtual submental flap one performed additional segmentation of anterior belly of digastric muscle and submental

fat pad, as well as final outlining of skin part of the flap (Fig 4b, c).

After all necessary preparation, final design of flap was achieved. Thus, based on clinical data related to suspected defect anatomy and size, final virtual transfer of the flap was done (Fig. 5a, b). It should

be noted that no significant bending or twisting of submental artery was noted on this step, that theoretically confirmed availability of this flap for proposed reconstructive procedure. Finally, all virtual data was well documented and used intraoperatively as additional guidelines.

## Results

The case series were compared on the clinico-pathological characteristics of the patients and on the intra- and postoperative results. Clinical and pathological features of patients with SCC of the oral cavity

in the VSP and conventional groups are presented in Table 1. There were no significant differences in patient age, male/female ratio, defect location, and TNM stages between the two groups.

Patients in the VSP group had significantly shorter operative time ( $190 \pm 7.8$  vs  $235 \pm 8.3$  min) and reduced post-operative hospital stay time ( $7.6 \pm 2.9$  vs  $13.1 \pm 3.5$  days) compared to the conventional group. Patients in both groups had similar intraoperative blood loss (Table 2).

In addition, patients in the two groups had comparable postoperative complications. In the VSP group,

Table 1/Таблица 1

### Clinical and pathological characteristics of patients in the VSP and conventional groups

#### Клинико-патологическая характеристика пациентов в ВХП и обычной группах

Parameteres/Параметры	VSP group/Группа ВХП (n=7)	Conventional group/ Группа сравнения (n=10)	p
Gender/Пол			
Male/Мужской	5	7	0.65
Female/Женский	2	3	
Age (years)/Возраст (лет)	60.1 ± 7.2	58.2 ± 9.6	0.30
T caterory/Критерий T			
T3	4	6	0.54
T4	3	4	
Lymphnodes/Лимфоузлы			
N0	5	7	0.62
N+	2	3	
Soft tissue defect location/Локализация дефекта мягких тканей			
Tongue/Язык	2	3	1.00
Buccal mucosa/Слизистая оболочка щеки	2	3	
Floor of mouth/Дно полости рта	1	2	
Alveolar ridge mucosa/ Слизистая оболочка альвеолярного отростка	1	1	
Retromolar region/Петромолярная область	1	1	

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 2/Таблица 2

### Comparison of surgical outcomes between the VSP and conventional group

#### Сравнение хирургических результатов между ВХП и обычной группой

Results/Результаты	VSP group/Группа ВХП (n=7)	Conventional group/Группа сравнения (n=10)	p
Operative time (min)/Продолжительность операции (мин)	$190 \pm 7.8$	$235 \pm 8.3$	0.02
Intraoperative blood loss (ml)/Интраоперационная кровопотеря (мл)	$215 \pm 8.0$	$230 \pm 8.7$	0.90
Post-operational hospital stay (days)/Послеоперационное пребывание в стационаре (дни)	$7.6 \pm 2.9$	$13.1 \pm 3.5$	0.04

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.



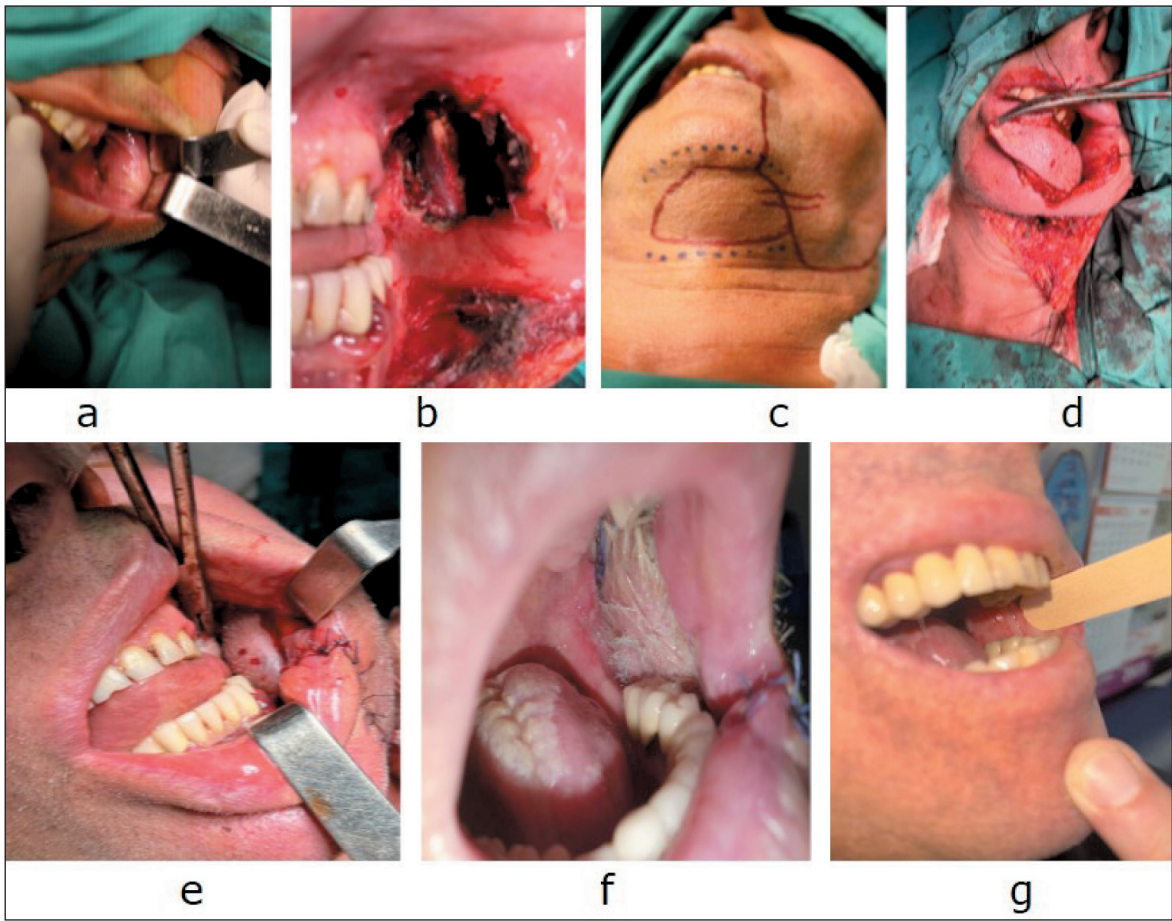


Fig. 6. a) SCC of the left buccal mucosa; b) defect after radical resection; c) design of the submental flap; d) adaptation of the formed flap to the defect area; e) submental flap sutured in place; f) 3 months after surgery; g) 1 year after surgery. Note: created by the authors  
Рис. 6. а) плоскоклеточный рак слизистой оболочки левой щеки; б) дефект после радикальной резекции; в) дизайн подбородочного лоскута; д) адаптация сформированного лоскута к области дефекта; е) подбородочный лоскут ушит на место; ф) вид раны через 3 мес после операции; г) вид раны через 1 год после операции. Примечание: рисунок выполнен авторами

Table 3/Таблица 3

Comparison of postoperative complications between the VSP and conventional groups  
Сравнение послеоперационных осложнений в ВХП и обычной группе

Parameteres/Параметры	VSP group/Группа ВХП (n=7)	Conventional group/ Группа сравнения (n=10)	p
Post-operative complications/Послеоперационные осложнения			
No/Нет	5	6	0.28
Yes/Да	2	4	
Type of complications/Тип осложнений			
Wound dehiscence/Расхождение краев раны	1	2	0.15
Marginal necrosis/Краевой некроз	1	1	
Partial necrosis/ Частичный некроз	0	1	
Total necrosis/Тотальный некроз	0	0	

Note: created by the authors.  
Примечание: таблица составлена авторами.

2 cases had postoperative complication with wound dehiscence. Postoperative complications occurred in 4 cases of the conventional reconstruction group, which included 2 wound dehiscence, 1 marginal and 1 partial necroses of the flap (Table 3). Though the results were not significantly different, the VSP group tended to have fewer and milder complications.

## Discussion

In reconstructive surgery, preoperative planning is essential for an optimal functional and aesthetic outcome. Creating a 3D model has been used in industrial design for a decade, but only recently has it taken hold in medicine. 3D printing is one such technology, which is fast, convenient and relatively affordable [9, 11–13]. The current standard of care for locally advanced head and neck tumors is radical surgery and appropriate reconstruction followed by adjuvant, radiation, or chemoradiotherapy [2–4]. Reconstruction should be aimed at maximum accuracy and achieving optimal function, as this will help the patient's rehabilitation and improve his quality of life [1, 6–8, 12].

Digital technologies are increasingly being used to help reconstruct the mandibular bone after surgical resection of tumors with satisfactory results [9–11]. Due to complex head and neck surfaces, soft tissue elasticity, and irregular spatial patterns, very little research has been done on digital technologies for the reconstruction of head and neck soft tissue defects.

H. Koumoullis et al. [13] presented the first report on personalized individual planning for soft tissue reconstruction. They described the case of a patient with oral cancer who underwent tongue reconstruction after a hemiglossectomy using a 3D template. The operation was successful, the postoperative period without complications. The oncological, functional and aesthetic results were excellent. This report confirms that patient-

specific 3D planning can be used in the reconstruction of soft tissue defects of the head and neck. J. Xu et al. [14] report a case series study in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma who were randomly assigned to receive computerized soft tissue reconstruction (CARST) (n=15) or conventional soft tissue reconstruction (n=15). The results of the study indicated that the CARST group had significantly shorter operative and postoperative hospital stays, higher flap utilization, and a trend towards fewer and milder postoperative complications. S. Battaglia et al. [11] applied the appropriate protocol to 42 consecutive patients requiring composite mandibular reconstruction using perforated skin for soft tissue reconstructive surgery. Before surgery, all patients underwent CTA to assess the position of the primary vessels. The authors conclude that this protocol appears to be a valuable approach to the evaluation and virtual modeling of compound mandibular reconstructions. It is an important tool for intraoperative reproduction of the planned soft tissue area to be reconstructed.

## Conclusion

Our results showed the effectiveness of using 3D technology in reconstructive surgery of soft tissue defects after radical surgery for oral SCC. This technology has significantly reduced operative time, possibly hospital stay, and improved flap utilization. This technology allows specialists to create a virtual 3D model for an individual surgical plan, defining clear and safe surgical boundaries, providing design for the reconstruction of soft tissue defects. Our data shows that this technology can also be used to repair soft tissue defects caused by cancer or other diseases in the head and neck region. This method has great potential for wider application and provides greater benefits as the technology is further improved.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tranby E.P., Heaton L.J., Tomar S.L., Kelly A.L., Fager G.L., Backley M., Frantsve-Hawley J. Oral Cancer Prevalence, Mortality, and Costs in Medicaid and Commercial Insurance Claims Data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022; 31(9): 1849–57. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0114.
2. Pfister D.G., Spencer S., Adelstein D., Adkins D., Anzai Y., Brizel D.M., Bruce J.Y., Busse P.M., Caudell J.J., Cmelak A.J., Colevas A.D., Eisele D.W., Fenton M., Foote R.L., Galloway T., Gillison M.L., Haddad R.I., Hicks W.L., Hitchcock Y.J., Jimeno A., Leizman D., Maghami E., Mell L.K., Mittal B.B., Pinto H.A., Ridge J.A., Rocco J.W., Rodriguez C.P., Shah J.P., Weber R.S., Weinstein G., Witek M., Worden F., Yom S.S., Zhen W., Burns J.L., Darlow S.D. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN.* 2020; 18(7): 873–98. doi: 10.6004/jnccn.2020.0031.
3. Alterio D., Marvaso G., Ferrari A., Volpe S., Orecchia R., Jerecek-Fossa B.A. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2019; 46(3): 233–245. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.002.
4. Gyawali B., Shimokata T., Honda K., Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2016; 44: 10–6. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.01.002.
5. Neligan P.C. Head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131(2): 260–9. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182778938.
6. Forner D., Phillips T., Rigby M., Hart R., Taylor M., Trites J. (2016). Submental island flap reconstruction reduces cost in oral cancer reconstruction compared to radial forearm free flap reconstruction: a case series and cost analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45. doi: 10.1186/s40463-016-0124-8.
7. Rogers S.N., Lowe D., Yueh B., Weymuller E.A. The physical function and social-emotional function subscales of the University of Washington Quality of Life Questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(4): 352–7. doi: 10.1001/archoto.2010.32.
8. Semple C.J., McKenna G., Parahoo R., Rogers S.N., Tiblom Ehrsson Y. Factors that affect quality of life for older people with head and neck cancer: A systematic review. *Eur J Oncol Nurs.* 2023; 63. doi: 10.1016/j.ejon.2023.102280.
9. Chang E.I., Boukvalas S., Liu J., Largo R.D., Hanasono M.M., Garvey P.B. Reconstruction of Posterior Mandibulectomy Defects in the Modern Era of Virtual Planning and Three-Dimensional Modeling. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144(3): 453–62. doi: 10.1097/PRS.00000000000005954.
10. Kumar B.P., Venkatesh V., Kumar K.A., Yadav B.Y., Mohan S.R. Mandibular Reconstruction: Overview. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016; 15(4): 425–41. doi: 10.1007/s12663-015-0766-5.
11. Battaglia S., Ricotta F., Maiolo V., Savastio G., Contadini F., Cipriani R., Bortolani B., Cerenelli L., Marcelli E., Marchetti C., Tarsitano A. Computer-assisted surgery for reconstruction of complex mandibular defects using osteomyocutaneous microvascular fibular free flaps: Use of a skin paddle-outlining guide for soft-tissue reconstruction. A technical report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019; 47(2), 293–9. doi: 10.1016/j.jcms.2018.11.018.
12. Chae M.P., Lin F., Spychal R.T., Hunter-Smith D.J., Rozen W.M. 3D-Printed haptic “Reverse” models for preoperative planning in soft tissue reconstruction: A case report. *Microsurgery.* 2015; 35: 148–53. doi: 10.1002/micr.22293.

13. Koumoullis H., Burley O., Kyzas P. Patient-specific soft tissue reconstruction: an IDEAL stage I report of hemiglossectomy reconstruction and introduction of the PANSOFOS flap. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020; 58(6), 681–6. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.04.017.

14. Xu J., Lai F., Liu Y., Tan Z., Zheng C., Wang J., Guo H., Jiang L., Ge X., Lan X., Chen C., Ge M. Novel computer-aided reconstruction of

soft tissue defects following resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. World J Surg Oncol. 2022; 20(1): 196. doi: 10.1186/s12957-022-02654-7.

Поступила/Received 27.10.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 05.12.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Амиралиев Канан Намик оглу**, докторант кафедры хирургии полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). E-mail: k.amiraliyev@gmail.com. Researcher ID (WOS): HII-7802-2022. Author ID (Scopus): 57214147416. ORCID: 0000-0002-0403-1790.

**Рагимов Чингиз Рагим оглу**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). Author ID (Scopus): 44161390000. ORCID: 0000-0003-4812-6799.

**Амиралиев Намик Манс оглу**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). Author ID (Scopus): 36118691700. ORCID: 0009-0001-3960-8393.

**Фарзалиев Исмаил Махмуд оглу**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (г. Баку, Азербайджан). Author ID (Scopus): 38361244500. ORCID: 0000-0001-8317-963X.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Амиралиев Канан Намик оглу**: набор и анализ литературы, написание черновика статьи, участие в операциях.

**Рагимов Чингиз Рагим оглу**: выполнение операций, общее руководство проектом, анализ научной работы и окончательное редактирование.

**Амиралиев Намик Манс оглу**: выполнение операций, редактирование статьи, наблюдение за больными.

**Фарзалиев Исмаил Махмуд оглу**: разработка концепции и дизайна научной работы.

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 Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджан), протокол № 20 от 20.10.2021.*

### 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 21.04.2022).*

## ABOUT THE AUTHORS

**Kanan N. Amiraliyev**, PhD candidate at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). E-mail: k.amiraliyev@gmail.com. Researcher ID (WOS): HII-7802-2022. Author ID (Scopus): 57214147416. ORCID: 0000-0002-0403-1790.

**Chingiz R. Rahimov**, MD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). Author ID (Scopus): 44161390000. ORCID: 0000-0003-4812-6799.

**Namig M. Amiraliyev**, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). Author ID (Scopus): 36118691700. ORCID: 0009-0001-3960-8393.

**Ismayil M. Farzaliyev**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan). Author ID (Scopus): 38361244500. ORCID: 0000-0001-8317-963X.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Kanan N. Amiraliyev**: selection and analysis of literature, initial drafting of the manuscript, participation in operations.

**Chingiz R. Rahimov**: performing surgery, general project management, analysis of scientific work and final editing.

**Namig M. Amiraliyev**: performing operations, editing the article, monitoring patients.

**Ismayil M. Farzaliyev**: development of the concept and design of scientific work.

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 Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan), protocol No. 20 dated October 20, 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 21/04/2022).*



DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137  
УДК: 617.51/.53-006.61-08:577.112



Для цитирования: Петрова А.А., Самойлова С.И., Магомедкеримова Л.В., Пармс С.А., Решетов И.В. Роль Е-кадгерина и  $\beta$ -катенина при плоскоклеточном раке органов головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 130–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137

For citation: Petrova A.A., Samoylova S.I., Magomedkerimova L.V., Parts S.A., Reshetov I.V. Role of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in head and neck squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 130–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137

## РОЛЬ Е-КАДГЕРИНА И $\beta$ -КАТЕНИНА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А.А. Петрова<sup>1</sup>, С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Л.В. Магомедкеримова<sup>1</sup>, С.А. Пармс<sup>2</sup>,  
И.В. Решетов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ»

Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А/7<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – представить и обобщить имеющиеся в современной литературе данные о прогностическом значении маркеров Е-кадгерина и  $\beta$ -катенина для плоскоклеточного рака органов головы и шеи, обосновать потенциальную пользу внедрения исследований данной области в клиническую практику в рамках персонализированного подхода к лечению плоскоклеточного рака органов головы и шеи. **Материал и методы.** Выполнен поиск и обзор литературы в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar и РИНЦ на предмет связи уровня данных маркеров с прогнозом и клинической картиной заболевания, а также агрессивностью поведения опухоли и ответом на лечение. **Результаты.** Представлена подробная информация о функциях и механизмах работы белков Е-кадгерина и  $\beta$ -катенина, описаны патогенетические пути, лежащие в основе эпителиально-мезенхимального перехода в рамках опухолевых процессов в целом. Собраны и обобщены результаты исследований связи уровня экспрессии  $\beta$ -катенина и Е-кадгерина с прогнозом плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Высокий уровень экспрессии  $\beta$ -катенина и Е-кадгерина ассоциируется с быстрым метастазированием в лимфатические узлы, худшим прогнозом течения заболевания и худшим ответом на лечение. **Заключение.** Уровень экспрессии  $\beta$ -катенина и Е-кадгерина коррелирует с такими опухолевыми паттернами, как степень инвазии и метастазирование в регионарные лимфоузлы, что предполагает их использование в качестве потенциальных маркеров прогноза течения заболевания и ответа на терапию для плоскоклеточных опухолей головы и шеи. Определенный потенциал имеет изучение коэкспрессии Е-кадгерина,  $\beta$ -катенина и ассоциированных с плоскоклеточным раком маркеров, влияние их комбинации на прогноз и ответ на лечение, а также их прогностического значения.

**Ключевые слова:** Е-кадгерин,  $\beta$ -катенин, плоскоклеточный рак, карцинома, эпителиально-мезенхимальный переход, прогноз, органы головы и шеи.

## ROLE OF E-CADHERIN AND $\beta$ -CATENIN IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

A.A. Petrova<sup>1</sup>, S.I. Samoylova<sup>1</sup>, L.V. Magomedkerimova<sup>1</sup>, S.A. Parts<sup>2</sup>,  
I.V. Reshetov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia  
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Oncology Hospital No. 1  
18A/7, Zagorodnoe hwy, Moscow, 117152, Russia

### Abstract

**Aim of the study:** to present and summarize current data on the prognostic value of E-cadherin and  $\beta$ -catenin markers for head and neck squamous cell carcinoma, as well as to substantiate the potential benefit from implementing research results into clinical practice within the framework of a personalized approach to the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. **Material and Methods.** We performed a literature search and review in Pubmed, Scopus, Google Scholar and RSCI databases regarding the association of the level of E-cadherin and  $\beta$ -catenin markers with disease prognosis, aggressiveness of tumor behavior and response to treatment. **Results.** Detailed information on the functions and mechanisms of E-cadherin and  $\beta$ -catenin proteins were presented and pathogenetic pathways involved in epithelial-mesenchymal transition were described. The results of studies on the association of  $\beta$ -catenin and E-cadherin expression levels with the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma are collected and summarized. High expression levels of  $\beta$ -catenin and E-cadherin are associated with lymph node metastasis, poor prognosis and poor response to treatment. **Conclusion.** The expression levels of  $\beta$ -catenin and E-cadherin correlate with tumor invasion and lymph node metastasis, thus suggesting that  $\beta$ -catenin and E-cadherin can be used as potential markers of prognosis and treatment response in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Further studies are needed to evaluate the co-expression of E-cadherin,  $\beta$ -catenin and other squamous cell carcinoma-associated markers, their impact on prognosis and treatment response, as well as their prognostic value.

**Key words:** E-cadherin,  $\beta$ -catenin, squamous cell carcinoma, carcinoma, epithelial-mesenchymal transition, prognostic factor, head and neck organs.

### Введение

Опухоли головы и шеи отличаются самым большим разнообразием первичных локализаций: носоглотка, ротовая полость, ротоглотка, гортань, гортаноглотка, слюнные железы, – каждая из которых имеет собственные особенности этиологии, эпидемиологии, клинического течения и методов лечения. Большее число опухолей этой области гистологически представлено плоскоклеточным раком (ПКР), что позволяет сгруппировать их в одну категорию и обуславливает относительно одинаковые паттерны поведения опухолей и схемы их лечения [1]. По последним данным, опухоли органов головы и шеи (ОГШ) занимают 6-е место среди других локализаций по распространенности в мире. Среди впервые диагностированных злокачественных опухолей ОГШ локализованным процессом представлены 29 %, регионарно-распространенным – 47 %, в 20 % случаев имеются отдаленные метастазы [2]. Ранее главными факторами риска развития плоскоклеточных опухолей головы и шеи считались курение и прием крепкого алкоголя. В настоящее время на первый план выходит вирусная этиология, в частности, вирус Эпштейн–Барр для носоглотки и вирус папилломы человека (ВПЧ) для ротоглотки и других локализаций [3].

Несмотря на открытие новых консервативных методов лечения, драйверных мутаций, таргетной терапии и иммунотерапии, хирургия входит в стандарт комбинированного лечения опухолей ОГШ. Чаще всего это калечащие операции либо необходимость выполнения шейной лимфаденэктомии с возможными осложнениями, в том числе в виде пересечения нервов [4]. В связи с этим введение в практику маркеров, способных помочь определить вероятность лимфогенного и гематогенного метастазирования, необходимо для персонализированного подхода к определению тактики лечения.

### Функциональная роль эпителиально-мезенхимального перехода в канцерогенезе плоскоклеточного рака органов головы и шеи

Роль эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) хорошо изучена в контексте канцерогенеза [5]. ЭМП – обратимый динамический процесс, в результате которого поляризованные эпителиальные клетки теряют свою полярированность и межклеточные связи, приобретают подвижность и инвазивность, т. е. мезенхимально-клеточный фенотип. В нормальных условиях ЭМП играет ключе-

вую роль в эмбриогенезе, позволяя эпителиальным клеткам приобретать подвижный мезенхимальный фенотип. Как только клетки достигают запрограммированной локализации, они снова приобретают эпителиальный фенотип – процесс, называемый мезенхимально-эпителиальным переходом. Опухолевые клетки используют данный механизм для приобретения способности к метастазированию и инвазии. Для таких «переходных» клеток также характерны интенсивное деление и пролиферация, уменьшение межклеточных контактов, что делает их схожими со стволовыми клетками [6]. Процесс образования новых более агрессивных клонов клеток на поздних этапах развития опухоли часто сопровождается анаплазией, для которой характерны снижение клеточной дифференцировки и повышение пролиферативной активности [7]. При этом такие клетки утрачивают функции и черты эпителиальных, а именно межклеточные связи, полярность, связь с базальной мембраной. Опухолевая клетка приобретает вид мезенхимальной, как при ЭМП, в результате чего и происходит диссеминация опухолевых клеток по организму [8–10].

Клеточно-биологическая программа ЭМП играет важную роль как в развитии, так и в прогрессировании ПКР. В зависимости от внутриклеточных сигналов и генетической программы конкретной клетки процесс ЭМП может заставить эпителиальные клетки полностью входить в серию фенотипических состояний, характерных для эпителиально-мезенхимальной фенотипической оси. Отличительные клеточные характеристики упомянутой оси включают в себя стволовость, способность к инвазии, лекарственную устойчивость. Такие свойства опухолевых клеток способствуют метастазированию и рецидиву рака.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой не линейный процесс, а многоступенчатое приобретение эпителиальными клетками мезенхимального фенотипа [11]. Клетки приобретают такие свойства, как способность к инвазии, увеличенная пролиферация и лекарственная устойчивость, уже на промежуточных этапах превращения [12], что позволяет им диссеминировать и бесконтрольно делиться на ранних стадиях заболевания, не завершив процессы ЭМП. Е-кадгерин и виментин, канонические маркеры ЭМП, выступают в роли индукторов превращения. Наряду со Snail, ZEB1, Slug, Twist и EMT-TF эти белки способны подавлять в клетках процессы поддержания гомеостаза нормальной эпителиальной ткани [13]. Например, роль белков группы SNAIL состоит в угнетении транскрипции гена *CDH1*, кодирующего Е-кадгерин. Помимо увеличения инвазивной и миграционной способности опухолевые стволовые клетки в результате воздействия SNAIL обретают химиорезистентность [14, 15]. Гиперэкспрессия ZEB1/ZEB2 способствует обретению клетками сферической формы и увеличивает потенциал ро-

ста опухоли. Экспрессия ZEB1/ZEB2 увеличена в метастатических лимфоузлах и связана с худшим прогнозом выживаемости при ПКР ОГШ [16].

В нашем обзоре остановимся на ключевых белках эпителиально-мезенхимального перехода: Е-кадгерине и  $\beta$ -катенине.

### **Функциональная и прогностическая роль Е-кадгерина при плоскоклеточном раке органов головы и шеи**

Е-кадгерин – трансмембранный белок, отвечающий за межклеточные связи. Один из механизмов, запускающих ЭМП, – это снижение экспрессии Е-кадгерина, что отмечается при предраковых состояниях и плоскоклеточном раке [17]. Основная роль Е-кадгерина – обеспечение нормальной тканевой архитектоники и поддержание полярности эпителиальных клеток. Осуществление данной функции происходит посредством связывания внутриклеточного домена Е-кадгерина с комплексом внутриклеточных катенинов, составляющих Wnt- $\beta$ -катенин-сигнальный путь, а именно белки  $\beta$ -катенин и  $\gamma$ -катенин, которые, в свою очередь, связываются с  $\alpha$ -катенином. Этот комплекс связывается с актиновыми филаментами цитоскелета клетки. При снижении синтеза Е-кадгерина  $\beta$ -катенин накапливается в клетке, поступает в ядро, где регулирует экспрессию генов, отвечающих за канцерогенез [18]. Так, главным драйвером ЭМП выступает снижение функции Е-кадгерина. В норме синтез белка Е-кадгерина на цитоплазматической мембране клеток эпителия кодируется геном *CDH1*. Уменьшение синтеза Е-кадгерина приводит к накоплению свободных катенинов в цитоплазме и ядре клетки.  $\beta$ -катенин, накапливаясь в ядре, влияет на процесс транскрипции белков, участвующих в опухолевой прогрессии, в том числе виментина [19].

Подавление экспрессии Е-кадгерина возможно как за счет эпигенетического метилирования гена *CDH1*, так и за счет действия на него факторов транскрипции из семейства белков Snail, Twist, ZEB, Slug [20]. Также вероятна роль эндоцитоза в снижении уровня Е-кадгерина в клетке. А снижение уровня экспрессии или функционального статуса Е-кадгерина на клеточной мембране влечет за собой снижение процессов клеточной адгезии, разрушение межклеточных связей, что ведет к опухолевой инвазии, выходу опухолевых клеток в кровеносное русло и их метастазированию [21].

При всем многообразии путей ЭМТ Е-кадгерин считается одним из главных медиаторов процесса превращения эпителиальной клетки в опухолевую при наличии прочих факторов канцерогенеза. Снижение уровня экспрессии Е-кадгерина в опухолевой ткани значимо коррелирует с худшим прогнозом течения опухолевого процесса ввиду раннего метастазирования [22–25]. В тканях метастазирующих опухолей экспрессия Е-кадгерина

достоверно снижена. Низкий уровень Е-кадгерина является фактором, прогнозирующим худший прогноз при плоскоклеточном раке головы и шеи [17, 25]. Согласно данным метаанализов, проведенных J. Yazdani et al. (2018) [17] и Z. Zhao et al. (2012) [24], риск смерти у пациентов с опухолями ОГШ в два раза выше при изменении экспрессии мембранного Е-кадгерина. Хотя существуют исследования, в которых подобной корреляции не обнаружено [26]. Возможно, стандартизированный метод оценки экспрессии маркеров ЭМТ позволит унифицировать исследования и прийти к общему выводу.

Необходимость учитывать не только мембранный, но и цитоплазматический Е-кадгерин подчеркивает исследование A. Greco et al. [23]. По результатам мультивариантного анализа авторы описывают корреляцию высокого уровня цитоплазматического Е-кадгерина с низкими показателями выживаемости, связанной с основным заболеванием, и наличием метастазов в лимфатические узлы. Снижение экспрессии мембранного Е-кадгерина и повышение его цитоплазматической фракции в данном случае служат факторами худшего прогноза.

Функциональный статус Е-кадгерина обоснован не одним лишь его присутствием на мембране клетки. Несмотря на выраженную экспрессию мембранного белка, его функция может быть инактивирована, например, за счет белка p120 либо тирозин-фосфатазы [22]. Как известно, действие Е-кадгерина направлено на внутриклеточные белки катенины, экспрессия которых может быть изменена даже при нормальном или высоком уровне экспрессии Е-кадгерина [27].

Особый интерес представляет изучение экспрессии Е-кадгерина в комбинации с другими молекулами и их влияния на клиническое течение болезни. Например, активность белка виментина, в норме синтезируемого мезенхимальными клетками, может повышаться в эпителиальных тканях при приобретении ими потенциала к миграции. L.K. Liu et al. обнаружили повышение такой активности виментина в тканях плоскоклеточного рака, в особенности в области инвазивного роста [19]. В комбинации с нарушением экспрессии Е-кадгерина активность виментина в клетках плоскоклеточной карциномы может быть рассмотрена в качестве неблагоприятного прогностического фактора локального рецидива и общей выживаемости.

C. Dumitru et al. описывают стойкую корреляцию между высоким индексом пролиферации Ki67 в опухолевой ткани (>50 %), утратой экспрессии Е-кадгерина и стадией Т2-Т3 для первичного опухолевого очага, в части случаев с метастазированием в регионарные лимфоузлы [28]. Таким образом, при наличии высокого индекса пролиферации Ki67 при ПКТ есть основания предполагать агрессивное клиническое течение заболевания.

Вирус папилломы человека постепенно вытесняет такие этиологические факторы, как алкоголь и табакокурение, и выходит на первое место среди причин развития опухолей ОГШ. ВПЧ-ассоциированные опухоли лучше отвечают на химиотерапию, но чаще сопровождаются метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Объяснением этого факта может выступать сниженный уровень экспрессии Е-кадгерина в инфицированных клетках по сравнению с ВПЧ-негативной карциномой. Интересно, что для регионарных метастазов в лимфоузлы справедлива обратная картина: уровень Е-кадгерина чаще не изменен в метастазах ВПЧ-ассоциированных карцином, но снижен при ВПЧ-негативном заболевании. Авторы предполагают, что эта корреляция обусловлена ранней дерегуляцией Е-кадгерина в клетках ВПЧ-ассоциированной карциномы [29].

### **β-катенин: функциональная и прогностическая роль при плоскоклеточном раке головы и шеи**

Роль β-катенина в клеточных процессах впервые описана в 1989 г., когда семейство данных белков было выделено при изучении общих механизмов адгезии Е-кадгерина [30]. β-катенин состоит из NH2-терминального домена, центрального региона, представленного 12 Arm-повторами (R1–12), и COOH-терминального конца [31]. В нормальных клетках белок β-катенин связывается с внутриклеточным доменом мембранно-связанного белка Е-кадгерина с γ-катенином, образуя цитоплазматический комплекс, который, в свою очередь, связывается с α-катенином и актиновыми филаментами цитоскелета клетки [18]. Этот процесс обеспечивает одну из основных особенностей нормальной эпителиальной ткани – плотные межклеточные контакты, образующие правильные пласты клеток. При нарушении этого процесса клетки приобретают подвижность, способность к инвазии и метастазированию за счет ослабления межклеточных контактов.

Другая функция β-катенина – участие в сигнальном пути Wnt, который активен на стадии эмбриогенеза, а в зрелых клетках в норме не функционирует [32]. β-катенин, оказавшись в цитозоле клетки, разрушается комплексом деградации. Если же функция комплекса деградации подавлена, например при активации пути Wnt, свободный β-катенин накапливается в цитозоле клетки и перемещается в ядро, где выступает фактором транскрипции онкогенных белков [18, 33, 34]. Роль сигнального пути Wnt описана при формировании тканей головы и шеи, однако в норме он не активен в зрелых клетках слизистой оболочки. Конечным итогом активации сигнального пути Wnt является поддержание пула стволовых клеток, что необходимо для эмбриогенеза, а в условиях канцерогенеза этот процесс выступает фактором агрессивного



течения опухолевого процесса за счет образования и поддержания субпопуляции клеток, подобных стволовым [35].

В отличие от колоректального рака, для которого описаны частые драйверные мутации (до 90 %), активирующие сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, такие мутации практически не встречаются при опухолях органов головы и шеи [36, 37]. Но роль этого сигнального пути остается значимой для данной локализации. Предположительно активация  $\beta$ -катенина происходит перекрестным путем, например, посредством активации EGFR или PI3K сигнальных путей мутациями в соответствующих генах, которые при ПКР ОГШ встречаются очень часто [36]. Наиболее частые драйверные мутации при ВПЧ-негативном плоскоклеточном раке органов головы и шеи описаны в генах *TP53*, *NOTCH1*, *NF1* [38, 39].

Поскольку существуют данные о том, что ВПЧ-позитивные опухоли ОГШ чаще метастазируют в регионарные лимфоузлы, чем ВПЧ-негативные [40], перспективной для изучения представляется связь  $\beta$ -катенина с p16-позитивными опухолями ОГШ. Так, Z. Hu et al. в эксперименте *in vitro* описали феномен увеличения уровня ядерной фракции белка  $\beta$ -катенина при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных опухолях органов головы и шеи. Уровень мембранного  $\beta$ -катенина при этом оказался снижен, что может говорить о переходе мембранного  $\beta$ -катенина через цитозоль в ядро при ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе. Важно отметить, что в данном исследовании низкий уровень мембранного  $\beta$ -катенина выступает как позитивный прогностический фактор. Определение суммарного уровня белка в данном исследовании не производилось [41].

В недавнем исследовании J.H. Moon et al. описали пятикратное увеличение риска возникновения метастазов в регионарные лимфатические узлы при повышении уровня экспрессии  $\beta$ -катенина в клетке и, следовательно, худший прогноз течения заболевания у пациентов [36]. Авторы также связывают эту зависимость с патологическим увеличением

активности Wnt-сигнального пути и описывают прямую корреляцию между уровнем экспрессии  $\beta$ -катенина и белков семейства *Slug in vitro*.

В литературе описана роль мутаций гена *CTNNB1*, кодирующего  $\beta$ -катенин. Предполагается, что эти мутации играют значимую роль в развитии опухолевого процесса [42]. Усиливая способность клеток к инвазии и миграции,  $\beta$ -катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток [43]. Тем не менее недавняя геномная характеристика рака головы и шеи показала, что мутация *CTNNB1* редко встречается при ПКР ОГШ [38, 44], но определяется при рецидивных ВПЧ-негативных опухолях [45].

Вопрос о конкретных механизмах процессов, последующих за нарушениями адгезивной и сигнальной функции  $\beta$ -катенина, в настоящий момент остается открытым. Использование  $\beta$ -катенина как потенциального предиктора течения и ответа на лечение для злокачественных опухолей остается перспективной темой для исследований.

## Закключение

Роль  $\beta$ -катенина и Е-кадгерина в процессе канцерогенеза плоскоклеточного рака органов головы и шеи широко описана в литературе. В обзоре представлены исследования взаимосвязи уровня экспрессии и функционального статуса этих белков с клиническим течением опухоли, в частности с частотой метастазирования в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Высокий уровень экспрессии белка Е-кадгерина на мембране клетки, как и высокое содержание уровня  $\beta$ -катенина, в частности его ядерная фракция, потенциально могут выступать в качестве маркера прогнозирования раннего регионарного метастазирования плоскоклеточного рака ОГШ и худшего ответа на терапию. Определенный потенциал для будущих исследований имеет изучение коэкспрессии Е-кадгерина,  $\beta$ -катенина и других молекулярных маркеров (p16, EGFR, виментин, Ki-67) и влияния их комбинации на прогноз и ответ на лечение.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-1): 94–112. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Guidelines for treatment of head and neck malignant tumours. Malignant tumours. 2022; 12(3s2-1): 94–112. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112.
2. Guo K., Xiao W., Chen X., Zhao Z., Lin Y., Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. Biomed Res Int. 2021. doi: 10.1155/2021/1738932. Erratum in: Biomed Res Int.
3. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. Viruses. 2019; 11(10): 922. doi: 10.3390/v11100922.
4. Caudell J.J., Gillison M.L., Maghami E., Spencer S., Pfister D.G., Adkins D., Birkeland A.C., Brizel D.M., Busse P.M., Cmelak A.J., Colevas A.D., Eisele D.W., Galloway T., Geiger J.L., Haddad R.I.,

- Hicks W.L., Hitchcock Y.J., Jimeno A., Leizman D., Mell L.K., Mittal B.B., Pinto H.A., Rocco J.W., Rodriguez C.P., Savvides P.S., Schwartz D., Shah J.P., Sher D., St John M., Weber R.S., Weinstein G., Worden F., Yang Bruce J., Yom S.S., Zhen W., Burns J.L., Darlow S.D. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20(3): 224–34. doi: 10.6004/jnccn.2022.0016.
5. Zhang Y., Weinberg R.A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. Front Med. 2018; 12(4): 361–73. doi: 10.1007/s11684-018-0656-6.
6. 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.
7. Siqueira J.M., Heguedusch D., Rodini C.O., Nunes F.D., Rodrigues M.F.S.D. Mechanisms involved in cancer stem cell resistance in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Drug Resist. 2023; 6(1): 116–37. doi: 10.20517/cdr.2022.107.
8. Pan G., Liu Y., Shang L., Zhou F., Yang S. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance.

- Cancer Commun (Lond). 2021; 41(3): 199–217. doi: 10.1002/cac2.12138.
9. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res*. 2013; 92(2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
  10. Pal A., Barrett T.F., Paolini R., Parikh A., Puram S.V. Partial EMT in head and neck cancer biology: a spectrum instead of a switch. *Oncogene*. 2021; 40(32): 5049–65. doi: 10.1038/s41388-021-01868-5.
  11. Qian X., Nie X., Wollenberg B., Sudhoff H., Kaufmann A.M., Albers A.E. Heterogeneity of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Stem Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1139: 23–40. doi: 10.1007/978-3-030-14366-4\_2.
  12. Bornes L., Belthier G., van Rheeën J. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Light of Plasticity and Hybrid E/M States. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2403. doi: 10.3390/jcm10112403.
  13. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(6): 415–28. doi: 10.1038/nrc2131.
  14. Masui T., Ota I., Yook J.I., Mikami S., Yane K., Yamanaka T., Hosoi H. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells. *Int J Oncol*. 2014; 44(3): 693–9. doi: 10.3892/ijo.2013.2225.
  15. Ota I., Masui T., Kurihara M., Yook J.I., Mikami S., Kimura T., Shimada K., Konishi N., Yane K., Yamanaka T., Kitahara T. Snail-induced EMT promotes cancer stem cell-like properties in head and neck cancer cells. *Oncol Rep*. 2016; 35(1): 261–6. doi: 10.3892/or.2015.4348.
  16. Soleymani L., Zarrabi A., Hashemi F., Hashemi F., Zabolian A., Banihashemi S.M., Moghadam S.S., Hushmandi K., Samarghandian S., Ashrafzadeh M., Khan H. Role of ZEB Family Members in Proliferation, Metastasis, and Chemoresistance of Prostate Cancer Cells: Revealing Signaling Networks. *Curr Cancer Drug Targets*. 2021; 21(9): 749–67. doi: 10.2174/1568009621666210601114631.
  17. Yazdani J., Ghayimi M.A., Jabbari Haghighi E., Ahmadvand F. The Role of E-Cadherin as a Prognostic Biomarker in Head and Neck Squamous Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2018; 22(5): 523–35. doi: 10.1007/s40291-018-0351-y.
  18. Kumar V., Panda A., Dash K.C., Bhuyan L., Mahapatra N., Mishra P. Immunohistochemical Expression of the Epithelial to Mesenchymal Transition Proteins E-cadherin and  $\beta$ -catenin in Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021; 13(Suppl 1): 555–60. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_562\_20.
  19. Liu L.K., Jiang X.Y., Zhou X.X., Wang D.M., Song X.L., Jiang H.B. Upregulation of vimentin and aberrant expression of E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex in oral squamous cell carcinomas: correlation with the clinicopathological features and patient outcome. *Mod Pathol*. 2010; 23(2): 213–24. doi: 10.1038/modpathol.2009.160.
  20. Ling Z., Cheng B., Tao X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. *Int J Cancer*. 2021; 148(7): 1548–61. doi: 10.1002/ijc.33352.
  21. Na T.Y., Schecterson L., Mendonsa A.M., Gumbiner B.M. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(11): 5931–7. doi: 10.1073/pnas.1918167117.
  22. Goyal N., Singh M., Sagar N., Khurana N., Singh I. Association of E-cadherin & vimentin expression with clinicopathological parameters in lingual squamous cell carcinomas & their role in incomplete epithelial mesenchymal transition. *Indian J Med Res*. 2021; 153(4): 484–91. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1409\_18.
  23. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I., Pandolfi F., Rosati D., de Vincentiis M. The prognostic role of E-cadherin and  $\beta$ -catenin overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2016; 126(4): 148–55. doi: 10.1002/lary.25736.
  24. Zhao Z., Ge J., Sun Y., Tian L., Lu J., Liu M., Zhao Y. Is E-cadherin immunoexpression a prognostic factor for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012; 48(9): 761–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.024.
  25. Nambiyar K., Ahuja A., Bhardwaj M. A study of epithelial-mesenchymal transition immunohistochemical markers in primary oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021; 132(6): 680–6. doi: 10.1016/j.oooo.2021.05.016.
  26. Ukpo O.C., Thorstad W.L., Zhang Q., Lewis J.S. Lack of association of cadherin expression and histopathologic type, metastasis, or patient outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a tissue microarray study. *Head Neck Pathol*. 2012; 6(1): 38–47. doi: 10.1007/s12105-011-0306-7.
  27. Ueda G., Sunakawa H., Nakamori K., Shinya T., Tsuchioka W., Tamura Y., Kosugi T., Sato N., Ogi K., Hiratsuka H. Aberrant expression of beta- and gamma-catenin is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(4): 356–61. doi: 10.1016/j.ijom.2005.07.023.
  28. Dumitru C.S., Ceausu A.R., Comsa S., Raica M. Loss of E-Cadherin Expression Correlates With Ki-67 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo*. 2022; 36(3): 1150–4. doi: 10.21873/in vivo.12814.
  29. Stenner M., Yosef B., Huebbers C.U., Preuss S.F., Dienes H.P., Speel E.J., Odenthal M., Klussmann J.P. Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin and decreased expression of epithelial cadherin in human papillomavirus-positive tonsillar cancer: an early event in human papillomavirus-related tumour progression? *Histopathology*. 2011; 58(7): 1117–26. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03805.x.
  30. Ozawa M., Baribault H., Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J*. 1989; 8(6): 1711–7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb03563.x.
  31. Huber A.H., Nelson W.J., Weis W.I. Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of beta-catenin. *Cell*. 1997; 90(5): 871–82. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80352-9.
  32. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018; 62: 50–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
  33. Paluszczak J. The Significance of the Dysregulation of Canonical Wnt Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cells*. 2020; 9(3): 723. doi: 10.3390/cells9030723.
  34. He T.C., Sparks A.B., Rago C., Hermeking H., Zawel L., da Costa L.T., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998; 281(5382): 1509–12. doi: 10.1126/science.281.5382.1509.
  35. Kartha V.K., Alamoud K.A., Sadykov K., Nguyen B.C., Laroche F., Feng H., Lee J., Pai S.I., Varelas X., Egloff A.M., Snyder-Cappione J.E., Belkina A.C., Bais M.V., Monti S., Kukuruzinska M.A. Functional and genomic analyses reveal therapeutic potential of targeting  $\beta$ -catenin/CBP activity in head and neck cancer. *Genome Med*. 2018; 10(1): 54. doi: 10.1186/s13073-018-0569-7.
  36. Moon J.H., Lee S.H., Lim Y.C. Wnt/ $\beta$ -catenin/Slug pathway contributes to tumor invasion and lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis*. 2021; 38(2): 163–74. doi: 10.1007/s10585-021-10081-3.
  37. Matly A., Quinn J.A., McMillan D.C., Park J.H., Edwards J. The relationship between  $\beta$ -catenin and patient survival in colorectal cancer systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 163. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103337.
  38. Flach S., Kumbrink J., Walz C., Hess J., Drexler G., Belka C., Canis M., Jung A., Baumeister P. Analysis of genetic variants of frequently mutated genes in human papillomavirus-negative primary head and neck squamous cell carcinoma, resection margins, local recurrences and corresponding circulating cell-free DNA. *J Oral Pathol Med*. 2022; 51(8): 738–46. doi: 10.1111/jop.13338.
  39. Rapado-González Ó., Brea-Iglesias J., Rodríguez-Casanova A., Bao-Caamano A., López-Cedrún J.L., Triana-Martínez G., Díaz-Peña R., Santos M.A., López-López R., Muinelo-Romay L., Martínez-Fernández M., Díaz-Lagares A., Suárez-Cunqueiro M.M. Somatic mutations in tumor and plasma of locoregional recurrent and/or metastatic head and neck cancer using a next-generation sequencing panel: A preliminary study. *Cancer Med*. 2023; 12(6): 6615–22. doi: 10.1002/cam4.5436.
  40. Devaraja K., Aggarwal S., Verma S.S., Gupta S.C. Clinicopathological peculiarities of human papilloma virus driven head and neck squamous cell carcinoma: A comprehensive update. *Life Sci*. 2020; 245. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117383.
  41. Hu Z., Müller S., Qian G., Xu J., Kim S., Chen Z., Jiang N., Wang D., Zhang H., Saba N.F., Shin D.M., Chen Z.G. Human papillomavirus 16 oncoprotein regulates the translocation of  $\beta$ -catenin via the activation of epidermal growth factor receptor. *Cancer*. 2015; 121(2): 214–25. doi: 10.1002/cncr.29039.
  42. Ledinek Ž., Sobočan M., Knez J. The Role of CTNNB1 in Endometrial Cancer. *Dis Markers*. 2022. doi: 10.1155/2022/1442441.

43. Xu C., Xu Z., Zhang Y., Evert M., Calvisi D.F., Chen X.  $\beta$ -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma. J Clin Invest. 2022; 132(4). doi: 10.1172/JCI154515.

44. Wang X., Li R., Wu L., Chen Y., Liu S., Zhao H., Wang Y., Wang L., Shao Z. Histone methyltransferase KMT2D cooperates with MEF2A to promote the stem-like properties of oral squamous

cell carcinoma. Cell Biosci. 2022; 12(1): 49. doi: 10.1186/s13578-022-00785-8.

45. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. Cell. 2011; 147(5): 992–1009. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.016.

Поступила/Received 29.06.2023  
Одобрена после рецензирования/Revised 11.12.2023  
Принята к публикации/Accepted 18.12.2023

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петрова Арина Алексеевна**, аспирант, старший лаборант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: AAPetrova.sechenov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4258-6196.

**Самойлова Светлана Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8823-4106. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

**Магомедкеримова Луиза Вагифовна**, аспирант, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8725-5246.

**Партс Сергей Адольфович**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1350-6713. ORCID: 0009-0003-9954-4584.

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

# ВКЛАД АВТОРОВ

**Петрова Арина Алексеевна**: разработка концепции статьи, написание черновика статьи, поиск и обработка литературы, подготовка статьи к печати.

**Самойлова Светлана Ивановна**: разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

**Магомедкеримова Луиза Вагифовна**: написание черновика статьи, поиск и обработка литературы.

**Партс Сергей Адольфович**: редактирование рукописи, поиск и обработка литературы.

**Решетов Игорь Владимирович**: анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

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

*Автор Решетов И.В. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

# ABOUT THE AUTHORS

**Arina A. Petrova**, MD, Postgraduate, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: AAPetrova.sechenov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4258-6196.

**Svetlana I. Samoylova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4598-8625.

**Luiza V. Magomedkerimova**, MD, Postgraduate, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8725-5246.

**Sergey A. Parts**, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Moscow Clinical Oncology Hospital No. 1 (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0003-9954-4584.

**Igor V. Reshetov**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). SPIN code: 3845-6604. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Arina A. Petrova:** study conception, drafting of the manuscript, data collection and analysis.

**Svetlana I. Samoylova:** study conception, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

**Luiza V. Magomedkerimova:** drafting of the manuscript, data collection and interpretation.

**Sergey A. Parts:** data collection and analysis, manuscript editing.

**Igor V. Reshetov:** project supervision, critical revision of the manuscript for 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***

*Prof. Reshetov I.V. is the 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: Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Травин М.А., Пономарев А.Б., Афонина М.А., Савицкая И.А., Яхья Ф., Кривошапкин А.Л. Влияние молекулярно-генетического профиля менингиом на течение заболевания и рецидивирование при использовании комбинированного метода лечения. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 138–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-138-152

For citation: Sergeev G.S., Gaytan A.S., Travin M.A., Ponomarev A.B., Afonina M.A., Savitskaya I.A., Yakhya F., Krivoshapkin A.L. Impact of molecular genetic profile of meningiomas on the clinical course and recurrence using combined modality treatment. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 138–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-138-152

## ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МЕНИНГИОМ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Г.С. Сергеев<sup>1</sup>, А.С. Гайтан<sup>1,2</sup>, М.А. Травин<sup>1</sup>, А.Б. Пономарев<sup>3</sup>,  
М.А. Афонина<sup>3</sup>, И.А. Савицкая<sup>1</sup>, Ф. Яхья<sup>2</sup>, А.Л. Кривошапкин<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Клиника нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр

Россия, 129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России

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

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Минздрава России

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

### Аннотация

**Введение.** Менингиома, одна из самых распространенных опухолей центральной нервной системы, составляет 39,7 % всех выявляемых первичных опухолей головного мозга. Источником возникновения этих новообразований являются менинготелиальные клетки паутинной оболочки. Менингиомы отличаются широким спектром гистологических вариантов, что выражается в наличии 15 гистоподтипов. Гистологическая классификация менингиом позволяет предположить дальнейшее развитие заболевания, спрогнозировать риски рецидива опухоли, определить тактику ведения пациента. Однако клинические исходы в гистологических подгруппах пациентов часто противоречат гистологической градации злокачественности. Таким образом, необходим более надежный метод как для определения гистологического подтипа опухоли, так и для прогнозирования клинического течения заболевания с потенциалом для таргетного лечения. **Цель исследования** – обобщить литературные данные о влиянии результата геномного и протеомного анализа опухоли на канцерогенез с определением взаимосвязи данных мутационных изменений с неинвазивной диагностикой, лечением и течением заболевания. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системе PubMed, Elibrary, включались публикации преимущественно с 2010 по 2023 г. с идентификацией статей по ключевому слову «генетический анализ менингиом» и синонимами. Найдено 550 источников, из которых 55 использовано для написания литературного обзора. Ряд статей, опубликованных ранее 2010 г., использованы для исторической справки о методах лечения и диагностики. Данные статьи не включали информацию о генетическом аспекте публикации. **Заключение.** Продолжение изучения молекулярно-генетического профиля менингиом, в том числе, возможно, измененного под воздействием комплексного лечения, позволит усовершенствовать классификацию и определить корреляционную зависимость между морфологическим, молекулярно-генетическим профилем опухоли, структурой менингиомы на основе анализа данных МРТ и клиническим течением заболевания.

**Ключевые слова:** менингиома, геномный и протеомный анализ, мезенхимальные опухоли ЦНС, комплексное лечение менингиом, терапевтические мишени.

# IMPACT OF MOLECULAR GENETIC PROFILE OF MENINGIOMAS ON THE CLINICAL COURSE AND RECURRENCE USING COMBINED MODALITY TREATMENT

G.S. Sergeev<sup>1</sup>, A.S. Gaytan<sup>1,2</sup>, M.A. Travin<sup>1</sup>, A.B. Ponomarev<sup>3</sup>, M.A. Afonina<sup>3</sup>, I.A. Savitskaya<sup>1</sup>, F. Yakhya<sup>2</sup>, A.L. Krivoschapkin<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Neurosurgery Clinic, European Medical Center  
35, Shchepkina St., Moscow, 129090, Russia

<sup>2</sup>RUDN University  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia  
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup>E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia  
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

## Abstract

**Introduction.** Meningioma is one of the most common central nervous system tumors, accounting for 39.7 % of all primary brain tumors. The tumor originates from arachnoid meningotheial cells and is characterized by a wide range of histological types classified into 15 subtypes. The histological classification of meningiomas allows us to predict meningioma behavior and the risk of disease recurrence, as well as to define treatment strategies. However, clinical outcomes in histological subgroups of patients are often inconsistent with the histological grade of malignancy. Thus, a more reliable method is needed both to determine the histological subtype of the tumor and to predict the clinical course of the disease with the potential for targeted treatment. **The purpose of the study** was to summarize the available data on the effect of results of the genomic and proteomic tumor analysis on carcinogenesis with the relationship between the mutational changes and non-invasive diagnosis, treatment and the course of the disease. **Material and Methods.** Literature search was carried out in the PubMed, Elibrary system, publications were included mainly from 2010 to 2023. with the identification of articles by the keyword "genetic analysis of meningiomas" and synonyms. 550 articles were found, of which 55 were used to write a literature review. **Conclusion.** The study of the molecular genetic profile of meningiomas will improve the classification and establish a correlation with MRI data, the course of the disease and prognosis.

**Key words:** meningioma, genomic and proteomic analysis, mesenchymal tumors of the CNS, targeted treatment.

## Введение

Одной из самых распространенных опухолей центральной нервной системы является менингиома, которая составляет 39,7 % всех выявляемых первичных опухолей головного мозга. В США ежегодно диагностируется 18 000 случаев, а показатель распространенности равен 97,5/100 000 человек [1]. Опухоль образуется из менинготелиальных клеток паутинной оболочки, она отличается широким спектром гистологических вариантов, что выражается в наличии 15 гистоподтипов (табл. 1). Большинство менингиом считаются доброкачественными. Отмечается рост числа менингиом, которые демонстрируют агрессивное поведение, характеризующееся инвазивным ростом, высокой частотой рецидивирования, выделением большого количества ангиогенных факторов, вызывающих паратуморозный отек головного мозга [2]. Для определения степени злокачественности (GRADE), согласно критериям ВОЗ, необходима оценка количества митотических фигур, индекса пролиферативной активности и ряда морфологических особенностей. По результатам морфологического

исследования выставляется градация злокачественности (GRADE): GRADE I (доброкачественные, митозы <4/10 полей зрения); GRADE II (атипичные, митозы 4–19/10 полей зрения, наличие, по меньшей мере, 3 признаков атипии из 5 (большое количество клеток, высокая степень ядерно-цитоплазматического соотношения, выраженность ядрышек, солидный тип роста, очаги спонтанного некроза (не индуцированные эмболизацией или лучевой терапией), инвазия вещества головного мозга); GRADE III, митозы >20/10, признаки анаплазии (табл. 1). Иммуногистохимическое исследование позволяет дифференцировать морфологически схожие опухоли, что наиболее важно для определения анапластических подвариантов менингиом. Как правило, при иммуногистохимическом исследовании менингиом позитивными являются маркеры: Виментин, эпителиальный мембранный антиген. Интерес представляет Ki67 – маркер пролиферации клеток. Для менингиом показатель Ki67 более 5 % свидетельствует о выраженной пролиферативной активности и высоком риске рецидивирования [3]. Фигуры митозов при гистологическом ис-

Таблица 1/Table 1

Гистологические варианты менигиом и их характеристики  
Histological types of meningiomas and their characteristics

Экспрессия эпителиального мембранного антигена регрессирует от степени злокачественности/ Epithelial membrane antigen expression regresses depending on the grade of malignancy	Менингиотелиоматозная (синцитиальная) / Meningotheliomatous (syncytial)	Кластеры плотно упакованных групп клеток без визуально отличимых мембран/ Clusters of tightly packed groups of cells without visually distinguishable membranes
	Фибробластическая/ Fibroplastic	Вытянутые клетки с большим количеством коллагеновых волокон в интерстиции/ Elongated cells with a large number of collagen fibers in the interstitial
	Смешанного строения/ Mixed structure	Имеет признаки менингиотелиоматозной и фибробластической менингиом/ Signs of meningiotheliomatous and fibroblastic meningiomas
	Псаммоматозная/ Psammomatous	С псаммомными тельцами, образующимися в результате кальцификации синцитиальных клеток менингиотелиомы/ With psammomous bodies resulted from calcification of syncytial cells of the meningiothelium
	Секреторная/ Secretory	Содержит PAS+ цитоплазматические включения и внутриклеточные каналы по данным ЭМ/ Contains PAS+ cytoplasmic inclusions and intracellular tubules according to EM data
Экспрессия кератина. Присутствие карциноэмбрионального АГ/ Keratin expression. The presence of carcinoembryonic hypertension	Микрокистозная/ Microcystic	Имеет рыхлое губчатое строение/ It has a loose spongy structure
	Ангиоматозная/Angiomatous	
	С лимфоплазматической инфильтрацией/With lymphoplasmic infiltration	
GRADE1 (доброкачественные, 80 %, частота рецидивов 5 %)/ GRADE1 (benign, 80%, recurrence rate 5 %)	Метапластическая/Metaplastic	

Для всех типов менигиом характерна ксантоматозная дегенерация, как правило остеогенная метаплазия. Умеренный ядерный полиморфизм. Прогностический фактор – индекс пролиферативности. Общая заболеваемость больше выражена у женщин в соотношении 2:1, хотя GRADE 2–3 чаще встречается у мужчин [11] /  
All types of meningiomas are characterized by xanthomatous degeneration, usually osteogenic metaplasia. Moderate nuclear polymorphism. The prognostic factor is the index of proliferation. The overall incidence is more pronounced in women in a ratio of 2:1, although GRADE 2–3 is more common in men

Окончание таблицы 1/End of Table 1

GRADE 2 (атипичные, 15–20 %, частота рецидивов 40 %, 5-летняя выживаемость 76 %) / GRADE 2 (atypical, 15–20 %, recurrence rate 40 %, 5-year survival rate 76 %)	Более атипичская менингиома имеет агрессивное течение, повышенный риск рецидивирования/ More atypical meningioma has an aggressive course, an increased risk of recurrence	Атипичная/Atypical	
		Высокий индекс митотической активности (4 или более митозов в 10 полях зрения б.у./наличие по меньшей мере 3 признаков атипии (плотно упакованные клетки, увеличение соотношения ЯЦИ в пользу первых, крупные ядрышки, неупорядоченный рост или очаги некроза))/ High mitotic activity index (4 or more mitoses in 10 fields of vision used/ the presence of at least 3 signs of atypia (densely packed cells, an increase in the ratio of YCI in favor of the former, large nucleoli, disordered growth or foci of necrosis))	Листоподобное скопление клеток полигональной формы, характеризуются атипией ядер, часто смещенных на периферию вакуолями цитоплазмы, богатыми гликогеном. Расширение периваскулярных пространств, отсутствие менинготелиоматозных тел, иногда образуются синцитиоподобные структуры из 6–8 ядер/ A leaf-like cluster of polygonal cells characterized by atypia of nuclei, often displaced to the periphery by cytoplasmic vacuoles rich in glycogen. The expansion of perivascular spaces, the absence of meningotheliomatous bodies, sometimes syncytial-like structures of 6–8 nuclei are formed
GRADE 3 (анапластические, 1–3 %, частота рецидивов 80 %, 5-летняя выживаемость 0 %) / GRADE 3 (anaplastic, 1–3 %, recurrence rate 80 %, 5-year survival rate 0 %)	Агрессивная злокачественная опухоль, напоминающая высокозлокачественную саркому, но сохраняющая признаки менинготелиального происхождения/ An aggressive malignant tumor resembling a high-grade sarcoma, but retaining signs of meningothelial origin	Хордоидная/ Chordoid	Обилие оксифильного внеклеточного матрикса, оплетающего опухолевые клетки в виде тонких тяжей. Опухолевые клетки напоминают клетки шиповатого слоя эпителия/ The abundance of an oxophilic extracellular matrix entwining tumor cells in the form of thin strands. Tumor cells resemble cells of the spiny epithelial layer
		Папиллярная/ Papillary	Анапластическая/ Anaplastic Более 20 митозов в 10 полях зрения/ More than 20 mitoses in 10 visual fields Полиморфные клетки вокруг фиброваскулярных центров/ Polymorphic cells around fibrovascular centers
		Рабдоидная/ Rhabdoid	Пласты опухолевых клеток с эозинофильной гиалиновой цитоплазмой с мелкими включениями/ Layers of tumor cells with eosinophilic hyaline cytoplasm with small inclusions

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.



следовании часто имитируют ядерные изменения, происходящие при апоптозе в опухолевых клетках, поэтому для дифференциации используется антитело к митозспецифическому фосфогистону – H3 [4]. Однако в ряде случаев морфологическое исследование с последующей иммуногистохимической верификацией не позволяет определить гистогенез опухоли [5, 6].

Гистологическая классификация менингиом позволяет предположить развитие заболевания и прогнозировать риски рецидива. Однако клинические исходы часто противоречат гистологической степени злокачественности. Таким образом, необходим более надежный метод как для определения гистологического варианта опухоли, так и для прогнозирования клинического течения заболевания с потенциалом для таргетного лечения.

**Цель исследования** – обобщить литературные данные о влиянии геномного и протеомного анализа опухоли на канцерогенез с определением взаимосвязи данных мутационных изменений с неинвазивной диагностикой, лечением и течением заболевания.

### Материал и методы

Поиск литературы производился в базах данных PubMed, Elibrary, включались публикации преимущественно с 2010 по 2023 г. с идентификацией статей по ключевому слову «генетический анализ менингиом» и синонимами. Найдено 550 источников, из которых 55 использовано для написания литературного обзора. Ряд статей, опубликованных ранее 2010 г., использованы для исторической справки о методах лечения и диагностики. Данные статьи не включали информацию о генетическом аспекте публикации.

В настоящее время происходит активная расшифровка генома менингиом. Следует отметить: менингиомы – первые солидные новообразования, для которых показаны характерные цитогенетические изменения (табл. 2). Злокачественное прогрессирование, которое, как считается, следует теории клональной эволюции, связано со ступенчатым кумулятивным приобретением хромосомных инсерций и делеций, что приводит к более агрессивным субклонам с большим преимуществом в росте (рис. 1). Как видно из схемы, классическое цитогенетическое исследование менингиом выявило прогрессирующее развитие хромосомных aberrаций, достигающее пика при менингиомах высокой градации. Более высокая градация менингиомы связана с более высокой частотой изменений числа копий и кариотипических аномалий.

Наиболее частая причина генных мутаций менингиом связана с aberrациями гена *NF2* (50 % случаев), локализация: 22q12.2. Развитие менингиом у мышей с *NF2*-нокаутом подтверждает его роль в качестве раннего онкогенного фактора онкогенеза менингиомы [7]. Мутация вызывает нейрофибро-

матоз второго типа – доминантно-наследуемое заболевание, характеризующееся развитием доброкачественных опухолей нервной системы, которыми обычно являются двусторонние вестибулярные шванномы, множественные менингиомы и другие опухоли. Существует множество нарушений, ассоциированных с *NF2* (табл. 2).

Но не все типичные менингиомы ассоциированы с мутациями хромосомы 22, также были обнаружены онкогенные мутации в *AKT1*, *KLF4*, *PIK3CA*, *SMO* и *TRAF7*. Что примечательно, мутации *AKT1*, *KLF4* и *PIK3CA* часто возникали одновременно с мутациями в *TRAF7*, в то время как *AKT1*, *SMO* и *PIK3CA* были взаимоисключающими.

На данный момент мутации *NF2* очень редко описываются при ангиоматозной менингиоме. Это позволяет предположить, что происхождение ангиоматозных менингиом в значительной степени не зависит от *NF2*. Более того, мутации онкогенных драйверов, описанные для менингиом I степени (табл. 2), не были обнаружены ни при каких ангиоматозных менингиомах [8].

Недавнее применение подходов к полногеномному секвенированию затронуло множество новых генов, повторяющиеся соматические мутации которых лежат в основе патогенеза значительного числа менингиом. Интересно, что были найдены специфичные для определенных гистологических вариантов хромосомные aberrации [9]. Имеются

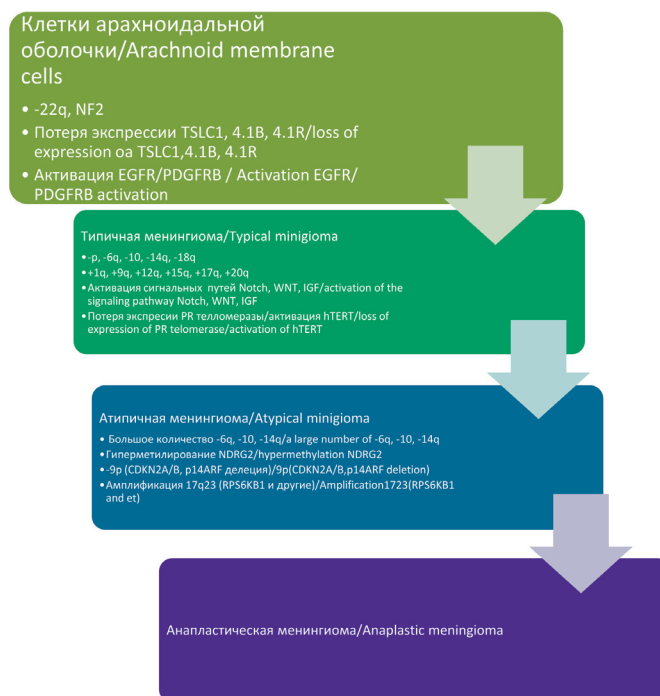


Рис. 1. Кумулятивные приобретения хромосомных инсерций и делеций в канцерогенезе менингиом. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Cumulative acquisition of chromosomal insertions and deletions in meningioma's tumorigenesis. Note: created by the authors

сведения, что менингиомы определенных внутричерепных локализаций имеют особенность их мутационного профиля: *NF2*-ассоциированные чаще располагаются в боковых и задних отделах основания черепа, *TRAF7* – в передних отделах основания черепа, *AKT1*, *KLF4*, *PIK3CA* – в медиальных зонах основания черепа, *SMO* – в обонятельной борозде [10] (рис. 1).

Выявлено множество aberrантных сигнальных путей, связанных с онкогенезом менингиомы, включая те, которые вызывают пролиферацию,

ангиогенез и образование петель.[11] Понимание этих нарушенных путей поможет расшифровать взаимосвязь между различными генетическими изменениями и их последующими эффектами на патогенез менингиомы.

Таким образом, исследования начали раскрывать молекулярный ландшафт менингиом. В дополнение к установленной ассоциации менингиом с патогенными aberrациями в онкосупрессор опухоли *NF2*, генных мутаций *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO*, *PIK3CA* и *POLR2A* для менингиом высокой града-

Таблица 2/Table 2

### Наиболее частые хромосомные aberrации, специфичные для определенных гистоподтипов менингиом

#### Most common chromosomal aberrations specific to certain hist subtypes of meningiomas

GRADE (BO3, 2021/ WHO 2021)	Подтип/ Subtype	Хромосомные абerrации/ Chromosomal aberrations	Генетиче- ские из- менения/ Genetic changes	Комментарии/ Comments
GRADE I	Менингио- телиоматоз- ная (синци- тиальная)/ Meningothe- liomatous (syncytial)	Мутации в хромосоме 22/ Mutations in chromosome 22	<i>AKT1</i>	Продуцирует замену глутаминовой кислоты на лизин в кодоне 17 (E17K). Мутация AKT1 E17K активирует передачу сигналов PI3K/AKT/ It produces the replacement of glutamic acid with lysine in codon 17 (E17K). The mutation of AKT1 E17K activates the transmission of PI3K/AKT signals
			<i>SMO</i>	Мутации L412F и W535L, которые приводят к активации передачи сигналов Hedgehog. Мутация в этом сигнальном пути приводит к голопроэнцефалии/ Mutations of L412F and W535L, which lead to activation of Hedgehog signaling. A mutation in this signaling pathway leads to holoprosencephaly
			PIK3CA	Кодирует субъединицу p110a фосфатидил-3-киназы. Играет ключевую роль в пути PI3K-AKT-mTOR. Мутации обычно возникают в экзоне 9 и 20/ Encodes the p110a phosphatidyl-3 kinase subunit. It plays a key role in the PI3K-AKT-mTOR pathway. Mutations usually occur in exon 9 and 20
			POLR2A	
	Фибробла- стическая/ Fibroplastic			Мутации сдвига рамки считывания/Mutations of the reading frame shift
	Переходные/ Transitional		<i>NF2</i>	Мутация stop-gain/Stop-gain mutation Мутация, вызывающая ошибку сплайсинга гена <i>NF2</i> / Mutation causing the <i>NF2</i> gene splicing error
				NF2/chr22loss
	Секретор- ная/ Secretory		<i>TRAF7</i>	Через повторы WD40 взаимодействует с несколькими молекулами, такими как MEKK3. Влияет на несколько сигнальных путей, включая NF-κB, и нацелен на убиквитинирование белков, включая c-FLIP, антиапоптотическую молекулу/ Through repeats, WD40 interacts with several molecules such as MEKK3. It affects several signaling pathways, including NF-κB, and targets protein ubiquitination, including c-FLIP, an anti-apoptotic molecule
	<i>KLF4</i>	Все мутации <i>KLF4</i> были идентичны, затронули кодон 409 и привели к замене лизина на глутамин (K409Q) / All <i>KLF4</i> mutations were identical, affected codon 409 and led to the replacement of lysine with glutamine (K409Q)		

GRADE 2	Ангиоматозная/ Angiomatous	Мутации в хромосоме 5/ Mutations in chromosome 5	<i>PDGFRB</i> , <i>AGGF1</i> , <i>FGFR4</i> , <i>FGF10</i>	Гены, играющие роль в развитии и пролиферации сосудов/ Genes that play a role in vascular development and proliferation
	Атипичная, хордоидная, светлоклеточная/ Atypical, chordoid, clear cell	Чаше всего демонстрируют потери на 1p, 6q, 9p, 10q, 14q Светлоклеточная часто демонстрирует потерю 17q (сегментарную), 6q, 22q/ Losses are most often shown at 1p, 6q, 9p, 10q, 14q. The light cell often shows a loss of 17q (segmental), 6q, 22q	<i>SMARCE1</i>	Делеция 1 п.н., вызывающая сдвиг рамки считывания в экзоне 9/ Deletion of 1 bp, causing a shift in the reading frame in exon 9
GRADE 3	Анапластическая, рабдоидная, папиллярная/ Anaplastic, rhabdoid, papillary	Часто имеют потерю хромосомы 9p и усиление 17q23/ They often have a loss of chromosome 9p and a gain of 17q23.	<i>TERT</i>	Мутации обратной транскриптазы теломеразы в промоторной области/ Telomerase reverse transcriptase mutations in the promotor region.
			<i>BAP1</i>	Характерен для рабдоидного и папиллярного подтипа/ It is characteristic of the rhabdoid and papillary subtype
			<i>SWI/SNF</i>	Комплексы ремоделирования хроматина. Связаны с плохим прогнозом течения заболевания/ Chromatin remodeling complexes. They are associated with a poor prognosis of the course of the disease.
			<i>CDKN2A/B</i>	Ингибитор циклин-зависимой киназы связан с плохим прогнозом и ранним рецидивом опухоли/ Cyclin-dependent kinase inhibitor it is associated with a poor prognosis and early recurrence of the tumor

Примечание: таблица составлена авторами.  
Note: created by the authors.

ции (Grade III) характерна специфическая мутация соматического драйвера в генах комплекса *SWI/SNF*, участвующего в ремоделировании хроматина. В доброкачественных и атипичных менингиомах эта мутация встречается с частотой менее 5 % [12]. Генетические изменения, затрагивающие некоторые другие субъединицы комплекса *SWI/SNF* (в частности, *SMARCB1* и *ARID1A*), встречаются в патогенезе менингиомы и, по-видимому, связаны с более агрессивными подтипами менингиомы. Кроме того, в менингиомах более высокого класса повышается уровень *PRC2*, который действует как антагонист комплекса *SWI/SNF* [13]. Наиболее часто мутировавший компонент данного комплекса – *ARID1A*, хотя встречались и другие варианты: *SMARCB1*, *SMARCA4*, *PBRM1*.

В дополнение к полногеномному секвенированию используют постгеномные омикс-технологии – высокопроизводительное измерение продуктов

генной экспрессии. Они включает транскриптомику и протеомику. Определяемые биомаркеры мы можем использовать для ранней диагностики злокачественного новообразования, для прогнозирования тяжести течения заболевания, вероятности рецидива опухоли (прогностические биомаркеры). С их помощью мы можем изучить канцерогенез, а на основе этого подобрать таргетную терапию.

M. Schmidt et al. (2016) продемонстрировали, что агрессивность менингиом связана с активацией генов *PTTG1*, *AURKA*, *AURKB*, *ECT2*, *PRC1*, *UBE2C*, *COX5A* и *COX10* и подавлением *LEPR*, *MNI*. Статистически достоверно отличается разность экспрессии генов *PTTG1*, *AURKB*, *ECT2*, *PRC1* и *UBE2C* в нерезидивирующих WHO GRADE I менингиомах и более агрессивных рецидивизирующих и/или прогрессирующих до GRADE II или GRADE III менингиомах. Экспрессия *PTTG1* и подавление *LEPR* являются независимыми пре-

Таблица 3/Table 3

**Экспрессия белков, по данным Н. Okamoto et al. [21]. Сравнительный анализ для определения взаимосвязей между протеомом менингиом и степенью их озлокачествления**

**Protein expression according to H. Okamoto et al. [21]. Comparative analysis to determine the relationship between the proteome of meningiomas and the grade of their malignancy**

Сравнение экспрессии белков в доброкачественных менингиомах и в атипичных менингиомах/ Comparison of protein expression in benign meningiomas versus atypical meningiomas	
В доброкачественных менингиомах повышена экспрессия белков: / In benign meningiomas, protein expression is increased:	В атипичных менингиомах повышена экспрессия: / Atypical meningiomas have increased expression:
Кальпанин-1, Активатор белка теплового шока 90-kDa ATPase homologue 1, Серин-треонин-киназный рецепторный – белок, Плацентарный ингибитор рибонуклеазы, Витамин D-связывающий белок, Аполипопротеин А-I/ Calponine-1, Activator of heat shock protein 90-k ATPase homologue 1, Serine-threonine-kinase receptor protein, Placental ribonuclease inhibitor, Vitamin D-binding protein, Apolipoprotein A-I	Пероксиредоксин 6, Галектин-1, Ретиноевая кислота-связывающий белок II, клеточный, Пероксиредоксин 2, Белок вольтаж-зависимого анион-селективного канала 2, Актин, гладкая мышца аорты, Аннексин А1, Субъединица 2 комплекса активатора протеасомы, митохондриальная цепь АТФ-синтазы D/ Peroxiredoxin 6, Galectin-1, Retinoic acid-binding protein II, cellular, Peroxiredoxin 2, Voltage-dependent anion-selective channel 2 protein, Actin, Aortic smooth muscle, Annexin A1, Proteasome activator complex Subunit 2, mitochondrial ATP synthase chain D
Сравнение экспрессии белков в атипичных менингиомах и в анапластических менингиомах/ Comparison of protein expression in atypical meningiomas compared to anaplastic meningiomas	
В атипичных менингиомах повышена экспрессия: / Atypical meningiomas have increased expression:	В анапластических повышена экспрессия: / Expression is increased in anaplastic:
Микротубулы-ассоциированный, семейство RP/EB, член 1, еноил-КоА гидратазы (enoyl-CoA hydratase), митохондриальный, Протеасомная субъединица $\alpha$ типа 1, Кислотная церамидаза, Селен-связывающий белок 1, Тропомозион 1 $\alpha$ -цепи/ Microtubules-associated, RP/EB family, member 1, enoyl-CoA hydratase (enoyl-CoA hydratase), mitochondrial, Proteasome subunit $\alpha$ type 1, Acid ceramidase, Selenium-binding protein 1, Tropomyosin 1 $\alpha$ -chain	$\alpha$ -Энолаза, $\alpha$ -1-антитрипсин, Гамма-цепь фибриногена/ $\alpha$ -Enolase, $\alpha$ -1-antitrypsin, Fibrinogen Gamma chain

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

дикторами прогрессирования и, соответственно, в будущем могут стать биомаркерами агрессивности менингиом [14].

F. Sahm et al. (2017) описали основанную на метилировании ДНК систему классификации менингиом, демонстрирующую более высокую точность для прогнозирования рецидива и течения заболевания и объединяющую биологически более однородные группы менингиом, чем только оценка по критериям ВОЗ (2016). Данная классификация на основе метилирования ДНК делит менингиомы на 6 классов в двух эпигенетических группах (группа А и В). Группа А включает в себя 4 класса (1–3 доброкачественные, 4 – переходный класс), группа В включает 2 класса (переходный, злокачественный). При ретроспективном анализе выборки пациентов с менингиомой GRADE I могли относиться к переходному классу А и В групп, что имело отражение в клинической картине течения заболевания с частым рецидивированием опухоли. Классификация, основанная на метилировании ДНК менингиом, более точно коррелирует с клиническим течением заболевания по сравнению с классификацией ВОЗ (2016) [15].

В настоящее время все больше появляется работ с анализом протеомного профиля менингиом с целью выявления терапевтических мишеней и прогностических биомаркеров [16, 17]. G.Q. Cui et al. [18] использовали протеомный анализ для выявления молекулярных механизмов, лежащих в основе развития менингиом. Обнаружили подавление экспрессии галектина-3, несмотря на то, что, по мнению ряда ученых, он ассоциирован с опухолевой трансформацией [19]. Но этот диссонанс может быть объяснен тем, что высокая экспрессия данного белка наблюдалась именно при инфильтрации и рецидиве менингиом [20]. Также было выявлено подавление экспрессии виментина. Авторы отметили повышение экспрессии ряда белков, которые вполне можно называть предикторами менингиом: 40S рибосомальный протеин S12, Глутатион S-трансферазы Р, регулируемый гипоксией белок 1.

Помимо экспрессии белков, были проведены исследования для доказательства тесной связи посттрансляционных модификаций в регуляции агрессивности, прогрессировании менингиом [17]. Было обнаружено, что белок якорного белка 12



Таблица 4/Table 4

## Транскриптомно-протеомный ландшафт для менингиом разной степени злокачественности

## Transcriptomic-proteomic landscape for meningiomas of different grades of malignancy

AGR2 (anterior gradient protein 2 homolog)	Метастатический онкоген, кодирующий белок ЭПР дисульфид-изомеразу/ A metastatic oncogene encoding the EPR disulfide isomerase protein	Может вносить вклад в агрессивный фенотип менингиомы. Сверхэкспрессия сопровождается пролиферацией, миграцией, инвазией некоторых видов рака/May contribute to the aggressive meningioma phenotype. Overexpression is accompanied by proliferation, migration, and invasion of some types of cancer	Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high degree of malignancy
FABP7 (fatty acid-binding protein, brain)	Белок, связывающий жирные кислоты/ A protein that binds fatty acids	Экспрессия усиливала пролиферацию и миграцию многих типов опухолей. Имеется корреляция между экспрессией белка и увеличением GRADE менингиомы после ИГХ. После истощения FABP7 в нескольких линиях раковых клеток пролиферация и миграция снижаются/Expression enhanced the proliferation and migration of many types of tumors. There is a correlation between protein expression and an increase in meningioma grade after IHC. After FABP7 depletion, proliferation and migration decrease in several cancer cell lines	Потенциальная роль белка в патогенезе менингиомы/The potential role of protein in the pathogenesis of meningioma
FBLN1 (Fibulin-1)	Белок внеклеточного матрикса семейства фибулина/ Extracellular matrix protein of the fibulin family	Регуляция морфологии, роста, адгезии и подвижности клеток. Подавление экспрессии связано с прогрессированием опухоли. Прогностический фактор при многих видах рака/Regulation of cell morphology, growth, adhesion and mobility. Suppression of expression is associated with tumor progression. A prognostic factor in many types of cancer	Онкосупрессор. Экспрессия в менингиоме Grade 3 ниже, чем в Grade 1/ An oncosuppressor. Expression in Grade 3 meningioma is lower than in Grade 1
PACS1 (phosphourin acidic cluster sorting protein 1)	Ядерный эпигенетический регулятор/ Nuclear Epigenetic regulator	Способствует онкогенной репликации и прогрессии/Promotes oncogenic replication and progression	Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high degree of malignancy
LAMP2 (lysosome-associated membrane glycoprotein 2)	Связанный с лизосомами мембранный гликопротеин 2/ Lysosome-related membrane glycoprotein 2	Повышенный метастатический потенциал/ Increased metastatic potential	Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high grade of malignancy
HTRA1 Серинпептидаза 1/ Serine Peptidase 1	Цитоплазматическая сериновая протеаза/ Cytoplasmic serine protease	Супрессивная. Протоонкогенная: передача сигналов пути Notch (ангиогенез), следовательно, усиление прогрессии/Suppressive. Proto-oncogenic: signaling of the Notch pathway (angiogenesis), hence an increase in progression	Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high grade of malignancy
MAOB	Моноаминоксидаза типа В/ Monoamine oxidase type B	Является членом семейства моноаминоксидаз, которые катализируют окислительное дезаминирование нескольких нейромедиаторов моноаминов/ It is a member of the monoamine oxidase family, which catalyze the oxidative deamination of several monoamine neurotransmitters	Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high grade of malignancy
CST3	Цистатин C/Cystatin C		Маркер высокой степени злокачественности/ A marker of a high grade of malignancy
CADM1	Трансмембранный гликопротеин, молекула клеточной адгезии/ Transmembrane glycoprotein, a cell adhesion molecule	Онкосупрессор: модуляция прогрессирования клеточного цикла, индукция апоптоза, активация иммунных ответов, усиление межклеточной адгезии через внеклеточный домен/ Oncosuppressor: modulation of cell cycle progression, induction of apoptosis, activation of immune responses, enhancement of intercellular adhesion through the extracellular domain	Потеря связана с плохим прогнозом, прогрессированием опухоли, инвазией и метастазированием/ Loss is associated with poor prognosis, tumor progression, invasion and metastasis

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

А-киназы (AKAP12) подавляется при всех степенях менингиомы, а отключение AKAP12 в клетках доброкачественной менингиомы способствует нарушению регуляции клеточного цикла, пролиферации, миграции и инвазии. Таким образом, AKAP12 действует как онкосупрессор [21].

В исследовании [22] проводились сравнение данных транскриптом-протеом менингиом I и III GRADE и анализ изменения молекулярного профиля по мере озлокачествления. Все представленные маркеры могут рассматриваться как терапевтические мишени на уровне транскрипта или белка (табл. 4).

В последнюю классификацию ВОЗ опухолей центральной нервной системы WHO 2021 был включен ряд мутаций: *SMARCE1* – светлоклеточный подтип, *BAP1* – рабдоидный и папиллярный подтип, *KLF4/TRAF7* – секреторный подтип, мутация промотора *TERT* и/или гомозиготная делеция *CDKN2A/B* – GRADE III менингиомы [23]. В клинической практике чрезвычайно важно разобраться в характеристиках опухоли до хирургического лечения. Стандартом диагностики менингиом является МРТ. Гистологический подтип менингиомы, консистенция, размеры, расположение опухоли, дифференциальная диагностика менингиом с другими мезенхимальными опухолями являются наиболее важными критериями для радикальной резекции новообразования с минимальным риском послеоперационного неврологического дефицита. Фибропластические, смешанные менингиомы чаще всего имеют более плотную консистенцию по сравнению с менинготелиоматозными и псаммоматозными менингиомами. Атипичные и анапластические подтипы менингиом имеют в большом количестве патологические тонкостенные сосуды, что является предиктором высокого риска периоперационных геморрагических осложнений. Различные импульсные последовательности МРТ позволяют оценивать такие характеристики менингиом, как плотность, архитектура ткани, локализация, наличие сосудов и черепных нервов в структуре опухоли, однако это сложная задача даже для опытного нейрорадиолога.

В нескольких исследованиях показана ценность МРТ в прогнозе течения менингиом [24–27]. Однако стоит отметить, что с помощью данного метода диагностики нельзя дифференцировать менингиому от других мезенхимальных и немезенхимальных опухолей центральной нервной системы. Так, серия МРТ-изображений доброкачественных менингиом существенно не отличается от менингеальных гемангиоперицитом, а первичные внутричерепные фибросаркомы имитируют атипичные и анапластические менингиомы [28–30].

Интенсивность сигнала в последовательностях T1, T2, FLAIR может предоставить информацию о плотности внутричерепных менингиом. Показано, что повышенный сигнал в T2-взвешенных изо-

бражениях характерен для мягкой консистенции менингиом – часто это ангиоматозный подтип. В то же время пониженный сигнал в T2-взвешенных изображениях говорит о более плотной консистенции и характерен для фибробластических и переходных подтипов менингиом.

Различные подтипы менингиом имеют разную архитектуру тканей и диффузию молекулы воды, что может быть выявлено на диффузионно-взвешенных изображениях, а именно на диффузионно-тензорной МРТ с получением показателей фракционной анизотропии, среднего коэффициента диффузии. Изоинтенсивный сигнал на карте среднего коэффициента диффузии и гиперинтенсивный сигнал на карте фракционной анизотропии указывают на плотную консистенцию менингиомы. Гипоинтенсивный сигнал и низкие значения фракционной анизотропии характерны для мягких менингиом, но также могут отмечаться и при кальцифицированных формах. Данные диффузионно-тензорной МРТ показывают, что внутриопухолевое микроскопическое движение воды в атипичных менингиомах менее организовано, чем в классических. Как атипичные, так и фибробластные менингиомы демонстрируют значительно более высокие средние значения фракционной анизотропии по сравнению с другими менингиомами. Однако это не позволяет дифференцировать фибробластные менингиомы от других доброкачественных опухолей.

Магнитно-резонансная эластография (MRE) – одно из современных направлений оценки консистенции опухоли головного мозга, представляющее собой неинвазивный метод, который количественно определяет плотность ткани. М.С. Murphy et al. [31] продемонстрировали, что оценка жесткости опухоли до операции с помощью MRE и хирургическая оценка аналогичны. Недостатком методики является относительно низкое разрешение, что ограничивает ее использование для небольших опухолей.

В описанном нами ранее исследовании [32] использован математический алгоритм предоперационного анализа данных МРТ, позволяющий объективно и точно дифференцировать гистологические типы менингеальных опухолей, подтипы менингиом и степень их анаплазии, автоматически генерируя гистограмму из области опухоли. Гистологический тип и подтип менингиом определялись по положению пика гистограммы. Среди отобранных пациентов были респонденты с внутричерепной фибросаркомой, гемангиоперицитомой, атипичными менингиомами, в том числе доброкачественными менингиомами – менинготелиоматозного, фибробластного, переходного подтипов. Разработанный алгоритм позволяет оценивать структуру опухоли повоксельно, до хирургического лечения отличить различные субтипы менингиом, произвести дифференцировку с другими мезенхимальными опухолями головного мозга с

хорошей чувствительностью и специфичностью метода. В смешанных менингиомах определять очаги с преимущественно фибропластическим и менинготелиоматозным компонентом во всем объеме образования с целью прогнозирования рисков и этапов хирургического лечения.

Пациенты, у которых диагностированы небольшие бессимптомные менингиомы, случайно обнаруженные при нейровизуализации, наблюдаются с оценкой клинико-томографических признаков прогрессирования опухоли. Пациенты с симптомами, обусловленными опухолью, у которых хирургическая доступность опухоли и общее состояние здоровья допускают риски хирургического вмешательства, получают первичное лечение, представляющее собой, как правило, полную резекцию новообразования [33–35]. Показано, что лучевая терапия дополняет хирургическое вмешательство при неполных резекциях [36, 37] у пациентов с рецидивирующими менингиомами [38], а также в случае с атипичными или анапластическими менингиомами [39–41]. Два основных рандомизированных исследования RTOG 0539 [42] и EORTC 22042-26042 [43] демонстрируют, что при адекватной дозе и использовании современных методик лучевой терапии при менингиомах BO3 GRADE II удастся достичь контроля роста опухоли в течение 5 лет на уровне 80–90 %, что существенно лучше, чем в группе пациентов, получавших только операцию (контроль опухоли в течение 5 лет на уровне 70 %). Реже лучевая терапия используется как единственный метод лечения. Адьювантная химиолучевая терапия менингиом BO3 GRADE III имеет плохие результаты, 5-летняя выживаемость около 58 % [44]. Известно, что лучевая терапия может вызывать образование радиационно-индуцированных менингиом. C. Gillespie et al. (2021) изучили 54 случая радиационно-индуцированных менингиом, 27 пациентов (40 менингиом) подверглись хирургическому лечению, степень удаления Симпсон I достигнута в 97,4 %, BO3 GRADE I – 56,4 %, GRADE II – 43,6 %. Прогрессирование наблюдалось в 42,3 %, что выше, чем при спорадических менингиомах, хотя по классификации BO3 это аналогичные опухоли [45]. S. Agnihotri et al. (2017) сообщают, что мутации *NF2* встречаются реже в радиационно-индуцированных менингиомах (6 vs 30–50 %), а другие лекарственные мишени, обнаруженные в спорадических менингиомах (SMO, TRAF7, KLF4, PIK3CA и ATK1), часто отсутствуют. Также отмечается, что комбинированная потеря гетерозиготности на хромосомах 1p и 22q чаще встречается в радиационно-индуцированных менингиомах, чем в спорадических, и является плохим прогностическим фактором [46]. Данные исследования подтверждают, что лучевая терапия способна изменять генетический профиль менингиом. Лучевая терапия остается ключевым компонентом комплексного лечения менингиомы,

и современная литература подтверждает это. Однако существующие на данный момент исследования ограничены коротким сроком наблюдения относительно туморогенеза менингиом, который может развиваться в течение длительного времени (более 5–15 лет), и не учитывают генетический профиль опухоли. Более глубокое понимание биологии менингиом с интеграцией молекулярных характеристик опухоли обещает улучшить прогноз лечения пациентов.

Эффективных вариантов химиотерапии для пациентов с рецидивирующими менингиомами не существует. В отдельных случаях удается достичь стабилизации процесса с использованием бевацизумаба. Исследования по поводу эффективных схем лекарственной терапии (иммунотерапия, таргетные препараты) продолжаются [47].

Менингиомы – обычно гиперваскулярные образования и получают кровоснабжение от артерий, прилегающих к твердой мозговой оболочке и кости, в то время как псевдокапсула и периферическая часть опухоли питаются пияльными или корковыми сосудами, особенно когда размеры опухоли становятся более 2,5 см [34, 48].

Техника интервенционной нейрорадиологии позволяет суперселективно катетеризировать артерии, кровоснабжающие опухоль [49]. Когда катетер расположен избирательно в питающей опухоль артерии, последнюю обычно можно безопасно эмболизировать, не повреждая ткань мозга. В связи с этим в настоящее время эндоваскулярная эмболизация стала стандартной процедурой перед микрохирургическим удалением [50]. Данная процедура позволяет снизить кровопотерю во время хирургического вмешательства и риски периоперационных осложнений. В ряде работ, посвященных этой теме, продемонстрирован некроз опухоли с уменьшением ее объема после суперселективной эмболизации с сопутствующим значительным уменьшением неврологической симптоматики [24, 51, 52]. Это побудило рассматривать суперселективную эмболизацию опухоли как основной метод лечения у соматически ослабленных пациентов, у которых открытая хирургия связана с высокими рисками. Однако естественное течение эмболизированной менингиомы до конца не выяснено.

Эмболизация менингиом вызывает изменения в гистологической структуре опухоли, учитывая тот факт, что наличие некроза является одним из критериев классификации менингиом по GRAID. Учитывая эту проблему, авторы исследования [53, 54] приняли решение произвести переоценку схемы GRADE в отношении эмболизированных менингиом. Они ввели в свою классификацию два типа некроза («спонтанный» и «индуцированный»), а также характер ядрышек (наличие макронуклеол в перинекротической области). Исследователи понижали степень GRADE при индуцированном некрозе, причем ни одна из менингиом, включен-



ных в исследование с понижением по GRADE, впоследствии не рецидивировала. Данные этого исследования и аналогичных учтены в классификации ВОЗ 2021, и индуцированный некроз исключен из критериев.

В ходе многочисленных исследований были выявлены изменения в участке ишемизации за счет увеличения пролиферативной активности в перинекротических областях. Оценка последней осуществлялась с помощью митотического индекса, а также иммуногистохимически с использованием моноклональных антител против экспрессируемых ингибиторов клеточного цикла MIB-1 (накопление MIB-1 может указывать на остановку клеточного цикла с помощью p21, сверхэкспрессию Ki67), анти-p53, анти-p21 (нижестоящей мишени p53). Однако специфичность MIB-1 под вопросом, поскольку в ходе исследования его накопления были найдены и в когорте неэмболизированных менингиом [55].

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцируют транскрипцию ряда генов, которые помогают клетке справляться с условиями гипоксии. R.L. Jensen et al. [56] проанализировали корреляцию экспрессии данных белков в эмболизированных менингиомах и на культурах клеток *in vivo*. Продукция HIF-1 и VEGF значительно увеличена в условиях индуцированной эмболизацией гипоксии для всех опухолей. Причем степень эмболизации

прямо коррелировала с увеличением экспрессии HIF-1. Также высказано предположение, что VEGF, секретируемый опухолевыми клетками, может способствовать пролиферации микрососудов, питающих пиальные артерии, что также увеличивает риск перитуморального отека, что, в свою очередь, увеличивает вероятность рецидива. Таким образом, несмотря на положительные стороны процедуры эмболизации в виде снижения интраоперационной кровопотери и запуска индуцированного некроза, окончательная степень риск/польза технологии не изучена.

Необходимо рассмотреть ткань опухоли с индуцированной ишемией на предмет изменения гистологического, молекулярно-биологического и генетического спектров под влиянием факторов гипоксии. Их патологические изменения позволяют определить риски малигнизации после процедуры паллиативной эмболизации.

### Заключение

Продолжение изучения молекулярно-генетического профиля менингиом, в том числе, возможно, измененного под воздействием комплексного лечения, позволит усовершенствовать классификацию и определить корреляционную зависимость между морфологическим, молекулярно-генетическим профилем опухоли, структурой менингиомы на основе анализа данных МРТ и клиническим течением заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022; 24(s5): 1–95. doi: 10.1093/neuonc/noac202.
- Pearson B.E., Markert J.M., Fisher W.S., Guthrie B.L., Fiveash J.B., Palmer C.A., Riley K. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurg Focus.* 2008; 24(5). doi: 10.3171/FOC/2008/24/5/E3.
- Hsu D.W., Efrid J.T., Hedley-Whyte E.T. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997; 86(1): 113–20. doi: 10.3171/jns.1997.86.1.0113.
- Ribalta T., McCutcheon I.E., Aldape K.D., Bruner J.M., Fuller G.N. The mitosis-specific antibody anti-phosphohistone-H3 (PHH3) facilitates rapid reliable grading of meningiomas according to WHO 2000 criteria. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(11): 1532–6. doi: 10.1097/01.pas.0000141389.06925.d5.
- Artlich A., Schmidt D. Immunohistochemical profile of meningiomas and their histological subtypes. *Hum Pathol.* 1990; 21(8): 843–9. doi: 10.1016/0046-8177(90)90054-9.
- Schnitt S.J., Vogel H. Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10(9): 640–9. doi: 10.1097/00000478-198609000-00006.
- Kalamirides M., Niwa-Kawakita M., Leblois H., Abramowski V., Perricaudet M., Janin A., Thomas G., Gutmann D.H., Giovannini M. NF2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev.* 2002; 16(9): 1060–5. doi: 10.1101/gad.226302.
- Abedalthagafi M.S., Merrill P.H., Bi W.L., Jones R.T., Listewnik M.L., Ramkissoon S.H., Thorner A.R., Dunn I.F., Beroukhi R., Alexander B.M., Brastianos P.K., Francis J.M., Folkert R.D., Ligon K.L., Van Hummelen P., Ligon A.H., Santagata S. Angiomatous meningiomas have a distinct genetic profile with multiple chromosomal polysomies including polysomy of chromosome 5. *Oncotarget.* 2014; 5(21): 10596–606. doi: 10.18632/oncotarget.2517.
- Bi W.L., Abedalthagafi M., Horowitz P., Agarwalla P.K., Mei Y., Aizer A.A., Brewster R., Dunn G.P., Al-Mefty O., Alexander B.M., Santagata S., Beroukhi R., Dunn I.F. Genomic landscape of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2016; 125(3): 525–35. doi: 10.3171/2015.6.JNS15591.
- Abedalthagafi M., Bi W.L., Aizer A.A., Merrill P.H., Brewster R., Agarwalla P.K., Listewnik M.L., Dias-Santagata D., Thorner A.R., van Hummelen P., Brastianos P.K., Reardon D.A., Wen P.Y., Al-Mefty O., Ramkissoon S.H., Folkert R.D., Ligon K.L., Ligon A.H., Alexander B.M., Dunn I.F., Beroukhi R., Santagata S. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(5): 649–55. doi: 10.1093/neuonc/nov316.
- Choy W., Kim W., Nagasawa D., Stramotas S., Yew A., Gopen Q., Parsa A.T., Yang I. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus.* 2011; 30(5). doi: 10.3171/2011.2.FOCUS11116.
- Collord G., Tarpey P., Kurbatova N., Martincorena I., Moran S., Castro M., Nagy T., Bignell G., Maura F., Young M.D., Berna J., Tubio J.M.C., McMurran C.E., Young A.M.H., Sanders M., Noorani I., Price S.J., Watts C., Leipnitz E., Kirsch M., Schackert G., Pearson D., Devadass A., Ram Z., Collins V.P., Allinson K., Jenkinson M.D., Zakaria R., Syed K., Hanemann C.O., Dunn J., McDermott M.W., Kirolos R.W., Vassiliou G.S., Esteller M., Behjati S., Brazma A., Santarius T., McDermott U. An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures. *Sci Rep.* 2018; 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-31659-0.
- Sievers P., Sill M., Blume C., Tauziède-Espariat A., Schimpf D., Stichel D., Reuss D.E., Dogan H., Hartmann C., Mawrin C., Hasselblatt M., Stummer W., Schick U., Hench J., Frank S., Ketter R., Schweizer L., Schittenhelm J., Puget S., Brandner S., Jaunmuktane Z., Küsters B., Abdullaev Z., Pekmezci M., Snuderl M., Rattliff M., Herold-Mende C., Unterberg A., Aldape K., Ellison D.W., Wesseling P., Reifenberger G., Wick W., Perry A., Varlet P., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Sahm F.; German Consortium "Aggressive Meningiomas". Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1. *Acta Neuropathol.* 2021; 141(2): 281–90. doi: 10.1007/s00401-020-02247-2.
- Schmidt M., Mock A., Jungk C., Sahm F., Ull A.T., Warta R., Lamszus K., Gousias K., Ketter R., Roesch S., Rapp C., Schefzyk S., Urbach S., Lahrmann B., Kessler A.F., Löhr M., Senft C., Grabe N., Reuss D., Beckhove P., Westphal M., von Deimling A., Unterberg A., Simon M., Herold-Mende C.



Transcriptomic analysis of aggressive meningiomas identifies PTTG1 and LEPR as prognostic biomarkers independent of WHO grade. *Oncotarget*. 2016; 7(12): 14551–68. doi: 10.18632/oncotarget.7396.

15. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones D.T.W., Hielscher T, Scheffczyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss D.E., Capper D, Sturm D, Wirsching H.G., Berghoff A.S., Baumgarten P, Kratz A, Huang K, Wefers A.K., Hovestadt V, Sill M, Ellis H.P., Kurian K.M., Okuducu A.F., Jung C, Drueschler K, Schick M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Seiz-Rosenhagen M, Ketter R, Simon M, Westphal M, Lamszus K, Becker A, Koch A, Schittenhelm J, Rushing E.J., Collins V.P., Brehmer S, Chavez L, Platten M, Hänggi D, Unterberg A, Paulus W, Wick W, Pfister S.M., Mittelbronn M, Preusser M, Herold-Mende C, Weller M, von Deimling A. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(5): 682–94. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.

16. Dunn J, Ferluga S, Sharma V, Futschik M, Hilton D.A., Adams C.L., Lasonder E., Hanemann C.O. Proteomic analysis discovers the differential expression of novel proteins and phosphoproteins in meningioma including NEK9, HK2 and SET and deregulation of RNA metabolism. *EBioMedicine*. 2019; 40: 77–91. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.048.

17. Parada C.A., Osburn J, Kaur S, Yakkioni Y, Shi M, Pan C., Busald T, Karasozen Y, Gonzalez-Cuyar L.F., Rostomily R., Zhang J, Ferreira M. Kinome and phosphoproteome of high-grade meningiomas reveal AKAP12 as a central regulator of aggressiveness and its possible role in progression. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 2098. doi: 10.1038/s41598-018-19308-y.

18. Cui G.Q., Jiao A.H., Xiu C.M., Wang Y.B., Sun P, Zhang L.M., Li X.G. Proteomic analysis of meningiomas. *Acta Neurol Belg*. 2014; 114(3): 187–94. doi: 10.1007/s13760-013-0253-z.

19. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1760(4): 616–35. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.

20. Wibom C, Mören L, Aarhus M, Knappskog P.M., Lund-Johansen M, Antti H, Bergenheim A.T. Proteomic profiles differ between bone invasive and noninvasive benign meningiomas of fibrous and meningothelial subtype. *J Neurooncol*. 2009; 94(3): 321–31. doi: 10.1007/s11060-009-9865-9.

21. Okamoto H, Li J, Vortmeyer A.O., Jaffe H, Lee Y.S., Gläsker S, Sohn T.S., Zeng W, Ikejiri B, Proescholdt M.A., Mayer C, Weil R.J., Oldfield E.H., Zhuang Z. Comparative proteomic profiles of meningioma subtypes. *Cancer Res*. 2006; 66(20): 10199–204. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0955.

22. Dunn J, Lenis V.P., Hilton D.A., Warta R, Herold-Mende C, Hanemann C.O., Futschik M.E. Integration and Comparison of Transcriptomic and Proteomic Data for Meningioma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(11): 3270. doi: 10.3390/cancers12113270.

23. Louis D.N., Perry A., Wesseling P, Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.

24. Bendszus M, Martin-Schrader I, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. MR imaging- and MR spectroscopy-revealed changes in meningiomas for which embolization was performed without subsequent surgery. *Am J Neuroradiol*. 2000; 21(4): 666–9.

25. Romani R, Tang W.J., Mao Y, Wang D.J., Tang H.L., Zhu F.P., Che X.M., Gong Y, Zheng K, Zhong P, Li S.Q., Bao W.M., Benner C, Wu J.S., Zhou L.F. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for predicting the consistency of intracranial meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(10): 1837–45. doi: 10.1007/s00701-014-2149-y.

26. Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K, Arai H, Otawara Y, Kanbara Y, Ogawa A. Prediction of meningioma consistency using fractional anisotropy value measured by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2007; 107(4): 784–7. doi: 10.3171/JNS-07/10/0784.

27. Sithinamsuwan B, Khampalikit I, Nunta-aree S, Srirabheebhat P, Witthiwee T, Nitising A. Predictors of meningioma consistency: A study in 243 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154: 1383–9. doi: 10.1007/s00701-012-1427-9.

28. Lee J.G., Song S.W., Koh Y.C., Cho J, Choi J.W., Roh H.G., Lim S.D. Primary intracranial fibrosarcoma presenting with hemorrhage. *Brain Tumor Res Treat*. 2013; 1(2): 9–4. doi: 10.14791/btrt.2013.1.2.91.

29. Liu G, Chen Z.Y., Ma L, Lou X, Li S.J., Wang Y.L. Intracranial hemangiopericytoma: MR imaging findings and diagnostic usefulness of minimum ADC values. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 38(5): 1146–51. doi: 10.1002/jmri.24075.

30. Ma C, Xu F, Xiao Y.D., Paudel R, Sun Y, Xiao E.H. Magnetic resonance imaging of intracranial hemangiopericytoma and correlation with pathological findings. *Oncol Lett*. 2014; 8: 2140–4. doi: 10.3892/ol.2014.2503.

31. Murphy M.C., Huston J, Glaser K.J., Manduca A, Meyer F.B., Lanzino G, Morris J.M., Felmlee J.P., Ehman R.L. Preoperative assess-

ment of meningioma stiffness using magnetic resonance elastography. *J Neurosurg*. 2013; 118(3): 643–8. doi: 10.3171/2012.9.JNS12519.

32. Krivoschapkin A.L., Sergeev G.S., Kalneus L.E., Gaytan A.S., Mur-tazin V.I., Kurbatov V.P., Volkov A.M., Kostromskaya D.V., Pyatov S.M., Amelin M.E., Duishobaev A.R. New Software for Preoperative Diagnostics of Meningeal Tumor Histologic Types. *World Neurosurg*. 2016; 90: 123–32. doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.084.

33. Braunstein J.B., Vick N.A. Meningiomas: the decision not to operate. *Neurology*. 1997; 48(5): 1459–62. doi: 10.1212/wnl.48.5.1459.

34. Akeyson E.W., McCutcheon I.E. Management of benign and aggressive intracranial meningiomas. *Oncology (Huntington)* 1996; 10(5): 747–56.

35. Chamberlain M.C. Intracerebral Meningiomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2004; 6(4): 297–305. doi: 10.1007/s11940-004-0029-0.

36. Goldsmith B.J., Wara W.M., Wilson C.B., Larson D.A. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*. 1994; 80(2): 195–201. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0195.

37. Wilson C.B. Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. The Richard C. Schneider Lecture. *J Neurosurg*. 1994; 81(5): 666–75. doi: 10.3171/jns.1994.81.5.0666.

38. Kokubo M, Shibamoto Y, Takahashi J.A., Sasai K, Oya N, Hashimoto N, Hiraoka M. Efficacy of conventional radiotherapy for recurrent meningioma. *J Neurooncol*. 2000; 48(1): 51–5. doi: 10.1023/a:1006430102406.

39. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol*. 1986; 25(3): 233–42. doi: 10.1016/0090-3019(86)90233-8.

40. Hug E.B., Devries A, Thornton A.F., Munzenrider J.E., Pardo F.S., Hedley-Whyte E.T., Bussiere M.R., Ojemann R. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*. 2000; 48(2): 151–60. doi: 10.1023/a:1006434124794.

41. Horbinski C, Nabors L.B., Portnow J, Baehring J, Bhatia A, Bloch O, Brem S, Butowski N, Cannon D.M., Chao S, Chheda M.G., Fabiano A.J., Forsyth P, Giglio P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Junk L, Kaley T, Merrell R, Mrugala M.M., Nagpal S, Nedzi L.A., Nevel K, Nghiemphu P.L., Parney I, Patel T.R., Peters K, Puduvalli V.K., Rockhill J, Rusthoven C, Shonka N, Swinnen L.J., Weiss S, Wen P.Y., Willmarth N.E., Bergman M.A., Darlow S. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(1): 12–20. doi: 10.6004/jncn.2023.0002.

42. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum M.A., Perry A, Ashby L.S., Modi J.M., Alleman A.M., Galvin J, Brachman D, Jenrette J.M., De Groot J, Bovi J.A., Werner-Wasik M, Knisely J.P.S., Mehta M.P. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg*. 2018; 129(1): 35–47. doi: 10.3171/2016.11.JNS161170. Epub 2017 Oct 6. Erratum in: *J Neurosurg*. 2018; 129(6): 1650.

43. Weber D.C., Ares C, Villa S, Peerdeman S.M., Renard L, Baumert B.G., Lucas A, Veninga T, Pica A, Jefferies S, Ricardi U, Miralbell R, Stelmus J.J., Liu Y, Collette L, Collette S. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol*. 2018; 128(2): 260–5. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.018.

44. Chen W.C., Perlow H.K., Choudhury A, Nguyen M.P., Mirchia K, Youngblood M.W., Lucas C.G., Palmer J.D., Magill S.T., Raleigh D.R. Radiotherapy for meningiomas. *J Neurooncol*. 2022; 160(2): 505–15. doi: 10.1007/s11060-022-04171-9.

45. Agnihotri S, Suppiah S, Tonge P.D., Jalali S, Danesh A, Bruce J.P., Mamatjan Y, Klironomos G, Gonen L, Au K, Mansouri S, Karimi S, Sahm F, von Deimling A, Taylor M.D., Laperriere N.J., Pugh T.J., Aldape K.D., Zadeh G. Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 186. doi: 10.1038/s41467-017-00174-7.

46. Gillespie C.S., Islam A.I., Taweel B.A., Millward C.P., Kumar S, Rath N, Mehta S, Haylock B.J., Thorp N, Gilkes C.E., Lawson D.D.A., Mills S.J., Chavredakis E, Farah J.O., Brodbelt A.R., Jenkinson M.D. The growth rate and clinical outcomes of radiation induced meningioma undergoing treatment or active monitoring. *J Neurooncol*. 2021; 153(2): 239–49. doi: 10.1007/s11060-021-03761-3.

47. Horbinski C, Nabors L.B., Portnow J, Baehring J, Bhatia A, Bloch O, Brem S, Butowski N, Cannon D.M., Chao S, Chheda M.G., Fabiano A.J., Forsyth P, Giglio P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Junk L, Kaley T, Merrell R, Mrugala M.M., Nagpal S, Nedzi L.A., Nevel K, Nghiemphu P.L., Parney I, Patel T.R., Peters K, Puduvalli V.K., Rockhill J, Rusthoven C, Shonka N, Swinnen L.J., Weiss S, Wen P.Y., Willmarth N.E., Bergman M.A., Darlow S. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. 2023; 21(1). doi: 10.6004/jncn.2023.0002.

48. Dubel G.J., Ahn S.H., Soares G.M. Contemporary endovascular embolotherapy of meningioma. *Semin Intervent Radiol*. 2013; 30(3): 263–77. doi: 10.1055/s-0033-1353479.

49. Engelhard H.H. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg Neurol.* 2001; 55(2): 89–101. doi: 10.1016/s0090-3019(01)00349-4.

50. Dowd C.F., Halbach V.V., Higashida R.T. Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurg Focus.* 2003; 15(1). doi:10.3171/foc.2003.15.1.10.

51. Bendszus M., Martin-Schrader I., Schlake H.P., Solymosi L. Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. *Neuroradiology.* 2003; 45(7): 451–5. doi: 10.1007/s00234-003-1005-1.

52. Koike T., Sasaki O., Tanaka R., Arai H. Long-term results in a case of meningioma treated by embolization alone – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990; 30(3): 173–7. doi: 10.2176/nmc.30.173.

53. Wakhloo A.K., Juengling F.D., Van Velthoven V., Schumacher M., Hennig J., Schwechheimer K. Extended preoperative polyvinyl alcohol

microembolization of intracranial meningiomas: assessment of two embolization techniques. *Am J Neuroradiol.* 1993; 14(3): 571–82.

54. Barresi V., Branca G., Granata F., Alafaci C., Caffo M., Tuccari G. Embolized meningiomas: risk of overgrading and neo-angiogenesis. *J Neurooncol.* 2013; 113(2): 207–19. doi: 10.1007/s11060-013-1117-3.

55. Perry A., Chicoine M.R., Filiput E., Miller J.P., Cross D.T. Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: a correlative study of 64 patients. *Cancer.* 2001; 92(3): 701–11. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<701::aid-cncl1373>3.0.co;2-7.

56. Jensen R.L., Soleau S., Bhayani M.K., Christiansen D. Expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and correlation with preoperative embolization of meningiomas. *J Neurosurg.* 2002; 97(3): 658–67. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0658.

Поступила/Received 11.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 15.12.2023

Принята к публикации/Accepted 18.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сергеев Глеб Сергеевич**, кандидат медицинских наук, нейрохирург, Клиника нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3558-810X.

**Гайтан Алексей Сергеевич**, кандидат медицинских наук, нейрохирург, Клиника нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр; доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1003-0292.

**Травин Михаил Андреевич**, кандидат медицинских наук, руководитель патоморфологической лаборатории, Клиника нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-6385-5784.

**Пономарев Андрей Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4242-5723.

**Афонина Мария Алексеевна**, ассистент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: afoninama2497@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8473-3161.

**Савицкая Ирина Андреевна**, кандидат медицинских наук, рентгенолог отделения лучевой диагностики, Клиника нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5823-9434.

**Яхья Фатима**, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-9035-8888.

**Кривошапкин Алексей Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий клиникой нейрохирургии, Европейский Медицинский Центр; заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия); главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-0789-8039.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Сергеев Глеб Сергеевич**: написание статьи.

**Гайтан Алексей Сергеевич**: обзор литературы.

**Травин Михаил Андреевич**: научное редактирование.

**Пономарев Андрей Борисович**: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Афонина Мария Алексеевна**: редактирование.

**Савицкая Ирина Андреевна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Яхья Фатима**: оформление статьи.

**Кривошапкин Алексей Леонидович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного 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

**Gleb S. Sergeev**, MD, PhD, Neurosurgeon, Neurosurgery Clinic, European Medical Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3558-810X.

**Alexey S. Gaytan**, MD, PhD, Neurosurgeon, Neurosurgery Clinic, European Medical Center; Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of comprehensive rehabilitation, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1003-0292.

**Mikhail A. Travin**, MD, PhD, Head of the Pathomorphological Laboratory, Neurosurgery Clinic, European Medical Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6385-5784.

**Andrey B. Ponomarev**, MD, PhD, Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4242-5723.

**Maria A. Afonina**, Assistant at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: afoninama2497@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8473-3161.

**Irina A. Savitskaya**, MD, PhD, Radiologist, Radiology Department, Neurosurgery Clinic, European Medical Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5823-9434.

**Yakhya Fatima**, Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of comprehensive rehabilitation, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-9035-8888.

**Alexey L. Krivoshapkin**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurosurgery, Neurosurgery Clinic, European Medical Center; Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of comprehensive rehabilitation, RUDN University (Moscow, Russia); Chief Researcher, E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0789-8039.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Gleb S. Sergeev**: writing of the manuscript.

**Alexey S. Gaytan**: literature review.

**Mikhail A. Travin**: editing of the manuscript.

**Andrey B. Ponomarev**: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

**Maria A. Afonina**: editing of the manuscript.

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

**Yakhya Fatima**: study design.

**Alexey L. Krivoshapkin**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval 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 interest**

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

Для цитирования: Пугаев Д.М., Любченко Л.Н., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Рак желудка у больных молодого возраста. Литературный обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 153–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171

For citation: Pugaev D.M., Lyubchenko L.N., Ryabov A.B., Kaprin A.D. Early-onset gastric cancer (review). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 153–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171

## РАК ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Д.М. Пугаев<sup>1</sup>, Л.Н. Любченко<sup>2,3</sup>, А.Б. Рябов<sup>2,4</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ  
Россия, 108814, г. Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

<sup>3</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
Россия, 105425, г. Москва, 3я Парковая ул., 51, стр. 1

<sup>4</sup>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

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

### Аннотация

**Актуальность.** Проблема заболеваемости раком желудка (РЖ) среди пациентов молодого возраста представляет собой значимую медико-социальную проблему. Частота РЖ у молодых пациентов составляет до 6 % от общего количества выявленных случаев этого новообразования. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах Medline, Elibrary. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований. Обобщен опыт зарубежных и отечественных авторов. **Результаты.** Прикладная значимость введенных молекулярно-генетических классификаций РЖ состоит в формировании оценочных групп прогноза течения заболевания на основании мультифакториального анализа. Указанные классификации свидетельствуют о том, что местнораспространенный и первично-диссеминированный РЖ, диагностированный у больных молодого возраста, чаще всего обусловлен GS подтипом (TCGA) и MSS/EMT подтипом (ACRG) и характеризуется мутациями в генах *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*. Данные изменения сопровождаются превалированием диффузного РЖ по классификации Lauren, язвенно-инфильтративным или диффузно-инфильтративным типом РЖ по классификации Borrmann (тип III и IV) с наличием аденокарциномы высокой степени злокачественности в комбинации с перстневидноклеточным компонентом. **Заключение.** Наличие агрессивных факторов течения заболевания, а также превалирование местнораспространенных и первично-диссеминированных форм РЖ у пациентов молодого возраста диктует необходимость повышенной онкологической настороженности у врачей смежных специальностей, внедрение эндоскопического скрининга, что определяет раннюю выявляемость и обеспечивает благоприятные результаты как хирургического, так и комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** рак желудка у больных молодого возраста, молекулярная классификация, *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*.



## EARLY-ONSET GASTRIC CANCER (REVIEW)

D.M. Pugaev<sup>1</sup>, L.N. Lyubchenko<sup>2,3</sup>, A.B. Ryabov<sup>2,4</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow City Health Department  
8, Sosensky Stan St., Moscow, pos. Kommunarka, 108814, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia  
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

<sup>3</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch  
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia  
51, build. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

<sup>4</sup>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

<sup>5</sup>RUDN University

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

### Abstract

**Objective.** Early-onset gastric cancer (EOGC) constitutes a serious medical and social problem. Early-onset gastric cancer accounts for approximately 6% of all malignant epithelial neoplasms. **Material and Methods.** We reviewed retrospective and prospective randomized trials using Medline and Elibrary databases. **Results.** The applied significance of the molecular genetic classifications consist in the formation of groups for evaluating prognosis of the disease using multifactorial analysis. This classification indicates that EOGC diagnosed at a locally advanced stage and primary dissemination is most often caused by GS (TCGA) and MSS/EMT(ACRG) subtypes and is characterized by mutations in *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP* genes. These changes are accompanied by the prevalence of diffuse histological type of gastric cancer according to the Lauren classification and ulcerated or infiltrative type according to the Borrmann classification (type III and IV) with the presence of high-grade adenocarcinoma with a signet ring cell component. **Conclusion.** Considering the aggressiveness of gastric cancer in young patients, who more frequently present with locally advanced and metastatic disease at the time of diagnosis, there is a need for increased cancer alertness among physicians of other specialties, early endoscopic controls to detect cancer at early stages and benefit from both surgical and multimodal treatment.

**Key words:** early-onset gastric cancer, molecular classification, *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*.

### Введение

Несмотря на снижение частоты рака желудка (РЖ) в развитых странах, данная патология занимает 5-е место среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), а по показателям онкоспецифической летальности РЖ вышел на 3-е место [1]. По данным крупнейшего канцер-регистра Globocan, в 2018 г. в мире выявлено более 1 млн больных РЖ, что составляет 5,7 % от всех зарегистрированных пациентов со ЗНО, онкоспецифическая летальность при РЖ составляет 782 685 случаев, уступая только раку легкого и колоректальной карциноме [2].

По данным литературы, максимальная заболеваемость РЖ приходится на пациентов пожилого и старческого возраста [3]. Среди регионов мира самая высокая заболеваемость и смертность от РЖ наблюдается в странах Северо-Восточной Азии, в том числе Китае, Японии и Южной Корее, на которые суммарно приходится более половины мировых случаев [4]. Несмотря на то, что хирургический метод лечения, особенно у больных с ранней формой РЖ, является основным, его комбинация с химиотерапией значительно улучшила показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) при местнораспространенных процессах

[5–10]. Азиатские онкологи на основании рандомизированных исследований сообщают о 96–98 % общей 5-летней выживаемости пациентов с РЖ I стадии при выполнении радикальных операций [11–13]. Вероятность регионарного лимфогенного метастазирования при раннем РЖ, локализованном в собственной пластинке слизистой оболочки либо в подслизистом слое, составляет 2–3 и 15–20 % соответственно [14–16]. У больных РЖ II и III стадий показатели 5-летней выживаемости достигают 85 и 73 % [8, 17]. Для западной и североамериканской популяций декларируются более скромные показатели общей 5-летней выживаемости, которые при РЖ I стадии составляют 60–80 %, тогда как при РЖ III стадии они варьируют в пределах от 15 до 50 % [18]. Несмотря на развитие лекарственных методов лечения, медиана выживаемости больных с первично-диссеминированным РЖ остается низкой и составляет 13–16 мес [19, 20].

В последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению заболеваемости РЖ среди пациентов молодого возраста, в связи с чем проведены многочисленные исследования по определению эпидемиологических, демографических, клинко-патологических, молекулярно-генетических и прогностических факторов развития заболевания

у данной возрастной группы [21–25]. Как свидетельствуют публикации, средние показатели заболеваемости РЖ у лиц молодого возраста до 40 лет составляют 4,6–6,2 % [26, 27]. По данным китайских исследователей, в 2019 г. в мире РЖ выявлен у 1 269 806 больных, из которых в 49 008 (3,8 %) случаях диагноз установлен в возрасте от 15 до 39 лет [28]. Общемировые показатели онкоспецифической летальности, обусловленные РЖ, составили 957 187 случаев, из которых доля молодых пациентов равняется 2,91 % (27 895 больных) [28]. По данным регистра, за период с 1990 по 2019 г. в мире выявлена разнонаправленная динамика по заболеваемости. Так, в Южной Корее и Японии отмечена регрессия РЖ среди лиц молодого возраста с 1 921 до 792 и 3 258 до 945 больных соответственно. Однако повышение уровня заболеваемости отмечается в Китае и США: с 18 123 до 20 855 и 772 до 815, что составило 15,07 и 5,18 % соответственно [28]. За последние 30 лет американским эпидемиологическим регистром установлен двухкратный прирост заболеваемости злокачественной эпителиальной неоплазией – с 1,7 до 3,5 % у молодых пациентов до 40 лет [29]. Н. Medina-Franco et al. проведен сравнительный анализ среди молодых и пожилых больных в мексиканской популяции, где выявлен максимальный прирост заболеваемости РЖ у молодой когорты населения до 40 лет с 16,2 до 30 % [30]. Несмотря на разнонаправленную популяционную динамику заболеваемости РЖ, безусловно, остаются вопросы, связанные с прогнозом течения заболевания и общей выживаемостью у пациентов молодого возраста. Анализ литературы показывает проблему неоднородности полученных данных в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости среди различных возрастных категорий. L. Cheng et al. продемонстрировали, что показатели общей 5-летней выживаемости среди двух возрастных подгрупп 18–49 и 50–59 лет составили 62,4 и 70,8 % ( $p=0,019$ ), с неудовлетворительными данными в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости – 75,2 и 82,8 % ( $p=0,040$ ), сопряженными с высокими рисками метастатического перитонеального интраабдоминального рецидива, диагностируемыми в 3 раза чаще у более молодых пациентов (15,1 и 5,2 %,  $p<0,01$ ) [31]. Н.С. Puhr et al. сообщают, что при сопоставимых критериях отбора, включающих пол, морфологию опухоли, локализацию и распространенность патологического процесса, медиана ОВ с локализованной и местнораспространенной формами больных РЖ в младшей (до 45 лет) и старшей (от 65 лет и старше) возрастных группах составила 41,8 и 26,7 мес ( $p=0,028$ ), а при наличии синхронных интра- либо экстраабдоминальных метастазов – 15 и 21,5 мес ( $p=0,033$ ) [32]. В одном из китайских исследований при сравнении пациентов с РЖ до 45 и старше 50 лет за период 3-летнего наблюдения в группах радикально оперированных больных не выявлено существенной разницы при

оценке общей выживаемости, составляющей 70,4 и 75,9 % ( $p=0,3881$ ) при сопоставимых показателях регионарного рецидива либо отдаленного метастазирования – 40,7 и 43,5 % ( $p=0,514$ ) [33]. L. Zhou et al. при анализе молодых больных РЖ в возрасте до 30 лет получили неудовлетворительные результаты 1-, 3- и 5-летней выживаемости, составляющие 67,7, 24,2 и 14,1 % [34]. В то же время B. De et al. представляют данные об эквивалентной общей 5-летней выживаемости среди больных РЖ моложе и старше 40 лет, составляющие 21,1 и 22,1 %. В группе молодых больных показатели общей 5-летней выживаемости для РЖ II, III, IV стадий составили 43,9, 25,7 и 7,9 мес, тогда как для пациентов старшей возрастной группы медиана ОВ при аналогичных стадиях составила 61,5, 29,9 и 5,7 мес [35]. В исследовании B. Zhao et al. частота РЖ в возрасте от 18 до 40 лет составила 8,1 % (164 из 2 022 пациентов), а при оценке 5-летней общей выживаемости получены сопоставимые результаты – 47 и 44 % соответственно ( $p=0,247$ ) [36].

Стоит отметить, что вопрос более агрессивного течения РЖ у лиц молодой возрастной группы обсуждался с середины XX в. Так, G. McNeer, в 1941 г. анализировал 5-летнюю выживаемость среди 501 больного раком желудка молодого возраста (до 31 года), составившую 3,8 % [37]. Безусловно, после столь знаковой публикации, определившей молодой возраст как фактор неблагоприятного прогноза, многие авторы трактовали опухолевую агрессию у данной категории больных как уникальную клинко-морфологическую единицу. В настоящее время в онкологическом сообществе ведется активная дискуссия в отношении исключительности злокачественного процесса, и неудовлетворительный прогноз, по мнению ряда авторов, заложен в отсутствии онкологической настороженности и обусловлен несвоевременной диагностикой [38, 39].

В настоящее время установлено, что РЖ у молодых пациентов имеет ряд клинко-морфологических особенностей с превалированием местнораспространенных и первично-диссеминированных процессов и преобладанием при гистологическом исследовании диффузного типа поражения желудка по классификации Lauren в сочетании с аденокарциномой высокой степени злокачественности с наличием или без перстневидноклеточного компонента [22–31]. Рак желудка у молодых пациентов является серьезной медико-социальной проблемой, заключающей в себе оригинальность биологии опухоли и разнообразие течения заболевания, характеризующегося различиями в эффективности лечения, а также высокими показателями рефрактерности при комбинированных подходах при лечении больных данной возрастной категории [22–31]. В связи с этим многие авторы считают, что агрессивность процесса у молодых больных РЖ требует дифференцированного и максимально радикального хирургического лечения даже на ранних стадиях заболевания [22–31].

### Классификация возрастных групп

Анализ данных литературы свидетельствует о разнообразии представлений авторов о возрасте молодых пациентов РЖ, включаемых в исследования. В некоторых публикациях для проведения анализа результатов лечения молодых больных РЖ включали лиц от 18 до 40 лет, а в других исследованиях оценивали результаты лечения у пациентов от 18 до 45 лет, а также от 18 до 39 лет [40–42]. В настоящее время ВОЗ принята Международная классификация возраста, в соответствии с которой в группу молодых следует включать пациентов от 18 до 44 лет [43].

### Факторы риска РЖ

Вследствие относительно низкой заболеваемости РЖ у молодых пациентов проведение рандомизированных ретроспективных и проспективных контролируемых исследований для оценки особенностей механизмов канцерогенеза проанализировать достаточно сложно [42]. По данным литературы, у 90 % больных РЖ возникал спорадически, лишь 10 % пациентов отмечали связь с семейным анамнезом, а у 1–3 % имели место специфические синдромы [44]. Полагают, что для развития спорадических форм рака желудка у молодых пациентов характерны те же факторы, что и для других возрастных групп (избыточное потребление поваренной соли, копченостей, курение, злоупотребление алкоголем и др.) [45, 46]. Данные литературы свидетельствуют о множестве причин, способствующих возникновению РЖ, как правило, на фоне тяжелого атрофического гастрита [47–49]. К предраковым изменениям относят кишечную метаплазию и дисплазию слизистой оболочки желудка, которые возникают у 95 % больных, и только у 5 % пациентов причиной злокачественных новообразований желудка являются клетки мезенхимального, нейроэндокринного и лимфопролиферативного подтипов [50].

### Инфекционные факторы риска развития РЖ

#### *Helicobacter pylori (HP)*

Клинические факторы риска для РЖ определены в отношении курения, повышенного потребления соли и мясных продуктов, рефлюкса желчи [45–46]. Однако основным фактором возникновения РЖ принято считать контаминацию желудка популяцией *H. pylori*, особенно при дистальных локализациях [51]. Согласно современным представлениям, контаминация желудка *HP* является главной причиной развития хронического гастрита с последующей мета- и дисплазией эпителия, приводящего к злокачественной неоплазии [52]. Доказано, что молодые больные РЖ чаще заражены хеликобактерной инфекцией, особенно в возрасте до 30 лет [53–55]. При изучении микрофлоры же-

лудка у 67 молодых больных РЖ *HP* был выявлен у 54 (81 %) пациентов [56]. У этой группы больных отмечено клинически бессимптомное течение заболевания при РЖ I–III стадий с появлением клинических признаков болезни лишь на этапе диссеминации опухоли [56]. Показатели общей выживаемости у группы больных до 20 лет были значительно хуже, чем у пациентов в возрасте до 30 лет [56]. Доказано, что *HP* на фоне хронического гастрита способствовала атрофическим изменениям слизистой желудка, с развитием недифференцированного рака с преимущественным поражением проксимальных отделов и тела органа [56]. В другом исследовании показано, что недифференцированный РЖ у больных молодого возраста связан с инфекцией, способствующей развитию лимфофоликулярной гиперплазии антрального отдела желудка с формированием нодулярного гастрита [55]. М. Tatemichi et al. доказали, что атрофический гастрит, обусловленный *HP*, приводит к развитию РЖ с низкой степенью злокачественности, тогда как хронический гастрит, вызванный *HP*, без признаков атрофии слизистой оболочки желудка вызывает развитие низкодифференцированной аденокарциномы [57]. В Японии отмечено снижение заболеваемости РЖ у больных молодого возраста в связи с внедрением программ по эрадикации хеликобактерной инфекции, что убедительно доказывает роль *HP* в патогенезе заболевания [58]. Однако в США при низкой распространенности *HP* тенденции к снижению заболеваемости РЖ у молодых не выявлено, что косвенно может указывать на наличие других факторов риска развития РЖ у молодых пациентов [59]. Существует мнение, что для развития РЖ путем трансформации от метаплазии до злокачественной эпителиальной неоплазии под воздействием *HP* требуется несколько десятилетий [60], а взаимодействие *HP* с другими неблагоприятными факторами способствует возникновению РЖ у больных молодого возраста вследствие прогрессирования процессов неоплазии.

#### *Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)*

Установлено, что РЖ, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ, EBV), возникает у 10 % больных [61]. В настоящее время до конца не известен вклад ВЭБ в развитие РЖ у больных молодого возраста. Однако ВЭБ-ассоциированный РЖ выявлен у 33 % молодых больных, в то время как ВЭБ-ассоциированный РЖ в старшей возрастной группе диагностирован у 11 % пациентов [62]. Предполагают, что выявление молодых больных РЖ, обусловленным ВЭБ, поможет повысить целесообразность использования таргетной и иммунной терапии [62].

#### Генетические факторы риска развития РЖ

На сегодняшний день 90 % больных раком желудка характеризуются спорадическим типом развития патологического процесса, в то время



как наследственные и семейные формы рака желудка составляют 5–10 % от всех случаев заболевания [63]. Подавляющее число больных РЖ с онкологически отягощенным семейным анамнезом являются пациентами молодого возраста [63–65]. Наследственная синдромальная патология встречается от 1 до 3 % случаев и может быть подтверждена на основании семейного анамнеза, а также гистологического и молекулярно-генетического исследований у молодых больных с диффузным раком желудка (НДРЖ), пациентов с аденокарциномой в сочетании с проксимальным полипозом желудка (АППЖ) или при семейном кишечном подтипе рака желудка (СКРЖ) [63–65]. Для НДРЖ были определены следующие герминогенные линии мутаций генов *CDH1*, *CTNNA1*, *BRCA2*, *STK11* и *SDHB* [66]. Наследственный диффузный рак желудка обладает высокой пенетрантностью с реализацией злокачественного процесса в подавляющем большинстве случаев у молодых пациентов. Средний возраст при постановке диагноза составляет 38 лет [67–68] при увеличении общего риска возникновения заболевания в старших возрастных группах. На современном этапе просчитаны возрастные риски развития РЖ для больных, ассоциированных с мутацией в гене *CDH1* [66]. Пенетрантность к НДРЖ у носителей мутаций в гене *CDH1* вариативна в зависимости от пола и для мужчин составляет от 40 до 63 %, у женщин – до 83 % [68]. Реализация злокачественного процесса у пациентов до 20 лет составляет менее 1 %, в то время как у больных до 30 лет вероятность возникновения заболевания достигает 4 %, а к 50 годам отмечается существенное увеличение показателей развития РЖ для мужчин и женщин, достигающих 20 и 45 % соответственно [69–72]. Кумулятивная вероятность возникновения НДРЖ при наследственной *CDH1*-ассоциированной мутации к 80 годам для мужчин составляет 70 % (95 % ДИ; 59–80 %), для женщин – 56 % (95 % ДИ; 44–69 %) [66], при 80 % совокупном риске развития заболевания для обоих полов [67, 70]. Согласно международному консенсусу The International Gastric Linkage Consortium (IGCLC) по диагностике риска возникновения синдрома НДРЖ (пересмотр 2020 г.), необходимо выполнение генетического тестирования больных с верифицированным РЖ, соответствующих следующим семейно-анамнестическим критериям: 1) два или более случаев РЖ у родственников, выявленных вне зависимости от возраста, хотя бы в одном из которых гистологически подтвержден диффузный рак желудка (ДРЖ); 2) семьи с одним или более случаями ДРЖ, диагностированных вне зависимости от возраста, а также при наличии одного или более случаев долькового рака молочной железы (ДРМЖ) в возрасте до 70 лет, выявленных у разных членов семьи; 3) 2 или более случаев ДРМЖ, установленных в возрасте до 50 лет [73]. К индивидуальным

критериям тестирования относятся: подтвержденный ДРЖ в возрасте до 50 лет; возникновение ДРЖ у лиц этнической предрасположенности (семья Маори) в любом возрасте; ДРЖ вне зависимости от возрастной группы у пациентов с индивидуальным или семейным анамнезом заячьей губы или волчьей пасти (у родственников первой линии родства); ДРЖ в сочетании с ДРМЖ, установленным в возрасте до 70 лет; двусторонний ДРМЖ, диагностируемый до 70 лет; перстневидные клетки желудка *in situ* или педжетоидное распространение у лиц моложе 50 лет [73, 74].

Синдром АППЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и проявляется множественным полипозом фундального отдела желудка с изолированным поражением проксимальных отделов без распространения на пищевод, тонкую и ободочную кишки [75]. За счет анализа последовательностей экзона, фланкирующих областей и делеций в 5 семьях, ассоциированных с АППЖ, выявлена мутация промотора 1В в гене *APC* [75–76]. Макроскопической особенностью является мультифокальное поражение гиперпластическими полипами (более 100) тела и фундального отдела желудка размерами до 10 мм, как правило при интактной малой кривизне, и антрального отдела [75, 76]. Зарегистрирован самый ранний случай трансформации полипа в аденокарциному кишечного типа у больного 33 лет в одной из изученных семейных линий [76].

Семейный кишечный подтип рака желудка (СКРЖ) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и протекает без признаков полипоза желудочно-кишечного тракта [77]. В странах с высокой заболеваемостью СКРЖ регламентируется согласно Амстердамским критериям наследственного неполипозного колоректального рака, включающего: 1) диагностированный у 3 родственников РЖ кишечного типа, при условии первой степени родства одного из них для 2 остальных; 2) верифицированный РЖ кишечного типа как минимум в 2 поколениях; 3) возникновение РЖ у одного из родственников до 50 лет [65]. Для стран с низкой заболеваемостью используются следующие критерии: 1) не менее двух родственников первой или второй степени родства, имеющих в анамнезе РЖ кишечного типа, один из которых диагностирован в возрасте до 50 лет; 2) или у 3 или более родственников с верифицированным РЖ кишечного типа, диагностированного вне зависимости от возрастного диапазона [65]. В отличие от НДРЖ и АППЖ, для больных с СКРЖ пока не выявлено мутационного генетического профиля наследуемой патологии, что косвенно указывает на полигенность данного заболевания [77].

Риск РЖ повышается и при других наследственно-детерминированных раковых синдромах [78–80]. Синдром Lynch с аутосомно-доминантным типом наследования – высокопенетрантный колорек-



тальный рак, возникающий при мутации в генах репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* или *EPCAM* [81]. Частота РЖ кишечного типа при наличии синдрома составляет 1,6 %, а для больных с дефектной герминативной линией в генах *MLH1* и *MSH2* достигает 4,8 и 9 % соответственно [82]. Синдром Li Fraumeni с герминогенными мутациями в гене *TP53* охватывает несколько типов злокачественных неоплазий, как правило, развивающихся до 45 лет [83]. Вероятность реализации злокачественной неоплазии желудка для данной категории больных составляет 1,8–4,9 % [84, 85]. Семейный диффузный полипоз (болезнь Schiøtz–Westhues) обусловлен мутацией гена APC и характеризуется множественными аденомами ободочной и прямой кишки с неизбежной малигнизацией [86, 87]. При отсутствии своевременной эндоскопической санации полипов, локализованных преимущественно в фундальном отделе желудка, озлокачествление наблюдается у 5 % больных [87].

Синдром Peutz–Jeghers сопряжен с мутациями в гене *STK11* и характеризуется скоплением гамартоматозных желудочно-кишечных полипов с пигментацией слизистой оболочки и повышенным риском развития рака, в частности, с локализацией в желудочно-кишечном тракте и молочных железах, развивающихся в более молодом возрасте по сравнению с общепопуляционными показателями [88]. Вероятность развития злокачественной эпителиальной неоплазии желудка в возрасте 40–41 года составляет 2,1–3 % с увеличением риска малигнизации к 65-летнему возрасту до 29 % [89].

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) характеризуется наличием мутаций в генах *SMAD4* или *BMPRI1* и представлен многочисленными полипами ЖКТ с высокой склонностью к малигнизации. Риски возникновения аденокарциномы желудка при СЮП достигают 21 % [90].

### Клинико-морфологические особенности РЖ у молодых

Большинство авторов утверждает о превалировании РЖ у женщин среди пациентов молодого возраста [22–31]. Выявление рецепторов эстрогена у пациентов с РЖ и преобладание женщин при анализе большинства исследований могут косвенно указывать на роль гормонального статуса в патогенезе злокачественной эпителиальной неоплазии [91]. Н. W. Chung et al. выделены признаки раннего начала РЖ у молодых пациенток, которые коррелировали с применением прогестинных оральных контрацептивов, «пожилым» возрастом первых родов, отсутствием лактации и беременности в анамнезе [25]. Эти признаки способствуют изменению гормонального метаболизма и эстрогензависимой пролиферации, являющихся косвенными предикторами для развития РЖ у молодых женщин [25].

Злокачественность опухолевого процесса у больных РЖ определяют патоморфологические

характеристики. Диффузно-инфильтративный тип по классификации Borrmann (linitis plastica и IV тип) и диффузный тип по классификации Lauren (аденокарцинома высокой степени злокачественности в сочетании или без перстневидных клеток) отражают агрессивность течения заболевания [22–27].

Для клинической картины РЖ у молодых пациентов характерно отсутствие диспепсических жалоб при наличии локализованных и даже метастатических опухолевых процессов. Появление жалоб в момент первичной диссеминации связано с осложнениями РЖ, проявляющимися похудением, снижением аппетита, полным отказом от приема пищи, слабостью вследствие анемии и белково-энергетической недостаточности, увеличением живота в объеме за счет специфического асцита в сочетании с метастатическим поражением яичников или без него [22–27].

### Молекулярно-генетические характеристики РЖ

В течение последних лет разработаны молекулярно-генетические классификации РЖ, основанные на мутационных процессах в опухоли, а также геноме пациентов, что дает возможность применения персонализированных методов лекарственного лечения. В 2014 г. исследовательской группой The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) впервые в мире проведен комплексный молекулярно-генетический анализ 295 первичных больных аденогенным раком желудка [92]. В ходе исследования выделены 4 основных молекулярных подтипа РЖ: Эпштейна–Барр-позитивный (EBV), микросателлитно-нестабильный (MSI), хромосомно-нестабильный (CIN) и геномно-стабильный (GS).

1. ВЭБ-ассоциированный РЖ обычно локализован в дне и теле желудка, в среднем составляя 9–10 % от всех выявленных случаев. Установлено, что до 80 % EBV-положительных опухолей сопряжены с мутациями в гене *PIK3CA*, *JAK2*, *CD274* и лиганда 2 запрограммированной клеточной гибели (PDCD1LG2), кодирующего рецепторы тирозинкиназы – PD-L1 и PD-L2. Мутации в *PIK3CA* обнаружены в 3–42 % других подтипов РЖ и в EBV-ассоциированных случаях. Более того, гиперметилирование промотора гена *CDKN2A* обнаружено во всех EBV-детерминированных образцах, который является одним из основных генов-супрессоров опухолей, участвующих в патогенезе РЖ. Амплификации *ERBB2*, делеции в *PTEN*, *SMAD4*, *CDKN2A* и *ARID1A* также обнаружены в EBV-ассоциированных случаях РЖ. Транслокация сигналов JAK/STAT играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, а также апоптозе и активно исследуется при РЖ. Соответственно, ингибиторы PI3K, ингибиторы JAK2 и антагонисты PD-L1/2 могут иметь терапевтическое

значение для лечения EBV-детерминированных больных РЖ.

2. Подтип с микросателлитной нестабильностью (MSI) составляет 21–22 % случаев РЖ. MSI-ассоциированные опухоли обычно характеризуются накоплением мутаций в *PIK3CA*, *ERBB3*, *ERBB2* и *EGFR*. Предполагается, что MSI играет роль в трансформации генов, связанных с контролем клеточного цикла (*TGFBR2*, *EPHB2*, *E2F4*), репарацией повреждений ДНК (*MRE11*, *ATR*) и передачей сигналов апоптоза (*BAX*). В отличие от MSI-ассоциированного колоректального рака, данный подтип рака желудка не имеет мутаций *BRAFV600E*. Основной клинической характеристикой для данного подтипа РЖ является достаточно поздний возраст манифестации заболевания, средний возраст при постановке диагноза составляет 72 года. Стоит отметить в данной подгруппе незначительное преобладание женщин (56 %). В небольших предварительных исследованиях эти опухоли удовлетворительно реагируют на анти-PD-1 терапию.

3. Генотипно-стабильный подтип (GS) встречается в 20 % случаев РЖ. Его характерными особенностями являются ранняя манифестация, преобладание пациентов молодого возраста с превалированием диффузного типа РЖ. В этой подгруппе наблюдалась повышенная экспрессия ангиогенеза, что подразумевает потенциальную роль анти-VEGF терапии. Мутации и альтерации в генах *CDH1*, *RHOA* и комплексе *CLDN18-ARHGAP6* обнаружены в 13–37 % и 14–25 % случаев аденокарциномы желудка диффузного типа, что указывает на потерю клеточной адгезии, хаотичный, дисперсный рост, а также резистентность к программированной клеточной гибели в канцерогенезе.

4. Хромосомно-нестабильный подтип (CIN) является преобладающим и встречается почти в 50 % случаев РЖ, представлен кишечным типом по классификации Lauren с преимущественной локализацией в области кардии и кардио-эзофагеального перехода. В большинстве CIN-детерминированных опухолей (71 %) выявлены мутации в генах *TP53*, *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA*, *RNF43*, *ERBB2*. Отмечена гетерозиготность в локусах *APC* (36 %) и *TP53* (33 %) с амплификацией *EGFR*, генов, кодирующих RTK, VEGFA, и клеточного цикла (*CCNE1*, *CCND1* и *CDK6*). Одной из важных особенностей CIN-подтипа является частая геномная амплификация генов, кодирующих рецепторы тирозинкиназы (RTK), приводящая к стимуляции aberrантных клеток роста. Ген, кодирующий лиганд VEGFA, также часто амплифицирован в данном подтипе, что обуславливает действие рамуцирумаба, являющегося ингибитором VEGFR2. При CIN-подтипе РЖ наблюдаются амплификации медиаторов клеточного цикла (*CCNE1*, *CCND1* и *CDK6*). Многие из представленных амплификаций поддаются блокаде терапевтическими агентами, в частности

ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK 4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб). Указанные молекулярные подтипы продемонстрировали отчетливые геномные особенности и впервые включены в руководства по использованию таргетных препаратов у больных РЖ.

Однако в 2015 г. азиатскими исследователями опубликована не менее важная молекулярно-генетическая классификация Asian Cancer Research Group (ACRG), базирующаяся на анализе паттерна молекулярных изменений опухоли. Авторами выполнено полногеномное секвенирование 49 больных первичным РЖ, при котором выявлены основные кластеры повторяющихся соматических мутаций [93]. Дополнительно исследована опухолевая ткань 251 больного РЖ путем целевого секвенирования с последующим формированием профилей экспрессии генов. Выделены 4 основных молекулярно-генетических подтипа, базирующихся на активации TP53 и статуса MSI: микросателлитно-нестабильный (MSI), микросателлитно-стабильный (MSS) с активным TP53 (MSS/TP53+), MSS с неактивным TP53 (MSS/TP53-) и MSS с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) – MSS/EMT. MSI подтип был связан с локализацией опухоли в антральном отделе желудка у 75 % обследованных пациентов с РЖ I–II стадий и кишечным типом у 60 % из них по классификации Lauren. Для данного подтипа установлены соматические мутации в следующих генах: *KRAS* (23,3 %), *PI3K-PTEN-mTOR* (42 %), *ALK* (16,3 %) и *ARID1A* (44,2 %). Большая часть опухолей подтипа MSS/TP53+ представлена EBV-ассоциированными случаями РЖ по сравнению с другими подтипами и имеет высокую распространенность мутаций в генах *APC*, *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A* и члена семейства *SMAD 4* (*SMAD4*) по сравнению с MSS/TP53-. Подтип MSS/TP53- в большинстве случаев представлен кишечным типом по классификации Lauren, сопряжен с низкой частотой мутаций *TP53* и включает амплификации генов *EGFR*, *MYC*, *ERBB2* и *CCNE1*. Подтип MSS/EMT характеризовался превалированием опухолей диффузного типа по классификации Lauren с проявлением заболевания в молодом возрасте с преобладанием местнораспространенных и первично-диссеминированных процессов. Особенностью указанного подтипа является потеря гена *CDH1* (факторов клеточной адгезии) и наименьшее количество соматических мутаций.

Преимуществом данной классификации является не только анализ мутационных изменений в опухоли, характерных для каждого подтипа, но и оценка риска рецидива. Группа MSS/EMT по сравнению с MSI имела большую вероятность рецидива заболевания (63 vs 23 %). Кроме того, выявлена дискретность в отношении особенностей локализации рецидива заболевания. Для MSS/EMT-детерминированных опухолей (64 %,

n=41/64) по сравнению с другими подтипами (23 %, n=39/172) характерно прогрессирование по типу перитонеальной диссеминации, а изолированное метастатическое поражение печени чаще встречается при подтипах MSI (23 %, n=6/26) и MSS/TP53- (21 %, n=18/85) по сравнению с подтипами MSS/EMT (4,6 %, n=3/64) и MSS/TP53+ (8 %, n=5/61).

Прикладная значимость данной молекулярно-генетической классификации состоит в формировании оценочных групп прогноза течения заболевания на основании мультифакторного анализа, включающего мутационный профиль опухоли, частоту рецидива заболевания и общую выживаемость. Установлено, что подтип MSI является группой благоприятного прогноза, подтипы MSS/TP53+ и MSS/TP53 отнесены к группам промежуточного риска, тогда как подтип MSS/EMT сопряжен с высокой частотой рецидивов и более низкой выживаемостью – группа неблагоприятного прогноза.

В РФ также выполнено исследование по персонализированному изучению молекулярно-популяционных изменений у больных РЖ [94]. В результате исследования 159 образцов РЖ с применением классификации TCGA установлено, что ВЭБ-ассоциированные опухоли выявлены в 8,2 % случаев, при высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-H), достигающей 13,2 %. Стоит отметить, что ВЭБ-позитивный рак и MSI-H были взаимоисключающими. Медиана возраста манифестации ВЭБ+ и МСН рака составила 54,8 и 62,1 года соответственно. В 92,3 % случаев ВЭБ+ рак выявлен у мужчин, в 76,2 % – в группе старше 50 лет, диффузный рак и аденокарцинома кишечного типа встречались в 6 (46,2 %) и 5 (38,5 %) случаях соответственно. MSI-H рак встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин – 10 (47,6 %) и 11 (52,4 %) соответственно, с превалированием кишечного гистотипа (71,4 %) и поражением малой кривизны (28,6 %). При оценке соматических мутаций в одном случае ВЭБ+ рака желудка диагностирован вариант Q546K в гене PIK3CA. В MSI-H-опухолях выявлено сочетание клинически значимых вариантов в генах KRAS и PIK3CA в 100,0 % образцов. Как и в ранее представленных молекулярно-генетических классификациях, в настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие мутации V600E в гене BRAF, специфичной для MSI-H колоректального рака. ВЭБ-ассоциированный подтип был связан с лучшим прогнозом, общая пятилетняя выживаемость ВЭБ+ и MSI-H рака – 100,0 и 54,7 % соответственно.

### Биомаркеры диагностики и прогноза лечения РЖ

Онкомаркеры используются для определения клинической стадии, оценки проводимой терапии и прогноза риска рецидива на фоне лекарствен-

ного лечения. В клинической практике используются такие маркеры, как  $\alpha$ -фетопроtein (АФП), карциноэмбриональный антиген (СЕА), СА125 и СА19–9 [95]. Повышенный уровень СЕА является предиктором первично распространенного опухолевого процесса, а также косвенно указывает на метастатическое поражение печени [95]. Чувствительность и специфичность СЕА при РЖ для прогноза прогрессирования составляют <60 % и <80 % соответственно [96]. СА19–9 обычно используется при комплексной оценке маркерного статуса местного рецидива или проявлений отдаленного метастазирования [97]. Другие маркеры, такие как АФП и СА125, также используются в диагностике РЖ. АФП является показателем наличия висцеральных метастазов (в частности, в печени), а повышение уровня СА125, как правило, отмечается при прогрессировании заболевания за счет перитонеальной диссеминации [95, 98].

Мутации гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую изоформу p110 $\alpha$ , выявлены у 25 % больных РЖ, они отражают рефрактерность опухоли к проводимому противоопухолевому лечению и обуславливают наличие высокого метастатического потенциала [99]. Усиление и/или сверхэкспрессия MET связаны с высокой инвазией и неудовлетворительными показателями общей выживаемости и могут быть определены для оценки эффективности терапии, а также прогноза течения заболевания [100]. Опухолевый белок TP53 является опухолевым супрессором, частота мутаций которого при РЖ составляет около 3–65 % и, как правило, связана с неблагоприятным прогнозом [101]. Недавние исследования отметили клиническую значимость объединенного мутационного статуса TP53 с другими генетическими изменениями. По-видимому, мутации TP53 выполняют роль «кофактора», поддерживающего экспрессию генов, участвующих в различных сигнальных путях и чья aberrантная активация приводит к высокой пролиферации, повышенному метастатическому потенциалу, а также устойчивости к лекарственным методам лечения [102]. Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование и относящиеся к одному из видов посттрансляционной модификации белков [103]. Наиболее известными белками этой группы являются PARP1 и PARP2, в частности, установлено, что показатели высокой экспрессии PARP1 при РЖ связаны с высоким инвазивным потенциалом опухоли и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [104]. Белки матриксных металлопротеиназ (MMP) относятся к семейству цинковых металлопротеиназ и участвуют в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах. Повышенная экспрессия матриксной MMP15 связана с неблагоприятным прогнозом, а сверхэкспрессия MMP9 является плохим прогностическим фактором у больных РЖ [105].



Таким образом, данные литературы свидетельствуют о недостаточной информации о специфичности биомаркеров РЖ у пациентов любого возраста для выявления ранних стадий заболевания.

### **Лечение РЖ у молодых** **Эндоскопическое лечение**

Эндоскопическое вмешательство, включающее эндодуоденальную резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое, является одним из методов лечения раннего РЖ (T1a-b), но следует учитывать, что даже при такой распространенности опухоли метастатическое поражение регионарных лимфоузлов встречается в 2–20 % [106–107], а по результатам ряда исследований у пациентов молодого возраста частота лимфогенных метастазов может достигать 38,3 % [108].

### **Хирургическое лечение**

Радикальное хирургическое лечение РЖ с лимфодиссекцией в объеме D2 с удалением не менее 25 узлов является единственным предиктором долгосрочной выживаемости как для молодых пациентов, так и для больных более старшего возраста [109, 110]. У пациентов молодого возраста с ранней манифестацией РЖ, учитывая превалирование диффузного типа в сочетании с аденокарциномой высокой степени злокачественности, при наличии неблагоприятных факторов прогноза и наследственных вариантах с возможностью возникновения мультифокальных опухолевых зачатков, адекватным объемом хирургического вмешательства является радикальная гастрэктомия с лимфаденэктомией в объеме D2 [22–31].

### **Комбинированное лечение**

У большей части больных РЖ диагностируют на этапах местной распространенности и первичной диссеминации вне зависимости от возраста. Даже при выполнении радикальной операции с адекватной лимфодиссекцией у пациентов с метастазами в лимфоузлах прогноз 5-летней выживаемости не превышает 20–30 % [111]. Для уменьшения риска рецидива заболевания за последние 20 лет разработаны различные методы комбинированного лечения с применением неоадьювантной, адьювантной и периоперационной лекарственной терапии [111]. Проведенные исследования показали, что приоритетной является таксансодержащая схема химиотерапии FLOT, которая способствовала безрецидивной выживаемости, равной 30 мес, против 18 мес по сравнению с применением схемы ECF, при общей выживаемости 50 и 35 мес соответственно [112, 113]. Преимущество схемы FLOT показано во всех проанализированных группах, в том числе у больных с низкодифференцированной аденокарциномой при наличии перстневидных клеток, что свидетельствовало о необходимости

применения режима FLOT в периоперационном варианте при комбинированном лечении резектабельного местнораспространенного РЖ у больных молодого возраста [113].

Исследования по оценке эффективности системной химиотерапии (ХТ) в комбинации с таргетной терапией (ToGa) показали, что сочетание трастузумаба с ХТ следует считать стандартом периоперационного лечения у пациентов с HER2-положительным местнораспространенным РЖ [114]. Принимая во внимание превалирование низкодифференцированной карциномы у молодых пациентов, у этой категории больных большинство опухолей может быть с отрицательным HER2-статусом. Так, в исследовании HER-EAGLE выявлено лишь 9,2 % HER2-позитивных опухолей у больных РЖ до 55 лет [115]. Данные исследования KEYNOTE-059 свидетельствуют, что пембролизумаб демонстрирует многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с позитивным статусом по PD-L1- и MSI-H/dMMR, перенесших первые линии лекарственной терапии по поводу местнораспространенного РЖ [116].

### **Профилактическая (превентивная) гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиотерапия**

По данным литературы, радикальная операция у больных с местнораспространенным РЖ, дополненная периоперационной терапией, обеспечивает общую медиану выживаемости до 50 мес [7]. Неудовлетворительные результаты комбинированного лечения связаны с высокой частотой интраабдоминальных рецидивов, развивающихся у 70 % пациентов и проявляющихся метастазным изолированным перитонеальным канцероматозом [117]. Средняя продолжительность жизни пациентов с таким вариантом рецидива заболевания не превышает 4 мес [117]. Лечение изолированной перитонеальной диссеминации сопряжено с паллиативными программами системной терапии, которые не обеспечивают адекватного проникновения и накопления цитостатиков в опухолевых клетках, поражающих брюшину. Для улучшения транспорта химиотерапевтических агентов к опухолевым мишеням разработан метод гипертермической интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапии (ГИВХ) [118, 119]. На данный момент выполнение циторедуктивной операции в комбинации с ГИВХ является стандартом лечения при колоректальном раке, псевдомиксоме и мезотелиоме брюшины [120, 122]. В 1988 г. S. Koga et al. сообщили о первом применении ГИВХ в качестве компонента мультимодального лечения для профилактики метастазной перитонеальной диссеминации после радикальных операций у больных с местнораспространенным РЖ и продемонстрировали многообещающие результаты, а именно увеличение 3-летней ОВ в основной группе до 74 % по сравнению с 53 % в контрольной ( $p < 0,04$ ) при



снижении частоты перитонеальных рецидивов – 36 vs 50 % [123]. В недавно опубликованном исследовании R. Yarema et al., включавшем 37 больных с местнораспространенным РЖ, подлежавших хирургическому лечению с последующим ГИВХ, медиана ОВ составила 34 мес [124]. М.К. Beeharry et al. проанализировали 80 пациентов с местнораспространенным РЖ, которым на первом этапе выполнена стадирующая лапароскопия с перитонеальными смывами, для исключения скрытой диссеминации, с последующей рандомизацией на 2 группы: больные, перенесшие радикальную операцию, дополненную ГИВХ, и пациенты, которым выполнена только радикальная операция [125]. Послеоперационные нехирургические осложнения возникли у 14 больных, из них у 3 (7,5 %) пациентов из основной группы с ГИВХ и у 11 (15 %) – из контрольной [125]. Основной целью авторов был анализ 3-летней безрецидивной выживаемости, который показал преимущества мультимодального подхода по сравнению с хирургическим лечением и составил 93 и 65 % при более низкой частоте развития перитонеального рецидива – 3 vs 23 % ( $p < 0,05$ ). Авторы сообщают, что комбинация радикальной операции с ГИВХ является безопасным методом локального контроля, объективно снижающим частоту перитонеального канцероматоза, способствуя увеличению показателей ОВ [125]. Белорусскими коллегами М.У. Reutovich et al. продемонстрирован существенный вклад системных химиотерапевтических агентов при комбинированном лечении больных РЖ III стадии (сT4a-bN+) [126]. Группа больных, перенесших радикальную операцию, дополненную ГИВХ с адъювантной ХТ, по сравнению с пациентами, которые получали радикальную хирургию с ГИВХ без системного лечения, показала преимущества в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости, составившей 91 и 48,6 % соответственно [126].

#### ***Циторедуктивная хирургия при первично-диссеминированном РЖ в комбинации с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией***

До начала 1990-х гг. больные с первично-диссеминированным РЖ являлись бесперспективной прогностической группой, а основное лечение заключалось в паллиативной лекарственной терапии. Однако в конце XX в. был предложен инновационный комплексный подход в лечении РЖ, включающий в себя удаление первичного опухолевого очага с локорегионарной лимфаденэктомией, удалением всех видимых вторичных макроскопических очагов путем перитонэктомии в сочетании с симультанной гипертермической интраоперационной внутриполостной химиотерапией [127]. Исследования последующих 3 десятилетий показали, что циторедуктивная хирургия в комбинации с ГИВХ является приоритетной у пациентов с минимальным индексом синхрон-

ного перитонеального канцероматоза, а строгий отбор больных имеет первостепенное значение для обеспечения удовлетворительных результатов комплексного лечения [128].

Французскими исследователями продемонстрированы многообещающие результаты мультимодального лечения первично-диссеминированного РЖ (полная циторедукция с ГИВХ) при индексе перитонеальной диссеминации менее 6 баллов с показателями 5-летней ОВ, достигающими 18 % [129]. Последние обобщенные данные об эффективности циторедуктивной хирургии в сочетании с ГИВХ у перитонеально-диссеминированных больных РЖ изложены в систематических обзорах и метаанализах [130, 132]. R. Yarema et al. проанализировали мультимодальное лечение 70 больных с первично-диссеминированным РЖ в Центральной и Восточной Европе, при средних значениях индекса перитонеальной диссеминации (PCI) 5–6 баллов [124]. Достижение полного объема циторедукции (CC0) было возможно у 71,4 % пациентов, а адъювантное системное лекарственное лечение реализовано у 44 больных [124]. Показатели 1-летней ОВ составили 53,8 %, при медиане ОВ – 12,6 мес [124]. Нельзя не обратиться к фундаментальному европейскому обсервационному исследованию CUTO-SHIP, в котором сравнивался комплексный подход в лечении первично-диссеминированного РЖ (циторедуктивная хирургия с ГИВХ) с самостоятельной циторедукцией [133]. В исследование включены пациенты с цитологически либо морфологически подтвержденной перитонеальной диссеминацией, которым был реализован полный (CC0) либо оптимальный (CC1) объем циторедукции. Из 277 больных комплексное лечение выполнено 180 пациентам, 97 – составили контрольную группу. Анализ медианы ОВ показал преимущества мультимодального подхода по сравнению с изолированным хирургическим циторедуктивным лечением – 18,8 и 12,1 мес. При комплексном лечении 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составили 20,4 и 17,1 %, 3- и 5-летняя ОВ – 26,2 и 19,9 %, тогда как в контрольной группе – 5,9 и 3,8 % ( $p = 0,001$ ) и 10,8 и 6,4 % ( $p = 0,005$ ) соответственно. Также известны данные немецкого регистра ГИВХ [134], включающего больных РЖ с верифицированной синхронной перитонеальной диссеминацией в период с 2011 по 2016 г., где достоверно отражена корреляция индекса перитонеальной диссеминации по отношению к медиане ОВ. Для пациентов с индексом перитонеального канцероматоза, равным 0–6 баллам, при мультимодальном лечении медиана ОВ составляет 18 мес, 7–15 баллов – 12 мес, 16–39 баллов – 5 мес ( $p = 0,002$ ).

#### ***Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением***

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – новейший метод доставки химиотерапевтических агентов в париетальную и висцеральную брюшину в условиях карбокси-перитонеума [135]. Данный метод используется при

нерезектабельной перитонеальной диссеминации и частых (злокачественных) рецидивирующих асцитах. В 2014 г. W. Sollas et al. опубликованы первые результаты успешного применения ВАХД у больных РЖ с синхронной перитонеальной диссеминацией [136]. На фоне проводимой терапии объективный ответ получен у 50 % больных, в 25 % случаев отмечались явления полного патоморфологического ответа. М. Alyami et al. сообщают об использовании ВАХД у 42 больных с нерезектабельным первично-диссеминированным РЖ при медиане ОВ до 19 мес [137]. А. Di Giorgio et al. продемонстрирована безопасность метода, реализованного у 28 больных с суммарным проведением 46 процедур [138]. Различная степень патоморфологического ответа зарегистрирована у 61,5 %. Медиана ОВ на всю группу больных составила 12,3 мес, а для пациентов, перенесших более 1 процедуры, – до 15 мес. На базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России – филиала МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ 127 больных с синхронным (n=102) и метастатическим (n=25) перитонеальным канцероматозом на фоне РЖ. Превалировали пациенты с PCI менее 10 баллов (n=60; 47,2 %), группы с PCI от 10–18 и 18 и более составили 33 (26 %) и 34 (26,7 %) больных соответственно с преобладанием диффузного типа РЖ (n=114; 89,7 %). У 10 (13,1 %) пациентов отмечены признаки полного патоморфоза (PRGS 1), медиана выживаемости оценена у 80 больных, она составила 16,0 мес [139].

#### **Возможности лекарственной терапии нерезектабельных и первично-диссеминированных опухолевых процессов**

Как упоминалось ранее, почти 10 % случаев РЖ ассоциировано с амплификацией или сверхэкспрессией гена HER2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), что говорит о возможностях применения антимоноклональных антител (трастузумаб) в комбинации со стандартными схемами химиотерапии, что увеличивает показатели общей выживаемости с 11,1 до 13,8 мес (ToGa trial; ДИ, 0,74; p=0,0046) [114]. Более того, в исследовании III фазы KEYNOTE-811 в терапии I линии при нерезектабельном или первично-диссеминированном РЖ сочетание анти-PD-1 и анти-HER2 с системной химиотерапией продемонстрированы многообещающие результаты с частотой общего ответа, равного 87 %, и увеличением медианы без прогрессирования до 11,4 мес [140]. А. Pearson et al. утверждают, что для пациентов с диссеминированным РЖ характерен высокий уровень клональной амплификации FGFR2, а применение ингибиторов FGFR-1,2,3 тирозинкиназы (AZD4547) при комплексном лечении сопровождается увеличением частоты благоприятных исходов [141]. Многообещающими являются работы, связанные с клаудином 18.2 (CLDN18.2), определяемым в норме лишь в слизи-

стой оболочке желудка [142]. Экспрессия данного белка отмечается при злокачественных неоплазиях различной локализации, в том числе и при РЖ диффузного типа, формируя патологический комплекс CLDN18–ARHGAP26 [143]. По данным авторов, все патологические опухолевые процессы, ассоциированные с комплексом CLDN18–ARHGAP26, характеризовались высокой частотой местного и отдаленного метастазирования, с преимущественной распространенностью среди молодых пациентов [143]. В настоящее время разработан препарат IMAB362 (золбетуксимаб), являющийся химерным антителом IgG1, высокоспецифичным в отношении анти-CLDN18.2 терапии [144]. Исследование II фазы (MONO) продемонстрировало эффективность и безопасность IMAB362 в качестве монотерапии у пациентов с метастатическим, рефрактерным или рецидивным РЖ [145]. Среди 40 пациентов, получавших IMAB362 в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>, частота общего ответа достигала 10 %. В рандомизированном исследовании II фазы (FAST) отмечено, что IMAB362 в сочетании с системной химиотерапией I линии продемонстрировал клинически значимое преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с CLDN18.2-ассоциированным нерезектабельным РЖ [146]. Комбинация IMAB362 и ЕОХ значительно увеличила показатели безрецидивной (медиана – 7,9 vs 4,8 мес; HR 0,47; p=0,0001) и общей выживаемости (медиана – 13,3 vs 8,4 мес; HR 0,51; p<0,001) по сравнению с изолированным применением схемы ЕОХ [146]. Как упоминалось ранее, подтип MSI-H характеризуется частыми мутациями в нескольких генах (миссенс-мутации) и гиперметилированием (включая гиперметилирование на промоторе MLH1), которые способствуют усиленной экспрессии неопластических антигенов, что приводит к высокой инфильтрации опухолей CD8 и Т-клетками и соответствующей экспрессии иммунных контрольных точек [92, 93]. Поэтому FDA одобрило пембролизумаб и ниволумаб для пациентов с солидными опухолями MSI-H, включая первично-диссеминированный РЖ на основании положительного ответа в серии исследований [147, 148]. В работе TCGA также сообщалось, что амплификация гена CD274 (кодирующего PD-L1) и гена PDCD1LG2 (кодирующего PD-L2) часто наблюдалась у больных с ВЭБ при РЖ. Уже проведены единичные исследования, подтверждающие удовлетворительный противоопухолевый ответ у больных с первично-диссеминированным РЖ на фоне комбинации ВЭБ [149, 150].

#### **Профилактическая гастрэктомия**

Подгруппа пациентов с диффузным РЖ связана с наследственными синдромами, в частности с НДРЖ, из-за гетерозиготных герминогенных мутаций в гене E-кадгерин (E-cad, также известном как CDH1) [151]. Частота возникновения НДРЖ из-за мутации зародышевой линии CDH1

колеблется от 1 до 3 % [152]. Ген *CDH1* является геном-супрессором опухолей и расположен в 16q22.1 хромосоме [152]. Этот ген транскрибирует белок E-кадгерин, принадлежащий к семейству трансмембранных гликопротеинов – кадгеринов, чья функция заключается в клеточной адгезии с образованием организованных тканей путем создания комплексов с другим набором цитозольных белков, называемых катенинами [153]. Мутация *CDH1* и связанная с ним потеря белка E-кадгерина приводят к эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT), в результате которой клетка теряет межклеточные адгезивные способности. Онкогенезу способствуют генетические или эпигенетические изменения в E-кадгерине, приводящие к изменениям в адгезии эпителиальных клеток и клеточных структур с aberrантными стромальными взаимодействиями, а также с изменениями клеточной миграции и передачи сигналов [152, 153]. Средний возраст клинической манифестации НДРЖ составляет 37–38 лет и, как правило, протекает бессимптомно у большинства пациентов [74]. Гистологический анализ препаратов желудка после тотального профилактического удаления у *CDH1*-детерминированных пациентов выявил мультифокальные изолированные скопления неопластических перстневидных клеток у основания желез желудка под гистологически не измененной слизистой оболочкой [154]. Вот почему появление клинической симптоматики у больных НДРЖ проявляется при развитии первично-диссеминированного процесса, что объясняет позднюю диагностику, неблагоприятные результаты лечения и плохой прогноз общей выживаемости [154].

Отказ пациентов с НДРЖ от профилактических гастрэктомий требует проведения скрининговых программ диагностики РЖ согласно Кембриджскому протоколу, с 30 биопсиями от антрального отдела до дна желудка и области кардии, выполняемых ежегодно при ЭГДС [70, 74, 154, 155]. При возникновении проблем с инсuffляцией кислорода в полость желудка, свидетельствующих о ригидности его стенок, необходимо применять эндо-УЗИ или МСКТ с болюсным контрастированием для оценки дифференцировки слоев стенки желудка [154]. ПЭТ-КТ может быть применена для оценки поражения локорегионарных лимфатических узлов и инфильтрации стенок желудка, даже на ранних стадиях процесса [156].

Наличие интактной слизистой оболочки желудка, установленной на основании биопсий, полученных при ЭГДС, и других методов исследования, у больных с герминогенной мутацией *CDH1* не свидетельствует об отсутствии онкологического процесса. Несмотря на множественные отрицательные биопсии при ЭГДС, гистологическое исследование операционного материала у 45–60 % пациентов после профилактических гастрэктомий

свидетельствовало о наличии перстневидных клеток в подслизистом слое. Это явилось доказательством необходимости профилактических гастрэктомий у молодых пациентов с герминогенной мутацией *CDH1* [154]. При исследовании 174 удаленных препаратов было выявлено 23,4 % пациентов, зараженных НР при бессимптомном течении НДРЖ с предоперационной мультифокусной положительной биопсией, у 28,3 % больных выявлена мутация гена *CDH1*. Несмотря на наличие макроскопического поражения слизистой оболочки желудка, описанного при ЭГДС только у 11,7 % пациентов, при профилактической гастрэктомии инвазия слизистой оболочки перстневидными клетками выявлена в 87,9 % случаев [157]. Учитывая бессимптомный характер диффузного РЖ и неустойчивость роста опухолевых клеток, длительно пребывающих в «спящем режиме», доказано, что риск развития *CDH1*-позитивного НДРЖ к 20 годам составляет 1 % и увеличивается до 4 % к 30-летнему возрасту [67]. Оптимальный возраст для профилактической гастрэктомии индивидуален, однако большинство авторов рекомендуют выполнить операцию в период от 20 до 30 лет [66, 67, 74].

Удаление желудка может быть выполнено как срединным лапаротомным доступом, так и лапароскопическим и роботическим способами, выбор метода операции остается за оперирующим хирургом, а также зависит от оснащенности центра [158–160]. Как правило, после удаления желудка выполняется стандартный эзофагоэнтероанастомоз по Roux-en-Y (с или без тонкокишечного резервуара) [158–160]. Лимфодиссекция в объеме D1 рекомендована у больных с морфологически не подтвержденным РЖ в связи с возможным поражением опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов лишь у 5 % оперируемых [161]. У молодых пациентов с подтвержденным инвазивным ранним РЖ на этапе предоперационной диагностики объем лимфодиссекции должен быть расширен до D2 [161].

### Скрининг

Проблемой РЖ у молодых больных является отсутствие клинической симптоматики на этапе локализованного опухолевого процесса. Внедрение популяционного скрининга в некоторых азиатских странах с высокими показателями заболеваемости РЖ привело к более ранней диагностике [162, 163]. Нельзя не отметить, что рекомендуемые методы скрининга, возраст и интервалы варьируют. Существует лимитированный возрастной диапазон с первичной диагностикой от 40 лет и старше. Это объясняется тем, что повсеместное выполнение ЭГДС у больных до 40 лет является экономически неэффективным в связи с низкой частотой РЖ у молодых пациентов [164]. Так, например, Корейская национальная программа скрининга



рака желудка рекомендует выполнять ЭГДС раз в 2 года для людей в возрасте старше 40 лет [163]. Необходимо отметить, что в западных странах за последние 2 десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости РЖ у людей, в возрасте 30–39 лет [28–30]. Установлено, что генетические факторы были главной причиной поздней диагностики и неблагоприятных прогнозов лечения молодых больных РЖ [22–29]. Поэтому правильное и своевременное обследование является важным для этой возрастной группы. При сравнительной оценке результатов ЭГДС у молодых пациентов до 40 лет с клиническими проявлениями РЖ и без них установлено, что аденокарциномы высокой степени злокачественности с наличием перстневидных клеток реже выявляются при профилактических исследованиях у пациентов без клинических проявлений РЖ (29,5 %), чем у больных с типичной клинической картиной новообразования (78,3 %) [165]. Профилактические ЭГДС при раннем выявлении РЖ у молодых больных способствуют проведению радикальных эндоскопических оперативных вмешательств в 95,7 % случаев, тогда как у больных с клиническими проявлениями РЖ радикальные хирургические вмешательства удавалось выполнить только в 52,5 % ( $p < 0,01$ ) [165]. Профилактические осмотры у молодых больных в возрасте до 40 лет без клинических проявлений РЖ способствуют не только возможности выполнения эндоскопических диссекций, но и улучшению отдаленных результатов лечения.

### Заключение

Рак желудка у молодых больных характеризуется отсутствием клинических проявлений на ранних этапах заболевания, с преимущественной диагностикой опухолевого процесса на этапе местной распространенности или первичной диссеминации. Для них характерно превалирование диффузного типа аденокарциномы высокой степени злокачественности с/или без перстневидных клеток, с лимфоваскулярной и периневральной инвазией, которые являются неблагоприятными факторами прогноза. Для молодых пациентов с локализованным РЖ свойственно раннее поражение регионарных лимфоузлов, и, с учетом по-

вышенной агрессивности опухоли и возможного наличия генетических изменений, выполнение эндоскопического лечения у данной группы больных не может гарантировать удовлетворительных результатов лечения. Выявление заболевания и радикальная операция при раннем РЖ с адекватным объемом лимфодиссекции обеспечивают увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости. Стоит отметить, что пока не существует клинических рекомендаций по лечению РЖ в различных возрастных группах, и лечение больных молодого возраста основывается на стандартных международных консенсусах. Исходя из этого, больные РЖ cT1bcN0 стадии, при наличии неблагоприятных факторов прогноза, должны подвергаться максимальному объему хирургического лечения, с возможной адъювантной терапией после планового морфологического заключения, тогда как при местнораспространенном РЖ (cT2–4cN1–3) следует проводить периоперационную химиотерапию, включая схемы с таксанами (например, FLOT). Выбор тактики лечения первично-диссеминированного РЖ у больных молодого возраста широко обсуждается, регламентируется клиническими рекомендациями, а также протоколами, утвержденными в специализированных онкологических научных центрах. Профилактическая гастрэктомия является калечащей операцией, и решение о ее выполнении должно приниматься больным с участием мультидисциплинарной команды. Возможно, что *CDH1*-детерминированным больным НДРЖ, имеющим наследственный анамнез, могут быть рекомендованы профилактическая гастрэктомия либо динамическое ежегодное наблюдение в специализированных онкологических центрах при отказе от операции. Применение таргетной и иммунной терапии у больных молодого возраста при местнораспространенном и первично-диссеминированном РЖ, обусловленных неблагоприятной мутацией генов, является перспективным направлением, а повышение эффективности выявления генетических альтераций за счет молекулярно-генетического секвенирования в последующем расширит спектр возможностей лекарственной терапии для данной группы пациентов и больных РЖ в целом.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bollschweiler E., Berth F., Baltin C., Mönig S., Hölscher A.H. Treatment of early gastric cancer in the Western World. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(19): 5672–8. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5672.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Llanos O., Butte J.M., Crovari F., Duarte I., Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg*. 2006; 30(1): 17–20. doi: 10.1007/s00268-005-7935-5.
4. Ang T.L., Fock K.M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014; 55(12): 621–8. doi: 10.11622/smedj.2014174.
5. Kang Y.K., Yook J.H., Park Y.K., Lee J.S., Kim Y.W., Kim J.Y., Ryu M.H., Rha S.Y., Chung I.J., Kim I.H., Oh S.C., Park Y.S., Son T.,

- Jung M.R., Heo M.H., Kim H.K., Park C., Yoo C.H., Choi J.H., Zang D.Y., Jang Y.J., Sul J.Y., Kim J.G., Kim B.S., Beom S.H., Cho S.H., Ryu S.W., Kook M.C., Ryoo B.Y., Kim H.K., Yoo M.W., Lee N.S., Lee S.H., Kim G., Lee Y., Lee J.H., Noh S.H. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39(26): 2903–13. doi: 10.1200/JCO.20.02914.
6. Ji J., Shen L., Li Z., Zhang X., Liang H., Xue Y., Wang Y., Zhou Z., Yu J., Chen L., Du Y., Li G., Xiao G., Wu D., Zhou Y., Dang C., He Y., Zhang Z., Sun Y., Li Y. Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: a Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial). *Ann Oncol* 2019; 30(s5): 851–934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.033.



7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklmaier J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
8. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., Higashino M., Yamamura Y., Kurita A., Arai K.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357(18): 1810–20. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1977.
9. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., Chung H.C., Park Y.K., Lee K.H., Lee K.W., Kim Y.H., Noh S.I., Cho J.Y., Mok Y.J., Kim Y.H., Ji J., Yeh T.S., Button P., Sirzén F., Noh S.H.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9813): 315–21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
10. Yoshida K., Koda Y., Kochi M., Ichikawa W., Kakeji Y., Sano T., Nagao N., Takahashi M., Takagane A., Watanabe T., Kaji M., Okitsu H., Nomura T., Matsui T., Yoshikawa T., Matsuyama J., Yamada M., Ito S., Takeuchi M., Fujii M. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15): 1296–304. doi: 10.1200/JCO.18.01138.
11. Kikuchi S., Kuroda S., Nishizaki M., Kagawa T., Kanzaki H., Kawahara Y., Kagawa S., Tanaka T., Okada H., Fujiwara T. Management of early gastric cancer that meet the indication for radical lymph node dissection following endoscopic resection: a retrospective cohort analysis. *BMC Surg*. 2017; 17(1): 72. doi: 10.1186/s12893-017-0268-0.
12. Kitano S., Shiraishi N., Uyama I., Sugihara K., Tanigawa N.; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*. 2007; 245(1): 68–72. doi: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8.
13. Lee J.H., Yom C.K., Han H.S. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2009; 23(8): 1759–63. doi: 10.1007/s00464-008-0198-0.
14. Seto Y., Shimoyama S., Kitayama J., Mafune K., Kaminishi M., Aikou T., Arai K., Ohta K., Nashimoto A., Honda I., Yamagishi H., Yamamura Y. Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2001; 4(1): 34–8. doi: 10.1007/s101200100014.
15. Kurihara N., Kubota T., Otani Y., Ohgami M., Kumai K., Sugihara H., Kitajima M. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg*. 1998; 85(6): 835–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00743.x.
16. Gotoda T., Sasako M., Ono H., Katai H., Sano T., Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg*. 2001; 88(3): 444–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01725.x.
17. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33): 4387–93. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
18. Ramos-Santillan V., Friedmann P., Eskander M., Chuy J., Parides M., In H. The order of surgery and chemotherapy matters: Multimodality therapy and stage-specific differences in survival in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2023; 127(1): 56–65. doi: 10.1002/jso.27110.
19. Shen L., Shan Y.S., Hu H.M., Price T.J., Sirohi B., Yeh K.H., Yang Y.H., Sano T., Yang H.K., Zhang X., Park S.R., Fujii M., Kang Y.K., Chen L.T. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 2013; 14(12): 535–47. doi: 10.1016/S1473-2045(13)70436-4.
20. Lordick F., Siewert J.R. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2005; 8(2): 78–85. doi: 10.1007/s10120-005-0321-z.
21. Sun F., Sun H., Mo X., Tang J., Liao Y., Wang S., Su Y., Ma H. Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: A period analysis from 1984 to 2013. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(4): 837–46. doi: 10.1111/jgh.14024.
22. Hsieh F.J., Wang Y.C., Hsu J.T., Liu K.H., Yeh C.N. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol*. 2012; 105(3): 304–9. doi: 10.1002/jso.22084.
23. Rona K.A., Schwameis K., Zehetner J., Samakir K., Green K., Samaan J., Sandhu K., Bildzukevicz N., Kathouda N., Lipham J.C. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol*. 2017; 115(4): 371–5. doi: 10.1002/jso.24533.
24. Takatsu Y., Hiki N., Nunobe S., Ohashi M., Honda M., Yamaguchi T., Nakajima T., Sano T. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 2016; 19(2): 472–8. doi: 10.1007/s10120-015-0484-1.
25. Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(2): 256–63. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.256.
26. Kulig J., Popiela T., Kolodziejczyk P., Sierzga M., Jedryś J., Szczepaniak A.M.; Polish Gastric Cancer Study Group. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(1): 37–43. doi: 10.1007/s00423-007-0208-z.
27. Koea J.B., Karpeh M.S., Brennan M.F. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(5): 346–51. doi: 10.1007/s10434-000-0346-9.
28. Wu S.L., Zhang Y., Fu Y., Li J., Wang J.S. Gastric cancer incidence, mortality and burden in adolescents and young adults: a time-trend analysis and comparison among China, South Korea, Japan and the USA. *BMJ Open*. 2022; 12(7): 2022-061038. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061038.
29. Lifshitz F., Lifshitz J.Z. Obesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12(1): 17–34.
30. Medina-Franco H., Heslin M.J., Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(7): 515–9. doi: 10.1007/s10434-000-0515-x.
31. Cheng L., Chen S., Wu W., Kuo Z.C., Wei Z., Meng S., Chen C., Zhang C., He Y. Gastric cancer in young patients: a separate entity with aggressive features and poor prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(11): 2937–47. doi: 10.1007/s00432-020-03268-w.
32. Pühr H.C., Karner A., Taghizadeh H., Jomrich G., Schoppmann S.F., Preusser M., Ilhan-Mutlu A. Clinical characteristics and comparison of the outcome in young versus older patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(12): 3313–22. doi: 10.1007/s00432-020-03302-x.
33. Huang Q., Zheng X., Jiao Y., Lei Y., Li X., Bi F., Guo F., Wang G., Liu M. A Distinct Clinicopathological Feature and Prognosis of Young Gastric Cancer Patients Aged ≤45 Years Old. *Front Oncol*. 2021; 11: 2021-03389. doi: 10.3389/fonc.2021.674224.
34. Zhou L., Jiang Z., Gu W., Han S. STROBE-clinical characteristics and prognosis factors of gastric cancer in young patients aged ≤30 years. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(26): 2021-01097. doi: 10.1097/MD.0000000000002636.
35. De B., Rhome R., Jairam V., Özbek U., Holcombe R.F., Buckstein M., Ang C. Gastric adenocarcinoma in young adult patients: patterns of care and survival in the United States. *Gastric Cancer*. 2018; 21(6): 889–99. doi: 10.1007/s10120-018-0826-x.
36. Zhao B., Mei D., Lv W., Lu H., Bao S., Lin J., Huang B. Clinicopathologic Features, Survival Outcome, and Prognostic Factors in Gastric Cancer Patients 18–40 Years of Age. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020; 9(4): 514–21. doi: 10.1089/jayao.2019.0162.
37. McNeer G. Cancer of the stomach in the young. *AJR*. 1941; 45: 537–50.
38. Ushimaru Y., Kurokawa Y., Takahashi T., Saito T., Yamashita K., Tanaka K., Makino T., Yamasaki M., Nakajima K., Mori M., Doki Y. Is Laparoscopic Gastrectomy More Advantageous for Elderly Patients Than for Young Patients with Resectable Advanced Gastric Cancer? *World J Surg*. 2020; 44(7): 2332–9. doi: 10.1007/s00268-020-05486-2.
39. Strong V.E., Russo A., Yoon S.S., Brennan M.F., Coit D.G., Zheng C.H., Li P., Huang C.M. Comparison of Young Patients with Gastric Cancer in the United States and China. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(13): 3964–71. doi: 10.1245/s10434-017-6073-2.
40. Smith A.W., Bellizzi K.M., Keegan T.H., Zebrack B., Chen V.W., Neale A.V., Hamilton A.S., Shnorhavorian M., Lynch C.F. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(17): 2136–45. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3173.
41. Keegan T.H., Ries L.A., Barr R.D., Geiger A.M., Dahlke D.V., Pollock B.H., Bleyer W.A.; National Cancer Institute Next Steps for Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. *Cancer*. 2016; 122(7): 1009–16. doi: 10.1002/cncr.29869.

42. Parsons H.M., Harlan L.C., Lynch C.F., Hamilton A.S., Wu X.C., Kato I., Schwartz S.M., Smith A.W., Keel G., Keegan T.H. Impact of cancer on work and education among adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(19): 2393–400. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6333.
43. Dyussenbayev A. Age Periods of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal.* 2017; 4(6). <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
44. Henson D.E., Dittus C., Younes M., Nguyen H., Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128(7): 765–70. doi: 10.5858/2004-128-765-DTITIA.
45. Wu-Williams A.H., Yu M.C., Mack T.M. Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res.* 1990; 50(9): 2569–76.
46. Song M., Choi J.Y., Yang J.J., Sung H., Lee Y., Lee H.W., Kong S.H., Lee H.J., Kim H.H., Kim S.G., Yang H.K., Kang D. Obesity at adolescence and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(2): 247–56. doi: 10.1007/s10552-014-0506-z.
47. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M., Uedo N., Bhandari P., Pritchard D.M., Kuipers E.J., Rodriguez-Justo M., Novelli M.R., Ragnuth K., Shepherd N., Dinis-Ribeiro M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545–75. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318126.
48. Yan Z.P., Xu T.T., An Z.T., Hu Y., Chen W.Z., Ma J.X. Effects of Jianpi Yiqi formula on expression of PI3K-Akt signaling pathway in gastric tissue of rats with chronic atrophic gastritis. *J Trad Chin Med Pharm.* 2019; 34(10): 4800–4.
49. Lahner E., Conti L., Annibale B., Corleto V.D. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(8): 38. doi: 10.1007/s11894-020-00775-1.
50. Ajani J.A., Lee J., Sano T., Janjigian Y.Y., Fan D., Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.36.
51. Moss S.F. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 3(2): 183–91. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001.
52. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 659–72. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.026.
53. Pisanu A., Podda M., Cois A., Ucheddu A. Gastric cancer in the young: is it a different clinical entity? A retrospective cohort study. *Gastroenterol Res Pract.* doi: 10.1155/2014/125038.
54. Koshida Y., Koizumi W., Sasabe M., Katoh Y., Okayasu I. Association of *Helicobacter pylori*-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients: histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases. *Histopathology.* 2000; 37(2): 124–30. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00948.x.
55. Hirahashi M., Yao T., Matsumoto T., Nishiyama K., Oya M., Iida M., Tsuneyoshi M. Intramucosal gastric adenocarcinoma of poorly differentiated type in the young is characterized by *Helicobacter pylori* infection and antral lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol.* 2007; 20(1): 29–34. doi: 10.1038/modpathol.3800714.
56. Kono Y., Kanazaki H., Tsuzuki T., Takatani M., Nasu J., Kawai D., Takenaka R., Tanaka T., Iwamura M., Kawano S., Kawahara Y., Fujiwara T., Okada H. A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *J Gastroenterol.* 2019; 54(5): 419–26. doi: 10.1007/s00535-018-1525-4.
57. Tatemichi M., Sasazuki S., Inoue M., Tsugane S.; Japan Public Health Center Study Group. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncol.* 2008; 47(3): 360–5. doi: 10.1080/02841860701843035.
58. *Cancer Registry and Statistics.* Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan.
59. Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(8): 1698–709. doi: 10.1007/s10620-014-3063-0. Erratum in: *Dig Dis Sci.* 2015; 60(9): 2849.
60. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015; 351. doi: 10.1136/bmj.h3867. Erratum in: *BMJ.* 2015; 351.
61. Chen J.N., He D., Tang F., Shao C.K. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(4): 262–71. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4b8.
62. Moore A., Hikri E., Goshen-Lago T., Barkan T., Morgenstern S., Brook E., Maderer A., Roth W., Gordon N., Kashtan H., Brenner B., Moehler M., Aharon I.B. Young-onset gastric cancer and Epstein-Barr Virus (EBV) - a major player in the pathogenesis? *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 34. doi: 10.1186/s12885-020-6517-0.
63. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 60–70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
64. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P., Shulkes A., Grimpén F., Clouston A., Moore D., Cullen D., Ormonde D., Mounkley D., Wen X., Lindor N., Carneiro F., Huntsman D.G., Chenevix-Trench G., Suthers G.K. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012; 61(5): 774–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Erratum in: *Gut.* 2012; 61(9): 1305.
65. Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T., Yokota J., Wiesner G.L., Powell S.M., Lewis F.R., Huntsman D.G., Pharoah P.D., Jankowski J.A., MacLeod P., Vogelsang H., Keller G., Park K.G., Richards F.M., Maher E.R., Gayther S.A., Oliveira C., Grehan N., Wight D., Seruca R., Roviello F., Ponder B.A., Jackson C.E. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999; 36(12): 873–80.
66. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 23–32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 110.
67. Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001; 121(6): 1348–53. doi: 10.1053/gast.2001.29611.
68. Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., Suriano G., Zaor S., Van Manen L., Gilpin C., Nikkel S., Connolly-Wilson M., Weissman S., Rubinstein W.S., Sebald C., Greenstein R., Stroop J., Yim D., Panzini B., McKinnon W., Greenblatt M., Wirtzfeld D., Fontaine D., Coit D., Yoon S., Chung D., Lauwers G., Pizzuti A., Vaccaro C., Redal M.A., Oliveira C., Tischkowitz M., Olschwang S., Gallinger S., Lynch H., Green J., Ford J., Pharoah P., Fernandez B., Huntsman D. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007; 297(21): 2360–72. doi: 10.1001/jama.297.21.2360.
69. Pandalai P.K., Lauwers G.Y., Chung D.C., Patel D., Yoon S.S. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery.* 2011; 149(3): 347–55. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.005.
70. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragnuth K., Van Krieken J.H., Dwerthyhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010; 47(7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237. Erratum in: *J Med Genet.* 2011; 48(3): 216. Van Krieken, Nicola [corrected to Van Krieken, Nicola C].
71. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol.* 2006; 14(1): 21–33. doi: 10.1177/106689690601400105.
72. Yamamoto E., Suzuki H., Takamaru H., Yamamoto H., Toyota M., Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion.* 2011; 83(4): 241–9. doi: 10.1159/000320453.
73. Blair V.R., McLeod M., Carneiro F., Coit D.G., D'Addario J.L., van Dieren J.M., Harris K.L., Hoogerbrugge N., Oliveira C., van der Post R.S., Arnold J., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Boussioutas A., Cats A., Charlton A., Schreiber K.E.C., Davis J.L., Pietro M.D., Fitzgerald R.C., Ford J.M., Gamet K., Gullo I., Hardwick R.H., Huntsman D.G., Kaurah P., Kupfer S.S., Latchford A., Mansfield P.F., Nakajima T., Parry S., Rossaak J., Sugimura H., Švrček M., Tischkowitz M., Ushijima T., Yamada H., Yang H.K., Clayton A., Figueiredo J., Paringatai K., Seruca R., Bougen-Zhukov N., Brew T., Busija S., Carneiro P., DeGregorio L., Fisher H., Gardner E., Godwin T.D., Holm K.N., Humar B., Lintott C.J., Monroe E.C., Muller M.D., Norero E., Nouri Y., Paredes J., Sanches J.M., Schulpen E., Ribeiro A.S., Sporle A., Whitworth J., Zhang L., Reeve A.E., Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 386–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
74. van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N., Caldas C., Schreiber K.E., Hardwick R.H., Aulsems M.G., Bardram L., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Blair V., Bleiker E., Boussioutas A., Cats A., Coit D., DeGregorio L., Figueiredo J., Ford J.M., Heijkoop E., Hermens R., Humar B., Kaurah P., Keller G., Lai J., Ligtnerberg M.J., O'Donovan M., Oliveira C., Pinheiro H., Ragnuth K., Rasenberg E., Richardson S., Roviello F., Schackert H., Seruca R., Taylor A., Ter Huurne A., Tischkowitz M., Joe S.T., van Dijk B., van Grieken N.C., van Hillegeersberg R., van Sandick J.W., Vêhof R., van Krieken J.H., Fitzgerald R.C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015; 52(6): 361–74. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103094.



75. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T, Esaki M, Tsuchigame T, Gushima M, Hirahashi M, Nagai E, Matsumoto T, Kitazono T. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut*. 2012; 61(7): 1103–4. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301384.
76. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P., Shulkes A., Grimpén F., Clouston A., Moore D., Cullen D., Ormonde D., Mounkley D., Wen X., Lindor N., Carneiro F., Huntsman D.G., Chenevix-Trench G., Suthers G.K. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012; 61(5): 774–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Erratum in: *Gut*. 2012; 61(9): 1305.
77. Corso G., Roncalli F., Marrelli D., Carneiro F., Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int*. 2013. doi: 10.1155/2013/385132.
78. Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(8): 751–6. doi: 10.1007/BF02303487.
79. van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W., Lemmens V.E., Kuipers E.J., Mathus-Vliegen E.M., van Leerdam M.E. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011; 60(2): 141–7. doi: 10.1136/gut.2010.223750.
80. Masciari S., Dewanwala A., Stoffel E.M., Lauwers G.Y., Zheng H., Achatz M.I., Riegert-Johnson D., Foretova L., Silva E.M., Digiani L., Verselis S.J., Schneider K., Li F.P., Fraumeni J., Garber J.E., Syngal S. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011; 13(7): 651–7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6.
81. Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B., Eisinger F., Hutter P., Olschwang S. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) – update 2012. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(1). doi: 10.1038/ejhg.2012.164.
82. Capelle L.G., Van Grieken N.C., Lingsma H.F., Steyerberg E.W., Klokman W.J., Bruno M.J., Vasen H.F., Kuipers E.J. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 487–92. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051.
83. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A., Friend S.H. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250(4985): 1233–8. doi: 10.1126/science.1978757. Erratum in: *Science*. 1993; 259(5097): 878.
84. Olivier M., Eeles R., Hollstein M., Khan M.A., Harris C.C., Hainaut P. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat*. 2002; 19(6): 607–14. doi: 10.1002/humu.10081.
85. Masciari S., Dewanwala A., Stoffel E.M., Lauwers G.Y., Zheng H., Achatz M.I., Riegert-Johnson D., Foretova L., Silva E.M., Digiani L., Verselis S.J., Schneider K., Li F.P., Fraumeni J., Garber J.E., Syngal S. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011; 13(7): 651–7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6.
86. Lipton L., Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006; 5(3): 221–6. doi: 10.1007/s10689-005-5673-3.
87. Vasen H.F., Möslin G., Alonso A., Aretz S., Bernstein I., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Engel C., Frayling I., Friedl W., Hes F.J., Hodgson S., Järvinen H., Mecklin J.P., Möller P., Myrthoi T., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R., Clark S.K., de Leon M.P., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008; 57(5): 704–13. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
88. Utsunomiya J., Gocho H., Miyayama T., Hamaguchi E., Kashimura A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975; 136(2): 71–82.
89. van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M., Kuipers E.J., Steyerberg E.W., van Leerdam M.E. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(6): 1258–64. doi: 10.1038/ajg.2009.725.
90. Allen B.A., Terdiman J.P. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(2): 237–58. doi: 10.1016/s1521-6918(02)00149-x.
91. Zhou F., Xu Y., Shi J., Lan X., Zou X., Wang L., Huang Q. Expression profile of E-cadherin, estrogen receptors, and P53 in early-onset gastric cancers. *Cancer Med*. 2016; 5(12): 3403–11. doi: 10.1002/cam4.931.
92. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517): 202–9. doi: 10.1038/nature13480.
93. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., Ye X.S., Do I.G., Liu S., Gong L., Fu J., Jin J.G., Choi M.G., Sohn T.S., Lee J.H., Bae J.M., Kim S.T., Park S.H., Sohn I., Jung S.H., Tan P., Chen R., Hardwick J., Kang W.K., Ayers M., Hongye D., Reinhard C., Loboda A., Kim S., Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015; 21(5): 449–56. doi: 10.1038/nm.3850.
94. Danishevich A.M., Pospheva N.I., Stroganova A.M., Golovina D.A., Nikulin M.P., Kalinin A.E., Nikolaev S.E., Stiliadi I.S., Lyubchenko L.N. [Landscape of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and Clinical Features of EBV-Associated and Microsatellite Unstable Gastric Cancer]. *Mol Biol (Mosk)*. 2023; 57(1): 71–84. (in Russian). doi: 10.31857/S0026898423010044.
95. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014; 17(1): 26–33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.
96. Marrelli D., Pinto E., De Stefano A., Farnetani M., Garosi L., Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*. 2001; 181(1): 16–9. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00549-3.
97. Song Y.X., Huang X.Z., Gao P., Sun J.X., Chen X.W., Yang Y.C., Zhang C., Liu H.P., Wang H.C., Wang Z.N. Clinicopathologic and Prognostic Value of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2015. doi: 10.1155/2015/549843.
98. Kono K., Amemiya H., Sekikawa T., Iizuka H., Takahashi A., Fujii H., Matsumoto Y. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg*. 2002; 19(5): 359–65. doi: 10.1159/000065838.
99. Matsuo T., Yashiro M. The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3): 1441–63. doi: 10.3390/cancers6031441.
100. Lee H.E., Kim M.A., Lee H.S., Jung E.J., Yang H.K., Lee B.L., Bang Y.J., Kim W.H. MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome. *Br J Cancer*. 2012; 107(2): 325–33. doi: 10.1038/bjc.2012.237.
101. Oki E., Zhao Y., Yoshida R., Egashira A., Ohgaki K., Morita M., Kakeji Y., Maehara Y. The difference in p53 mutations between cancers of the upper and lower gastrointestinal tract. *Digestion*. 2009; 79s1: 33–9. doi: 10.1159/000167864.
102. Park S., Lee J., Kim Y.H., Park J., Shin J.W., Nam S. Clinical Relevance and Molecular Phenotypes in Gastric Cancer, of TP53 Mutations and Gene Expressions, in Combination With Other Gene Mutations. *Sci Rep*. 2016; 6. doi: 10.1038/srep34822.
103. Amé J.C., Spenlehauer C., de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004; 26(8): 882–93. doi: 10.1002/bies.20085.
104. D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G.G. Poly(ADP-ribosylation) reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J*. 1999; 342: 249–68.
105. Zhang Q.W., Liu L., Chen R., Wei Y.Q., Li P., Shi H.S., Zhao Y.W. Matrix metalloproteinase-9 as a prognostic factor in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(6): 2903–8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2903.
106. An J.Y., Baik Y.H., Choi M.G., Noh J.H., Sohn T.S., Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg*. 2007; 246(5): 749–53. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f3fb7.
107. Roviello F., Rossi S., Marrelli D., Pedrazzani C., Corso G., Vindigni C., Morgagni P., Saragani L., de Manzoni G., Tomezzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol*. 2006; 94(4): 275–80; discussion 274. doi: 10.1002/jso.20566.
108. Ji T., Zhou F., Wang J., Zi L. Risk factors for lymph node metastasis of early gastric cancers in patients younger than 40. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(37). doi: 10.1097/MD.0000000000000784.
109. Smith D.D., Schwarz R.R., Schwarz R.E. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28): 7114–24. doi: 10.1200/JCO.2005.14.621.
110. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023; 26(1): 1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8.
111. Petrillo A., Pompella L., Tirino G., Pappalardo A., Laterza M.M., Caterino M., Orditura M., Ciardiello F., Lieto E., Galizia G., Castoro C., De Vita F. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(3): 399. doi: 10.3390/cancers11030399.
112. Al-Batran S.E., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H.G., Haag G.M., Luley K.B., Schmigel W.H., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Thuss-Patience P.C., Fischbach W., Trojan J., Koenigsmann M., Pauligk C., Goetze T.O., Jaeger E., Meiler J., Schuler M.H., Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35(s15).
113. Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H., Haag G.M., Luley K., Folprecht G., Probst S., Thuss-Patience P., Trojan J., Koenigsmann M., Lindig U., Pohl M., Kasper S., Möhler M.,

- Goetze T., Schuler M., Jaeger E., Hofheinz R.D. Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: Updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *Ann. Oncol.* 2017; 28s5. doi: 10.1093/annonc/mdx440.019.
114. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G., Kulikov E., Hill J., Lehle M., Rüschoff J., Kang Y.K.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687–97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet.* 2010; 376(9749): 1302.
115. Kim W.H., Gomez-Izquierdo L., Vilardell F., Chu K.M., Soucy G., Dos Santos L.V., Monges G., Viale G., Brito M.J., Osborne S., Noë J., Du X. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018; 26(4): 239–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000423.
116. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shah M.A., Metges J.P., Garrido M., Golan T., Mandala M., Wainberg Z.A., Catenacci D.V., Ohtsu A., Shitara K., Geva R., Bleeker J., Ko A.H., Ku G., Philip P., Enzinger P.C., Bang Y.J., Levitan D., Wang J., Rosales M., Dalal R.P., Yoon H.H. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(5). doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 579.
117. Thomassen L., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134(3): 622–8. doi: 10.1002/ijc.28373.
118. Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44(17): 2546–54. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.038.
119. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol.* 2009; 6(1): 72–81. doi: 10.2174/157016309787581084.
120. Yan T.D., Deraco M., Baratti D., Kusamura S., Elias D., Glehen O., Gilly F.N., Levine E.A., Shen P., Mohamed F., Moran B.J., Morris D.L., Chua T.C., Piso P., Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6237–42. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9640.
121. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., Baratti D., Deraco M., Elias D., Sardi A., Liaw W., Yan T.D., Barrios P., Gómez Portilla A., de Hingh I.H., Ceelen W.P., Pelz J.O., Piso P., González-Moreno S., Van Der Speeten K., Morris D.L. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30(20): 2449–56. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
122. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., Zoetmulder F.A. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(20): 3737–43. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187.
123. Koga S., Hamazoe R., Maeta M., Shimizu N., Murakami A., Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer.* 1988; 61(2): 232–7. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cncr2820610205>3.0.co;2-u.
124. Yarema R., Mielko J., Fetsych T., Ohorchak M., Skorzevska M., Rawicz-Pruszyński K., Mashukov A., Maksimovsky V., Jastrzębski T., Polkowski W., Gyrya P., Kovalchuk Y., Safyan V., Karelina I., Kopetskiy V., Kolesnik O., Kondratskiy Y., Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Med.* 2019; 8(6): 2877–85. doi: 10.1002/cam4.2204.
125. Beeharay M.K., Zhu Z.L., Liu W.T., Yao X.X., Yan M., Zhu Z.G. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 932. doi: 10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1256.
126. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2021; 12(1): 5–17. doi: 10.21037/jgo-20-129.
127. Fujimoto S., Shrestha R.D., Kokubun M., Ohta M., Takahashi M., Kobayashi K., Kiuchi S., Okui K., Miyoshi T., Arimizu N., Takamizawa H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg.* 1988; 208(1): 36–41. doi: 10.1097/0000658-198807000-00005.
128. Prabhu A., Mishra D., Brandl A., Yonemura Y. Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis-A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
129. Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Aboud K., Bereder J.M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O.; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
130. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., Tsugawa K., Fushida S., Miyazaki I., Tanaka M., Endou Y., Sasaki T. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery.* 1996; 119(4): 437–44. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80145-0.
131. Glehen O., Schreiber V., Cotte E., Sayag-Beaujard A.C., Osinsky D., Freyer G., François Y., Vignal J., Gilly F.N. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg.* 2004; 139(1): 20–6. doi: 10.1001/archsurg.139.1.20.
132. Hall J.J., Loggie B.W., Shen P., Beamer S., Douglas Case L., McQuellon R., Geisinger K.R., Levine E.A. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(4): 454–63. doi: 10.1016/j.gassur.2003.12.014.
133. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., Decullier E., Pocard M., Meunier B., Bereder J.M., Aboud K., Marchal F., Quenet F., Goere D., Msika S., Arvieux C., Pirro N., Wernert R., Rat P., Gagnière J., Lefevre J.H., Courvoisier T., Kianmanesh R., Vaudoyer D., Rivoire M., Meus P., Passot G., Glehen O.; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTOCHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(23): 2028–40. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
134. Rau B., Brandl A., Piso P., Pelz J., Busch P., Demtröder C., Schüle S., Schlitt H.J., Roitman M., Tepel J., Sulkowski U., Uzunoglu F., Hünnerbein M., Hörbelt R., Ströhlein M., Beckert S., Königsrainer I., Königsrainer A.; Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StUDoQ/Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020; 23(1): 11–22. doi: 10.1007/s10120-019-00978-0.
135. Alberto M., Brandl A., Garg P.K., Gül-Klein S., Dahlmann M., Stein U., Rau B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric-cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis.* 2019; 36(1): 1–14. doi: 10.1007/s10585-019-09955-4.
136. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Raymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(2): 553–9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
137. Ayami M., Gagnière J., Sgarbura O., Cabelguenne D., Ville-neuve L., Pezet D., Quenet F., Glehen O., Bakrin N., Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(11): 2178–83. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.010.
138. Di Giorgio A., Schena C.A., El Halabieh M.A., Abatini C., Vita E., Strippoli A., Inzani F., Rodolfo E., Romanò B., Pacelli F., Rotolo S. Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): A bidirectional approach for gastric cancer peritoneal metastasis. *Surg Oncol.* 2020; 34: 270–5. doi: 10.1016/j.suronc.2020.05.006.
139. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Внутрив брюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(4): 49–58. [Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kolobaev I.V., Bolotina L.V., Utkina A.B., Sobolev D.D., Kuznetsova O.S., Kaprin A.D. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(4): 49–58. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.
140. Chung H.C., Bang Y.J., Fuchs C., Qin S.K., Satoh T., Shitara K., Tabernero J., Van Cutsem E., Alsina M., Cao Z.A., Lu J., Bhagia P., Shih C.S., Janjigian Y.Y. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol.* 2021; 17(5): 491–501. doi: 10.2217/fon-2020-0737.
141. Pearson A., Smyth E., Babina I.S., Herrera-Abreu M.T., Tarazona N., Peckitt C., Kilgour E., Smith N.R., Geh C., Rooney C., Cutts R.,



- Campbell J., Ning J., Fenwick K., Swain A., Brown G., Chua S., Thomas A., Johnston S.R.D., Ajaz M., Sumpter K., Gillbanks A., Watkins D., Chau I., Popat S., Cunningham D., Turner N.C. High-Level Clonal FGFR Amplification and Response to FGFR Inhibition in a Translational Clinical Trial. *Cancer Discov.* 2016; 6(8): 838–51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1246.
142. Sahin U., Koslowski M., Dhaene K., Usener D., Brandenburg G., Seitz G., Huber C., Türeci O. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(23): 7624–34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547.
143. Tanaka A., Ishikawa S., Ushiku T., Yamazawa S., Katoh H., Hayashi A., Kunita A., Fukayama M. Frequent CLDN18-ARHGAP fusion in highly metastatic diffuse-type gastric cancer with relatively early onset. *Oncotarget.* 2018; 9(50): 29336–50. doi: 10.18632/oncotarget.25464.
144. Singh P., Toom S., Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as a new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 105. doi: 10.1186/s13045-017-0473-4.
145. Trarbach T., Schuler M., Zvirbulis Z., Lordick F., Krilova A., Helbig U., Schulze-Bergkamen H., Thuss-Patience P.C., Wicher G., Schmiegeler W., Bauer S., Müller C., Al-Batran S., Huber C., Maurus D., Kühnle M., Sahin U., Türeci O. Efficacy and safety of multiple doses of IMAB362 in patients with advanced gastroesophageal cancer: results of a phase II study. *Ann Oncol.* 2014; 25(s4): 210–53. doi: 10.1093/annonc/mdl334.21.
146. Al-Batran S.E., Schuler M.H., Zvirbulis Z., Manikhas G., Lordick F., Rusyn A., Vymnyk Yu., Vymnychenko I., Fadeeva N., Nechaeva M., Dudov A., Gotovkin E., Pecheniy A., Bazin I., Bondarenko I., Melichar B., Mueller C., Huber C., Türeci O., Sahin U. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34. doi: 10.1200/JCO.2016.34.18. suppl.LBA4001.
147. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H., Fornaro L., Olesiński T., Caglevic C., Chung H.C., Muro K., Goekkurt E., Mansoor V., McDermott R.S., Shacham-Shmueli E., Chen X., Mayo C., Kang S.P., Ohtsu A., Fuchs C.S.; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123–33. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
148. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Peltola K., Jaeger D., Evans J., de Braud F., Chau I., Harbison C.T., Dorange C., Tschaike M., Le D.T. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2836–44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(5): 443.
149. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Lee H., Choi M., Talasz A., Kang P.S., Cheng J., Loboda A., Lee J., Kang W.K. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 2018; 24(9): 1449–58. doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.
150. Panda A., Mehner J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., Kane M., Sokol L., Stein M.N., Poplin E., Rodriguez-Rodriguez L., Silk A.W., Aisner J., Chan N., Malhotra J., Frankel M., Kaufman H.L., Ali S., Ross J.S., White E.P., Bhanot G., Ganesan S. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(3): 316–20. doi: 10.1093/jnci/djx213.
151. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 1998; 392(6674): 402–5. doi: 10.1038/32918.
152. Gayther S.A., Gorringe K.L., Ramus S.J., Huntsman D., Roviello F., Grehan N., Machado J.C., Pinto E., Seruca R., Halling K., MacLeod P., Powell S.M., Jackson C.E., Ponder B.A., Caldas C. Identification of germline E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res.* 1998; 58(18): 4086–9.
153. Corso G., Intra M., Trentin C., Veronesi P., Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer.* 2016; 15(2): 215–9. doi: 10.1007/s10689-016-9869-5.
154. Kumar S., Long J.M., Ginsberg G.G., Katona B.W. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(23): 2878–86. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2878.
155. Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(2): 223–62. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
156. van Kouwen M.C., Drenth J.P., Oyen W.J., de Bruin J.H., Ligtenberg M.J., Bonenkamp J.J., van Krieken J.H., Nagengast F.M. [18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(19): 6456–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0599.
157. Rocha J.P., Gullo I., Wen X., Devezas V., Baptista M., Oliveira C., Carneiro F. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology.* 2018; 73(6): 878–86. doi: 10.1111/his.13715.
158. Lewis F.R., Mellinger J.D., Hayashi A., Lorelli D., Monaghan K.G., Carneiro F., Huntsman D.G., Jackson C.E., Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery.* 2001; 130(4): 612–7. doi: 10.1067/msy.2001.117099.
159. Hackenson D., Edelman D.A., McGuire T., Weaver D.W., Weber J.D. Prophylactic laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: a case series in a single family. *JSLs.* 2010; 14(3): 348–52. doi: 10.4293/108680810X12924466007449.
160. Haverkamp L., van der Sluis P.C., Ausems M.G., van der Horst S., Siersema P.D., Ruurda J.P., Offerhaus G.J., van Hillegersberg R. Prophylactic Laparoscopic Total Gastrectomy with Jejunal Pouch Reconstruction in Patients Carrying a CDH1 Germline Mutation. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(12): 2120–5. doi: 10.1007/s11605-015-2963-4.
161. Pantelis D., Hüneburg R., Adam R., Holzapfel S., Gevensleben H., Nattermann J., Strassburg C.P., Aretz S., Kalff J.C. Prophylactic total gastrectomy in the management of hereditary tumor syndromes. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(12): 1825–33. doi: 10.1007/s00384-016-2656-9.
162. Pisani P., Oliver W.E., Parkin D.M., Alvarez N., Vivas J. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer.* 1994; 69(6): 1102–5. doi: 10.1038/bjc.1994.216.
163. Park H.A., Nam S.Y., Lee S.K., Kim S.G., Shim K.N., Park S.M., Lee S.Y., Han H.S., Shin Y.M., Kim K.M., Lee K.J., Lee T.Y., Choi I.J., Hong S.S., Kim J.W., Lee Y.J., Kim S.Y., Kim Y., Lee W.C., Chung I.K. The Korean guideline for gastric cancer screening. *J Korean Med Assoc.* 2015; 58(5): 373. doi: 10.5124/jkma.2015.58.5.373.
164. Chang H.S., Park E.C., Chung W., Nam C.M., Choi K.S., Cho E., Cho W.H. Comparing endoscopy and upper gastrointestinal X-ray for gastric cancer screening in South Korea: a cost-utility analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(6): 2721–8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2721.
165. Moon H.H., Kang H.W., Koh S.J., Kim J.W., Shin C.M. Clinicopathological Characteristics of Asymptomatic Young Patients with Gastric Cancer Detected during a Health Checkup. *Korean J Gastroenterol.* 2019; 74(5): 281–90. doi: 10.4166/kjg.2019.74.5.281.

Поступила/Received 17.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пугаев Дмитрий Михайлович**, хирург-онколог 2-го онкологического отделения (абдоминальной онкологии), ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ (Москва, Россия). E-mail: dima.pugaev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4941-973X.

**Любченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

**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.

**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.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Пугаев Дмитрий Михайлович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

**Любченко Людмила Николаевна**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Рябов Андрей Борисович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: 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

*Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry M. Pugaev**, MD, surgical oncologist (oncosurgery department No 2), Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). E-mail: dima.pugaev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4941-973X

**Liudmila N. Lyubchenko**, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

**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.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Dmitry M. Pugaev**: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

**Liudmila N. Lyubchenko**: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Andrey B. Ryabov**: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Andrey D. Kaprin**: 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

*Prof. Lyubchenko L.N. and prof. Kaprin A.D. are members 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: Ахметзянов Ф.Ш., Ахметзянова Р.Ф., Анхимова Л.Е., Горшкова Е.С., Караманян А.В. Комбинированные методы лечения раннего рака молочной железы. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 172–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-172-178

For citation: Akhmetzyanov F.Sh., Akhmetzyanova R.F., Ankhimova L.E., Gorshkova E.S., Karamanyan A.V. Combined modality treatment of early breast cancer. Literature review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 172–178. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-172-178

## КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ф.Ш. Ахметзянов<sup>1,2</sup>, Р.Ф. Ахметзянова<sup>2</sup>, Л.Е. Анхимова<sup>1,3</sup>, Е.С. Горшкова<sup>1,4</sup>,  
А.В. Караманян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан  
Россия, 420029, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, 29

<sup>3</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» Минздрава Республики Татарстан  
Россия, 420036, г. Казань, ул. Лечебная, 7

<sup>4</sup>ГАУЗ «Поликлиника № 20»  
Россия, 420100, г. Казань, ул. Академика Сахарова, 23

### Аннотация

**Цель исследования** – систематический анализ данных о комбинированных методах лечения рака молочной железы при ранних стадиях заболевания с применением послеоперационной, интраоперационной лучевой терапии, имеющих в современной литературе, и оценка новых подходов к лечению раннего рака молочной железы. **Материал и методы.** Поиск источников, соответствующих теме обзора, производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary. Найдено 905 публикаций, посвященных комбинированным методам лечения раннего рака молочной железы, из которых в обзор включены 43 источника. **Результаты.** Анализ данных показал, что частота локальных рецидивов при раннем раке молочной железы ниже при органосохраняющих операциях в сочетании с адъювантной лучевой терапией, чем без нее. Продолжаются исследования по деинтенсификации облучения с применением интраоперационной лучевой терапии для пациенток с низким риском рецидива. Текущие клинические испытания рассматривают возможность отказа от облучения после органосохраняющих операций при раннем раке молочной железы с положительными к гормонам рецепторами у пожилых женщин, получающих адъювантную эндокринную терапию. Понимание характеристик опухолевого процесса позволит персонализировать лечение пациенток с ранним раком молочной железы, снизить возникновение локальных рецидивов заболевания, избежать необоснованных осложнений лечения. **Заключение.** Добиться успеха в повышении выживаемости при раке молочной железы возможно лишь при максимальном контроле над опухолью. Доказана эффективность адъювантной лучевой терапии, являющейся неотъемлемым компонентом в комбинированном лечении раннего рака молочной железы. Однако в исследованиях третьего поколения обсуждается возможность выявления группы низкого риска с благоприятным клиническим прогнозом, получающих адекватную эндокринную терапию, в которой облучение не может обеспечить значительной дополнительной пользы.

**Ключевые слова:** ранний рак молочной железы, органосохраняющее лечение, лучевая терапия.

## COMBINED MODALITY TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER. LITERATURE REVIEW

F.Sh. Akhmetzyanov<sup>1,2</sup>, R.F. Akhmetzyanova<sup>2</sup>, L.E. Ankhimova<sup>1,3</sup>,  
E.S. Gorshkova<sup>1,4</sup>, A.V. Karamanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Cancer Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

29, Sibirsky Trakt, Kazan, 420029, Russia

<sup>3</sup>City Clinical hospital No.7, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

7, Lechebnaya St., Kazan, 420036, Russia

<sup>4</sup>Polyclinic No. 20

23, Academician Sakharov St., Kazan, 420100, Russia

### Abstract

**The object of the study** was to conduct a systematic literature review on combined modality treatment for early-stage breast cancer using postoperative and intraoperative radiation therapy, and consider new treatment approaches for early breast cancer. **Material and Methods.** The search for sources relevant to the review topic was carried out in the Medline, Cochrane Library, and Elibrary systems. A total of 905 studies on combination treatments for early breast cancer were identified, of which 43 were included in the review. **Results.** Data analysis showed that the rate of local relapses in early breast cancer was lower in patients who underwent breast-conserving surgery in combination with adjuvant radiation therapy than in patients without adjuvant radiation therapy. Research is ongoing on radiotherapy deintensification using intraoperative radiation therapy for patients at low risk of recurrence. Ongoing clinical trials support the omission of radiotherapy after breast-conserving surgery for elderly women with hormone receptor-positive early-stage breast cancer, who receive adjuvant endocrine therapy. Understanding the characteristics of the tumor process will allow us to personalize the treatment of patients with early breast cancer, reduce the risk of local relapses, and avoid unnecessary treatment-related complications. **Conclusion.** To improve survival in breast cancer patients is only possible by maximizing the tumor control. The effectiveness of adjuvant radiation therapy, which is an integral component in the combined modality treatment of early breast cancer, has been proven. However, third-generation studies discuss the feasibility of identifying a low-risk group of patients with a favorable clinical prognosis, who receive adequate endocrine therapy, and additional radiation do not provide a significant survival benefit.

**Key words:** early-stage breast cancer, organ-preserving treatment, radiation therapy.

### Актуальность

Ежегодно в мире диагностируется более 2 млн впервые выявленных случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ), в структуре всех злокачественных опухолей данный показатель составляет от 10 до 18 %. Исходя из этого, РМЖ остается важнейшей и наиболее значимой проблемой из-за высокого уровня заболеваемости и смертности [1].

Заболеваемость РМЖ в России за 2021 г. составила 89,25 на 100 тыс. населения, смертность – 26,22 на 100 тыс. населения, а в структуре смертности женщин – 15,9 % [2]. Благодаря проведенным организационным мероприятиям, прежде всего скрининговым обследованиям пациенток, в настоящее время РМЖ I–II стадии выявляется у 72,5 % больных [2–5].

Как известно, выявление ранних форм заболевания позволяет проводить органосохраняющее лечение без или с пластикой местными тканями [6–8]. Раннее выявление РМЖ позволяет снизить экономические затраты на лечение за счет применения таких методов, как хирургические

вмешательства с сохранением молочной железы, не приводящие к ухудшению качества жизни пациенток; щадящие варианты облучения; отмена адъювантной химиотерапии в связи с благоприятными прогностическими факторами у женщин; сокращение койко-дней стационарного пребывания и уменьшение количества дней временной нетрудоспособности пациенток [9].

Результаты исследования 129 692 пациенток с РМЖ T1–2N0–2M0 подтверждают, что при органосохраняющих операциях выживаемость выше на 25 %, чем при мастэктомии [10]. Для больных РМЖ моложе 50 лет применение органосохраняющего лечения в сочетании с лучевой терапией в сравнении с мастэктомией без лучевого компонента снижало риск смерти на 12 %. Однако короткая медиана наблюдений данных исследований не продемонстрировала оценку эффектов органосохраняющих операций и мастэктомий, а именно выявление локального рецидивирования и сохранение этого превосходства у пациенток с раком молочной железы, получающих неоадъювантную химиотерапию [11, 12].



Публикации рандомизированных исследований

Publications of randomized trials

Публикации исследований/ Research publications	Время проведения исследования/ Period of the study	Число больных/ Number of patients	Длительность наблюдения, лет/ Duration of observation, years	Состояние лимфоузлов/ Lymph node status	Частота локальных рецидивов/ Local recurrence rate	
					Операция/ Surgery	Операция + облучение/ Surgery + radiation therapy
NSABP-B-06 [14]	1976–84	1137	15	35 % N+	37 %	11 %
		736		N-	34 %	13 %
		401		N+	43 %	6 %
Ontario [15]	1984–89	837	5	N-	35 %	11 %
Scotland [16]	1985–91	585	5,7	23 % N+	24 %	6 %
St. George/Royal Marsden [17]	1981–90	391	6,8	34 % N+	35 %	12,5 %
EORTC 10853 [18]	1986–96	1100	4,25	20 % N+	17 %	11 %
CALGB [19]	1994–97	636	5	N-	4 %	1 %

Примечания: Protocol B-06 of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-B-06), Cancer and leukemia group B (CALGB), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 10853) randomized phase III trial 10853; таблица составлена авторами.

Notes: Protocol B-06 of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-B-06), Cancer and leukemia group B (CALGB), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 10853) randomized phase III trial 10853; created by the authors.

Неотъемлемой частью противоракового лечения является лучевой компонент, но для предотвращения ошибок лечения необходимы детальное изучение лучевого воздействия на ткани молочной железы, оценка частоты местных рецидивов и отдаленного метастазирования [13]. Существуют различные методы облучения молочной железы, а также зон регионарного метастазирования, обсуждаются показания к лучевой терапии (ЛТ), изменяются взгляды на объем облучаемой ткани для минимизации осложнений, анализируются новые и старые методики с включением лучевого компонента, что может способствовать индивидуализации данного подхода в будущем. Послеоперационное облучение снижает частоту локальных рецидивов при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ I–II стадии, о чем свидетельствует ряд крупных рандомизированных исследований (Исследования NSABP-B-06, Ontario, Scotland, St. George/Royal Marsden, EORTC 10853, CALGB) [14–19] (таблица). Данные исследования показывают, что выполнение органосохраняющих операций с последующей ЛТ снижает частоту локальных рецидивов по сравнению с мастэктомией.

В метаанализе протокола EBCTCG проанализированы результаты исследований по РМЖ и показано снижение риска рецидива в течение 10 лет при включении послеоперационной ЛТ в план лечения [20]. В последнее время большой интерес представляют методы парциальной лучевой терапии, при которых больным ранним РМЖ (РРМЖ) после органосохраняющего вмешательства проводят облучение молочной железы, ограниченное опухолевым ложем и зоной окружающих тканей в пределах 1–2 см. Одной из этих методик является

интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) [21, 22]. В доказательной базе в отношении эффективности ИОЛТ имеются 2 проспективных мультицентровых исследования – TARGIT и ELIOT, период наблюдения в них составлял не менее 5 лет [23, 24]. Результаты ELIOT показали, что те, кто получал ИОЛТ, по сравнению с теми, у кого молочная железа была облучена полностью, имели больший риск развития локального рецидива [25].

Наличие или отсутствие внутрипротокового поражения (EIC – extensive intraductal component) и характеристика краев линии резекции являются одними из факторов, играющих важную прогностическую роль в отношении развития регионарного рецидивирования РМЖ [26, 27]. I. Gage et al., в исследовании JCRT, проводились органосохраняющая операция и послеоперационная ЛТ. Авторами выявлено, что при отсутствии внутрипротокового распространения и отрицательной линии резекции (R0) частота локальных рецидивов составила 1 % в течение 5 лет, при положительной линии резекции (R1) – 19 %, в группе с внутрипротоковым распространением: R0 – 14 % и R1 – 42 % [28].

По данным M.C. Smitt et al., при таком же лечении, как у I. Gage et al., локальных рецидивов в течение 5 лет при наличии внутрипротокового компонента и отрицательной линии резекции не было, а при положительной резекционной линии были в 21 % наблюдений. При отсутствии внутрипротокового компонента и отрицательной линии резекции рецидивы наблюдались в 1 % случаев, при положительной линии резекции – в 11 % [29].

Для пациенток без раковых клеток по линии резекции суммарная очаговая доза на молочную железу составила 50 Гр [30]. Показано, что к

снижению частоты локальных рецидивов с 4,5 до 3,6 % приводит дополнительное облучение ложа опухоли в дозе 10 Гр за 4 сеанса [31].

Учет распространенности первичной опухоли с целью снижения избыточного лучевого воздействия на окружающие ткани и развития ранних и поздних осложнений является не всегда целесообразным. Авторы считают, что вопрос об индивидуализированном подходе при назначении лучевого компонента приобретает особое значение прежде всего у женщин с небольшим размером первичной опухоли (T1–2N1) [32, 33].

Таким образом, добиться повышения выживаемости при раке молочной железы возможно лишь при максимальном контроле над опухолью. Согласно клиническим рекомендациям, базирующимся на результатах рандомизированного исследования III фазы 10853 EORTC, только ограниченному числу пациенток при ранних стадиях, с размером опухолевого узла до 5 см показано экономное органосохраняющее вмешательство в сочетании с лучевой терапией молочной железы и лимфатических узлов, поскольку неоправданное расширение показаний для органосохраняющих операций и различных типов облучения приводит к необходимости реоперации и комплексного лечения в связи с развитием местных рецидивов и отдаленных метастазов. За 10 лет частота локального контроля у пациенток с РРМЖ в группе с органосохраняющей операцией составила 74 % и 85 % – с добавлением лучевого компонента [34]. Д.Р. Ортабаева с соавт. показали, что при лучевой терапии после органосохраняющей операции у 136 пациенток с РМЖ IA стадии pT1N0M0 люминального А, старше 65 лет, показатель 5-летней выживаемости без признаков местного рецидива составил 100 %, в связи с этим остается открытым вопрос о целесообразности ЛТ в каждом конкретном случае [35].

Внедрение в клиническую практику геномных биомаркеров может помочь выявить группу пациенток с РМЖ, которым для предотвращения местных рецидивов после органосохраняющих операций может быть достаточно только адъювантной гормональной терапии [36, 37].

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombé Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Antoni S., Soerjomataram I., Forman D. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015; 137(9): 2060–71. doi: 10.1002/ijc.29670.
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. Хамаза А.А. Оценка эффективности скринингового исследования в раннем выявлении рака молочной железы. Достижения науки и образования. 2022; 6(86): 90–6. [*Khamaza A.A. Evaluation of the effectiveness of screening tests in the early detection of breast cancer. Achievements of Sciences and Education*. 2022; 6(86): 90–6. (in Russian)].
4. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака

В настоящее время ведутся исследования, включающие лучевой компонент из плана лечения у пациенток с РМЖ. На базе Университета Мичигана проводится исследование IDEA, в которое включены больные РМЖ I стадии, в возрасте 50–69 лет, с наличием рецепторов эстрогена и прогестерона и отрицательным HER2-статусом, получающие эндокринную терапию после органосохраняющего лечения. Конечной точкой исследования является оценка частоты локорегионарных рецидивов за 5-летний период [36, 38, 39]. Институт рака Даны Фарбер также инициировал исследование PRECISION, в которое включены женщины в возрасте 50–75 лет с наличием рецепторов эстрогена и прогестерона и отрицательным HER2-статусом, с опухолью размером >2 см, получающие эндокринную терапию после органосохраняющего вмешательства. Авторы также планируют собрать данные о частоте локорегионарных рецидивов в течение 5 лет [36, 38, 40]. В исследовании LUMINA, которое включает женщин старше 55 лет с T1 люминальным А РМЖ, получающих эндокринную терапию после органосохраняющей операции, планируется оценить частоту рецидивов в ипсилатеральной молочной железе в течение 5-летнего наблюдения [36, 38, 41]. В дополнение к этим проспективным когортным исследованиям с исключением лучевого компонента в настоящее время проводятся 2 рандомизированных исследования: EXPERT и DEBRA [38, 42, 43].

#### Заключение

Согласно клиническим рекомендациям, послеоперационная лучевая терапия всей молочной железы является стандартом лечения РМЖ после органосохраняющей операции. Появились альтернативные варианты лечения больных с низким риском рецидива – интраоперационная лучевая терапия. Продолжаются исследования с исключением послеоперационной лучевой терапии при органосохраняющих операциях и благоприятном морфо-генетическом варианте опухоли. Точная оценка опухолевого процесса позволит пересмотреть схему лечения раннего РМЖ и выполнять операции с сохранением молочной железы без последующего облучения.

молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16(4): 21–34. [*Aliyeva G. S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. Tumors of Female Reproductive System*. 2020; 16(4): 21–34. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34.

5. Нарзиева Д.Ф., Ходжаева Д.И. Рак молочной железы: современные аспекты диагностики. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022; 3(4): 99–104. [*Narzиева Д.Ф., Ходжаева Д.И. Breast Cancer: Modern Aspects of Diagnostics. Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022; 3(4): 99–104. (in Russian)].

6. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Онкопластические и органосохраняющие резекции молочной железы при раке. *Медицинский алфавит*. 2022; 1(5): 42–5. [*Rasskazova E.A., Zikiryakhodjaev A.D., Kaprin A.D. Oncoplastic and organ-preserving resections of mammary gland in cancer. Medical Alphabet*. 2022; 1(5): 42–5. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-5-42-45.

7. Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Мазо М.Л. Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет. Доктор.

Py. 2018; 2(146): 35–40. [Rozhkova N.I., Prokopenko S.P., Mazo M.L. Diagnosis and treatment of breast cancer: what has changed in 20 years. Doktor.Ru. 2018; 2(146): 35–40. (in Russian)].

8. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Р.Ф. Способ первичной пластики при раке молочной железы. Патент РФ № 2171636 С2. Заявл. 17.05.1999; Оpubл. 10.08.2001. [Akhmetzyanov F.Sh., Shaikhutdinov N.T., Akhmetzyanova R.F. Method of primary plastic surgery for breast cancer. The patent of the Russian Federation No 2171636 C2. 10.08.2001. (in Russian)].

9. Александрова Л.М., Калинина А.М., Ипатов П.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Каприн А.Д., Бойцов С.А. Выявление рака молочной железы: состояние проблемы, пути решения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5(2): 34–9. [Aleksandrova L. M., Kalinina A.M., Ipatov P.V., Greitsova O.P., Starinskii V.V., Kaprin A.D., Boitsov S.A. Detection of breast cancer: State-of-the-art, ways of solution. Oncology. Journal P.A. Herzen. 2016; 5(2): 34–9. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20165234-39.

10. Legendijk M., van Maaren M.C., Saadatmand S., Strobbe L.J.A., Poortmans P.M.P., Koppert L.B., Tilanus-Linthorst M.M.A., Siesling S. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129, 692 patients. Int J Cancer. 2018; 142(1): 165–75. doi: 10.1002/ijc.31034.

11. Gwark S., Kim H.J., Kim J., Chung I.Y., Kim H.J., Ko B.S., Lee J.W., Son B.H., Ahn S.H., Lee S.B. Survival After Breast-Conserving Surgery Compared with that After Mastectomy in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2023; 30(5): 2845–53. doi: 10.1245/s10434-022-12993-0.

12. Manirakiza A., Irakoze L., Manirakiza S. Comparison of Survival Outcomes between Early Breast Cancer Patients who Underwent Mastectomy and Patients Treated by Breast Conserving Therapy: A Meta Analysis. East Afr Health Res J. 2022; 6(1): 1–10. doi: 10.24248/eahrj.v6i1.672.

13. Салим Н., Шонус Д.Х., Столбовой А.В. Развитие лучевой терапии рака молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017; 6(4): 59–65. [Salim N., Shonus D.Kh., Stolbovoy A.V. Development of radiation therapy for breast cancer. Oncology. Journal P.A. Herzen. 2017; 6(4): 59–65. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176459-65.

14. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1995; 333(22): 1456–61. doi: 10.1056/NEJM199511303332203.

15. Clark R.M., Whelan T., Levine M., Roberts R., Willan A., McCulloch P., Lipa M., Wilkinson R.H., Mahoney L.J. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(22): 1659–64. doi: 10.1093/jnci/88.22.1659.

16. van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Tong D., Winter J., van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in Stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. Eur J Cancer. 1992; 28(4–5): 801–5. doi: 10.1016/0959-8049(92)90118-L.

17. Renton S.C., Gazet J.C., Ford H.T., Corbishley C., Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1996; 22(1): 17–22. doi: 10.1016/s0748-7983-(96)91253-6.

18. Julien J.P., Bijker N., Fentiman I.S., Peterse J.L., Delledonne V., Rouanet P., Avril A., Sylvester R., Mignolet F., Bartelink H., Van Dongen J.A. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet. 2000; 355(9203): 528–33. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06341-2.

19. Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R., Cirincione C.T., Berry D.A., McCormick B., Muss H.B., Smith B.L., Hudis C.A., Winer E.P., Wood W.C. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013; 31(19): 2382–7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615.

20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Correa C., McGale P., Taylor C., Wang Y., Clarke M., Davies C., Peto R., Bijker N., Solin L., Darby S. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010; (41): 162–77. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq039.

21. Чулаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешибан А.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 16–23. [Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. Tumors of Female Reproductive System. 2021; 17(3): 16–23. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

22. Kaiser J., Reitsamer R., Kopp P., Gaisberger C., Kopp M., Fischer T., Zehentmayr F., Sedlmayer F., Fastner G. Intraoperative Electron

Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2018; 13(3): 162–7. doi: 10.1159/000489637.

23. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P., Viale G., Rotmensz N., Sangalli C., Luini A., Veronesi P., Galimberti V., Zurrida S., Leonardi M.C., Lazzari R., Cattani F., Gentilini O., Intra M., Caldarella P., Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol. 2013; 14(13): 1269–77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.

24. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., Tobias J.S., Joseph D.J., Keshtgar M., Flyger H.L., Massarut S., Alvarado M., Saunders C., Eiermann W., Metaxas M., Sperk E., Sutterlin M., Brown D., Esserman L., Roncadin M., Thompson A., Dewar J.A., Holtveg H.M., Pigorsch S., Falzon M., Harris E., Matthews A., Brew-Graves C., Potyka I., Corica T., Williams N.R., Baum M.; TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet. 2014; 383(9917): 603–13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. Erratum in: Lancet. 2014; 383(9917): 602.

25. Shah C. Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer: Are We There Yet? Ann Surg Oncol. 2021; 28(1): 20–21. doi: 10.1245/s10434-020-09356-y.

26. Corsi F., Albasini S., Ciciriello S., Villani L., Truffi M., Sevieri M., Sorrentino L. Extensive Intraductal Component in Breast Cancer: What Role in Disease-Free Survival? J Surg Res. 2023; 283: 233–40. doi: 10.1016/j.jss.2022.10.094.

27. Lepomäki M., Karhunen-Enckell U., Tuominen J., Kronqvist P., Oksala N., Murtola T., Roine A. Tumor margins that lead to reoperation in breast cancer: A retrospective register study of 4,489 patients. J Surg Oncol. 2022; 125(4): 577–88. doi: 10.1002/jso.26749.

28. Gage I., Schnitt S.J., Nixon A.J., Silver B., Recht A., Troyan S.L., Eberlein T., Love S.M., Gelman R., Harris J.R., Connolly J.L. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Cancer. 1996; 78(9): 1921–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<1921::aid-cnrcr12>3.0.co;2-#.

29. Smitt M.C., Nowels K.W., Zdeblick M.J., Jeffrey S., Carlson R.W., Stockdale F.E., Gaffinet D.R. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. Cancer. 1995; 76(2): 259–67. doi: 10.1002/1097-0142(19950715)76:2<259::aid-cnrcr2820760216>3.0.co;2-2.

30. Pezner R.D., Wagman L.D., Ben-Ezra J., Odom-Maryon T. Breast conservation therapy: local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost. Breast Cancer Res Treat. 1994; 32(3): 261–7. doi: 10.1007/BF00666003.

31. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C., Coquard R., Montbarbon X., Ardiat J.M., Mamelie N., Gérard J.P. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol. 1997; 15(3): 963–8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.963.

32. Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М. Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы. Радиация и риск. 2014; 23(2): 102–11. [Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Differentiated approach to prescribing adjuvant radiation therapy in patients with operable breast cancer. Radiation and Risk. 2014; 23(2): 102–11. (in Russian)].

33. Parijs V.H., Cecilia-Joseph E., Gorobets O., Storme G., Adrienssens N., Heyndrickx B., Verschraegen C., Nguyen N.P., Ridder M.D., Vinh-Hung V. Lung-Heart. Lung-heart toxicity in a randomized clinical trial of hypofractionated image guided radiation therapy for breast cancer. Preprints. 2022; 1. doi: 10.20944/preprints202212.0214.v1.

34. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N., Meijnen P., Peterse J.L., Bogaerts J., Van Hoorebeek L., Julien J.P., Gennaro M., Rouanet P., Avril A., Fentiman I.S., Bartelink H., Rutgers E.J. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006; 24(21): 3381–7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1366.

35. Ортабаева Д.Р., Зирияходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Каприн А.Д. Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(3): 24–8. [Ortabaeva D.R., Zikiryakhodzhayev A.D., Rasskazova E.A., Saribekyan E.K., Kaprin A.D. Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy. Tumors of Female Reproductive System. 2022; 18(3): 24–8. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28.

36. Liveringhouse C.L., Washington I.R., Diaz R., Jimenez R.B., Harris E.E., Rabinovitch R., Woodward W.A., Torres-Roca J.F., Ahmed K.A.



Genomically guided breast radiation therapy: a review of the current data and future directions. *Adv Radiat Oncol.* 2021; 6(4). doi: 10.1016/j.adro.2021.100731.

37. *Chadha M., Ghiassi-Nejad Z., Cate S., Gillego A., Wallach J., Boolbol S.K.* Oncotype score as a predictor of local-regional recurrence in early stage breast cancer (BC). *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2017; 99(2): 54–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.137.

38. *Allen S.G., Speers C., Jagsi R.* Tailoring the Omission of Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer Based on Tumor Biology. *Semin Radiat Oncol.* 2022; 32(3): 198–206. doi: 10.1016/j.semradi.2022.01.006.

39. *The IDEA Study* [Internet]. (Individualized Decisions for Endocrine Therapy Alone) [cited 2022 Dec 1]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400190>.

40. *The PRECISION Trial* [Internet]. (Profiling Early Breast Cancer for Radiotherapy Omission): A Phase II Study of Breast-Conserving Surgery Without Adjuvant Radiotherapy for Favorable-Risk Breast Cancer. [cited 2022 Dec 1]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653755>.

41. *Whelan T.J., Smith S., Nielsen T.O., Parpia S., Fyles A.W., Bane A., Liu F., Grimard L., Stevens C., Bowen J., Provencher S., Rakovitch E., Theberge V., Mulligan A.M., Akra M.A., Voduc K.D., Hjal T., Dayes I.S., Pond G.R., Levine M.N.* LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *J Clin Oncol.* 2022; 40(17). doi: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA501.

42. *De-Escalation of Breast Radiation Trial* for Hormone Sensitive, HER-2 Negative, Oncotype Recurrence Score Less Than or Equal to 18 Breast Cancer (DEBRA) [Internet]. [cited 2022 Dec 1]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04852887>.

43. *EXamining PErsonalised Radiation Therapy* for Low-risk Early Breast Cancer (EXPERT) [Internet]. [cited 2022 Dec 1]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889874>.

Поступила/Received 06.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 04.12.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ахметзянов Фоат Шайхутдинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель хирургической клиники ЛДК2, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0002-4516-1997.

**Ахметзянова Резеда Фоатовна**, онколог хирургического отделения мягких тканей ЛДК2, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0003-0709-6669.

**Анхимова Любовь Евгеньевна**, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0003-4232-978X.

**Горшкова Евгения Сергеевна**, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог, ГАУЗ «Поликлиника № 20» (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0002-4146-1343.

**Караманян Ангелина Варгановна**, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань, Россия). ORCID: 0000-0002-0709-6669.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Ахметзянов Фоат Шайхутдинович**: редактирование.

**Ахметзянова Резеда Фоатовна**: обработка материала и написание текста статьи.

**Анхимова Любовь Евгеньевна**: обработка материала и написание текста статьи.

**Горшкова Евгения Сергеевна**: сбор и обработка материала.

**Караманян Ангелина Варгановна**: 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.

## ABOUT THE AUTHORS

**Foat Sh. Akhmetzyanov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of Surgical Clinic, Republican Clinical Cancer Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0002-4516-1997.

**Reseda F. Akhmetzyanova**, MD, Oncologist of Surgical Department of Soft Tissues, Republican Clinical Cancer Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0003-0709-6669.

**Lyubov E. Ankhimova**, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; oncologist, City Clinical hospital No 7, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0003-4232-978X.

**Evgenia S. Gorshkova**, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; oncologist, Polyclinic No. 20 (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0002-4146-1343.

**Angelina V. Karamanyan**, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0002-0709-6669.



## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Foat Sh. Akhmetzyanov:** editing of the manuscript.

**Reseda F. Akhmetzyanova:** material processing and text writing.

**Lyubov E. Ankhimova:** material processing and text writing.

**Evgenia S. Gorshkova:** data collection and analysis.

**Angelina V. Karamanyan:** data collection and analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible 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.*

Для цитирования: Черняков А.А., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Спирина Л.В., Чернышова А.Л., Мухамедов М.Р., Диль О.С. Рак щитовидной железы на фоне беременности. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 179–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-179-184  
For citation: Chernyakov A.A., Chizhevskaya S.Y., Choyazonov E.L., Balatskaya L.N., Spirina L.V., Chernyshova A.L., Mukhamedov M.R., Dil O.S. Thyroid cancer occurring during pregnancy. Literature review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 179–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-179-184

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Черняков<sup>1</sup>, С.Ю. Чижевская<sup>1,2</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,2</sup>, Л.Н. Балацкая<sup>1</sup>,  
Л.В. Спирина<sup>1,2</sup>, А.Л. Чернышова<sup>1</sup>, М.Р. Мухамедов<sup>1</sup>, О.С. Диль<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

**Введение.** Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных эндокринных опухолей, занимая 2 % в общей структуре онкологических заболеваний в России и 2,3 % в мире. Существует множество исследований, доказывающих влияние гормонального фона на течение и прогноз рака щитовидной железы, в частности, большой вклад вносят женские половые гормоны: эстрогены и прогестерон. Поэтому течение рака щитовидной железы на фоне беременности должно иметь определенные отличия по сравнению с небеременными женщинами. **Цель исследования** – проанализировать литературные источники, касающиеся рака щитовидной железы на фоне беременности, а также гормонального статуса опухолей щитовидной железы, и сделать выводы о влиянии беременности на течение и прогноз РЩЖ. **Материал и методы.** Поиск литературных источников производился в поисковых системах Cochrane, Library, Elibrary. В обзор были включены исследования с 1981 по 2022 г. **Заключение.** Большинство исследователей сходятся во мнении, что беременность не является отягощающим фактором для течения и исхода РЩЖ, однако остаются неизученными аспекты, касающиеся гормонального влияния и рецепторного статуса РЩЖ.

**Ключевые слова:** беременность, рак щитовидной железы, рецепторный статус опухоли.

## THYROID CANCER OCCURRING DURING PREGNANCY. LITERATURE REVIEW

A.A. Chernyakov<sup>1</sup>, S.Y. Chizhevskaya<sup>1,2</sup>, E.L. Choyazonov<sup>1,2</sup>, L.N. Balatskaya<sup>1</sup>,  
L.V. Spirina<sup>1,2</sup>, A.L. Chernyshova<sup>1</sup>, M.R. Mukhamedov<sup>1</sup>, O.S. Dil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

**Introduction.** Thyroid cancer is the most common endocrine malignancies accounting for approximately 2 % of all cancers in Russia and 2.3 % in the world. Several studies have reported on the influence of hormonal status on the prognosis of thyroid cancer, in particular, female sex hormones, such as estrogens and progesterone, contribute to thyroid cell proliferation. In this regard, thyroid cancer occurring during pregnancy is of particular interest. **The purpose of the study** was to analyze the literature sources concerning thyroid cancer occurring during pregnancy and to evaluate the impact of pregnancy on the progression of thyroid cancer. **Material and**

**Methods.** A literature search was conducted using Cochrane, Library, and Elibrary databases. The review included studies from 1981 to 2022. **Conclusion.** Currently, most studies report that pregnancy does not adversely affect the outcomes of thyroid cancer; however, many aspects concerning the hormonal effect and receptor status of thyroid cancer require more detailed study.

**Key words:** pregnancy, thyroid cancer, tumor receptor status.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных эндокринных опухолей, занимая около 2 % в общей структуре онкологических заболеваний в России и 2,3 % в мире [1–3]. Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, пациенты с РЩЖ занимают пятое место (5,8 %), опережая рак шейки матки (5,5 %), прямой кишки (4,2 %), желудка (3,5 %), яичников (3,3 %) [1].

Морфологическая классификация РЩЖ включает в себя несколько вариантов: папиллярный, фолликулярный, медуллярный и анапластический раки. В 90–95 % случаев встречаются папиллярный и фолликулярный варианты РЩЖ, возникающие из А- и В- клеток фолликулярного эпителия. Доля медуллярного рака, происходящего из парафолликулярных С-клеток, составляет 4 %. Самый редкий вариант РЩЖ – анапластический (недифференцированный), который составляет 0,2–0,5 %, его источником являются любые клетки щитовидной железы (ЩЖ) [4, 5].

Папиллярный рак чаще всего встречается в возрасте 20–30 лет, однако и в более позднем возрасте он наблюдается достаточно часто. Этот вариант РЩЖ характеризуется медленным ростом и метастазированием в регионарные лимфатические узлы, где опухолевые клетки достаточно долго могут персистировать без последующего метастазирования. Данный морфологический вариант имеет более благоприятный прогноз. Фолликулярный РЩЖ распространен среди взрослых, преимущественно в возрасте 50–60 лет. Он характеризуется ранним лимфо- и гематогенным метастазированием. Медуллярный рак является более агрессивным, при нем 10-летняя выживаемость после тиреоидэктомии не превышает 50 % [6]. Существуют семейные формы РЩЖ при синдроме множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2А- и 2В-типов. При этом синдроме частота медуллярного рака возрастает до 25 %. Анапластический РЩЖ отличает крайне агрессивное течение за счет местного инвазивного роста и частого метастазирования.

По данным эпидемиологических исследований, злокачественные новообразования (ЗНО) щитовидной железы встречаются чаще у лиц женского пола. Различия в уровнях заболеваемости РЩЖ между лицами мужского и женского пола начинают прослеживаться после 14 лет, до этого возраста заболеваемость среди разных полов не отличается. В постменопаузальном периоде заболеваемость РЩЖ у женщин становится прямо пропорциональной возрасту и начинает приближаться к таковой у

мужчин [7, 8]. Данные обстоятельства позволяют судить о вкладе женских половых гормонов в канцерогенез РЩЖ. В связи с этим особый интерес представляет РЩЖ, протекающий на фоне беременности, так как во время гестации гормональный фон женщины значительно изменяется.

Эстрогены относятся к половым гормонам стероидного ряда. Существует три «классических» варианта эстрогенов: эстрон, эстрадиол и эстриол. Самым функционально активным из них является эстрадиол, и именно у него самая высокая аффинность к соответствующим рецепторам. У женщин существуют следующие пути синтеза эстрогенов: гонадный, который локализуется в яичниках женщины; внегонадный, к которому относятся следующие локализации: печень, жировая ткань, сетчатая зона надпочечников, а также синтез эстрогенов плацентой [8]. Активирующую роль эстрогенов в отношении тиреоцитов подтверждает целый ряд наблюдений. Описано циклическое изменение объема определенных узлов ЩЖ в различные фазы менструального цикла, а также их же стойкое увеличение с наступлением менархе или беременности [8, 10].

Наличие рецепторов эстрадиола (ЭР) в нормальных и опухолевых клетках щитовидной железы, а также их взаимосвязь с морфологическим вариантом РЩЖ легли в основу множества работ. S. Xu et al. при помощи иммуногистохимических методов определили экспрессию эстрогеновых рецепторов в нормальных тиреоцитах, аденоме, узловом зобе, дифференцированном и недифференцированном видах РЩЖ [9]. Y. Lee et al., исследуя рецепторы к эстрогенам в различных морфологических вариантах РЩЖ, установили, что только в клетках папиллярного РЩЖ экспрессируются рецепторы как эстрогенов, так и прогестеронов (ПР). Причем ПР не экспрессируются в соседних с опухолями клетках ЩЖ [11]. Однако до конца остается не ясным вклад ПР в патофизиологию опухолей ЩЖ. Имеют ли они активирующее или тормозящее (протективное) влияние в отношении прогрессирования опухоли.

Различают два вида рецепторов эстрогенов (ЭР) – ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , которые в различных соотношениях экспрессируются во многих тканях и органах, реализуя в основном противоположные эффекты. Первые способствуют пролиферации клеток, стимуляции инвазивной активности и интенсифицируют способность к миграции. Вторые, напротив, угнетают пролиферацию и способствуют апоптозу [12–14]. Изменение соотношений видов ЭР в виде увеличения ЭР $\alpha$  и уменьшения

ЭРβ, а также состояния, сопровождающиеся гиперэстрогенией, ассоциированы с агрессивными вариантами течения РЩЖ. А. Heikila et al. пишут о необходимости более активной терапии при уменьшении экспрессии ЭРβ [15].

Важное значение при беременности имеет хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Установлено, что ХГЧ по своему строению подобен тиреотропному гормону (ТТГ): они имеют одинаковые по структуре α-субъединицы [16–19]. Во время нормальной беременности ХГЧ обладает активирующим влиянием на рецепторы к ТТГ в клетках ЩЖ, что приводит к резкому повышению продукции ТГ. Возросшие уровни тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи тормозят секрецию ТТГ. Таким образом, имеет место частичное торможение гипофиза. Однако у отдельных женщин избыток ХГЧ оказывает парадоксально более выраженное стимулирующее действие, что, вероятнее всего, объясняется индивидуальными различиями в структуре гликозилированного циркулирующего ХГЧ, дисбалансом секреции ХГЧ с временной гиперпродукцией бета-субъединицы, повышением сродства к рецепторам ТТГ. Необходимо отметить, что вследствие генетических, конституциональных различий, при многоплодной беременности в связи с большой массой трофобласта наблюдается более высокий уровень концентрации ХГЧ в крови [20]. В данной ситуации продукция ТТГ гипофизом подавляется значительно [21].

Рассматривая проблему взаимосвязи РЩЖ и беременности, нельзя не упомянуть о количественном и качественном изменениях в соотношении гормонов. На ранних сроках беременности гормональные изменения обусловлены активностью желтого тела яичников, которое начинает синтезировать прогестерон. По мере своего развития плацента выполняет основную эндокринную функцию, в ней начинается синтез прогестерона, хорионического гонадотропина (ХГ), плацентарного лактогена, кортикотропин-рилизинг-фактора, эстрогенов [22, 23]. В зависимости от срока беременности наблюдается прямо пропорциональное повышение уровня практически всех гормонов в крови, за исключением ХГ. Хорионический гонадотропин достигает своего пика на 10-й нед беременности, а затем плавно снижается до 20-й нед, выходя на плато и сохраняя данный уровень на протяжении всей беременности [23].

Рассмотрев взаимосвязь беременности и щитовидной железы в зависимости от гормонального статуса женщины, логично перейти к исследованиям, касающимся течения РЩЖ на фоне беременности. Следует отметить, что точки зрения разных ученых достаточно противоречивы. В одних из первых работ, посвященных данной проблеме и датированных прошлым веком, общепризнанным считалось протективное влияние беременности на

РЩЖ. Q. Molteni et al. в 1981 г. формулируют следующее положение: достоверно не определяется ухудшение течения РЩЖ на фоне беременности. Однако в отношении данной работы следует сделать ряд замечаний. Во-первых, авторами приведено небольшое число наблюдений (40 случаев). Во-вторых, образцы в исследуемой группе были представлены не только РЩЖ, но и ЗНО слонных желез, кожи области головы и шеи, меланомой и др. [24]. В 1994 г. в исследовании, проведенном регистром опухолей Нью-Мексико, сообщалось, что выживаемость при РЩЖ у 22 беременных женщин в возрасте 18–46 лет существенно не отличалась от таковой у небеременных женщин соответствующего возраста, также страдающих раком щитовидной железы [25]. Авторы из университета Огайо (1997) считают, что влияние беременности на течение и исход злокачественных новообразований щитовидной железы незначительно, хотя они и признают определенный вклад гормонов, продуцируемых во время беременности, в частности ХГЧ, на течение онкологического процесса. Исследование включало 61 беременную и 528 небеременных женщин. Авторы затрудняются дать точные оценки относительно взаимосвязи гормонального статуса беременной женщины и исхода РЩЖ [26].

Крайне важным представляется исследование S. Yasmeen et al. (2005), в котором анализируется 595 случаев РЩЖ, ассоциированного с беременностью. Исследователи сделали несколько выводов: беременность не является каким-либо фоном (профилактирующим или отягощающим) для течения РЩЖ; она не влияет на исход, безрецидивную выживаемость или смертность от РЩЖ [27]. Аналогичной точки зрения придерживаются и европейские ученые, которые в 2010 г. писали о маловероятном влиянии беременности на течение и исход дифференцированного РЩЖ [28]. Здесь необходимо сделать уточнение. Авторы рассматривают связь беременности у женщин и течения дифференцированного (папиллярный, фолликулярный) РЩЖ. В статье не упоминаются другие морфологические варианты (анapластический, медуллярный РЩЖ), которые отличаются более неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Кроме того, эти гистологические варианты не обладают рецепторами к прогестерону, но экспрессируют значительное количество рецепторов эстрогенов.

В то же время есть работы, которые ставят под сомнения приведенные выше выводы и утверждают, что беременность и сопровождающее ее увеличение эстриола, в меньшей степени эстрадиола и эстрогена, негативным образом сказываются на течении РЩЖ. В частности, M. Vaiman et al. сообщают о более высокой частоте рецидива РЩЖ среди беременных женщин или женщин на первом году после родов. Высокий уровень эстрадиола в данных наблюдениях ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом [29]. Приводятся дан-



ные, что в опухолях, диагностированных на фоне беременности, экспрессия ЭРа значимо выше, чем у небеременных женщин, что расценивается как неблагоприятный прогностический признак [29, 30]. Есть также сведения о случаях прогрессирования микрокарцином ЩЖ на различных сроках гестации [31, 32].

Тем не менее большинство исследований за последние 2–3 года убедительно показывают отсутствие влияния беременности на РЩЖ. Q. Cao et al. осуществили обширное ретроспективное исследование [33]. Они выбрали 18 332 случая РЩЖ (из них 96 – беременные женщины, 18 236 – контроль). После тщательного отбора и исключения неподходящих кандидатов из контрольной группы принято решение оставить 192 случая в группе контроля. Выявлено, что значимые различия в отношении исхода и течения РЩЖ между группой контроля и группой беременных отсутствуют. Наблюдались лишь повышенные уровни свободного тироксина (15,47 [13,61–17,67] vs 14,38 [13,20–15,81] pmol/mL;  $p < 0,001$ ), АТ-ТПО (43,55 [31,43–71,43] vs 35,95 [28,00–48,03] U/mL;  $p = 0,008$ ), но схожие уровни ТТГ (1,46 [0,56–3,15] vs 1,36 [0,81–1,92] mIU/mL;

$p = 0,142$ ). Исследование в подтверждение данного факта недавно проведено в Бразилии (2021), в котором на основании анализа 96 случаев беременности, отягощенной РЩЖ, сделан вывод о том, что беременность не имеет значимого влияния на течение РЩЖ. Прогрессирование после беременности на фоне РЩЖ было связано с более агрессивным вариантом опухоли [34]. Н. Yamazaki et al. включали в ретроспективное исследование все случаи РЩЖ с отдаленными метастазами у лиц женского пола моложе 45 лет, возникшие с января 2005 по июнь 2021 г. Из 125 пациенток отобрано 28 беременных, а остальные 97 женщин включены в группу контроля. При этом РЩЖ с отдаленными метастазами оставался неизменным даже на фоне беременности [35].

### Заключение

В настоящее время большая часть исследователей сходятся во мнении, что беременность не является отягощающим фактором для течения и исхода РЩЖ, однако требуют более детального изучения вопросы, касающиеся гормонального влияния и рецепторного статуса РЩЖ во время беременности.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].
2. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 16.02.2023]. URL: <http://www.who.int/topics/ru>.
3. Lukas J., Drabek J., Lukas D., Dusek L., Gatek J. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(3): 266–75. doi: 10.5507/bp.2012.086.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М., 2019. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. National guide: Endocrinology. Moscow, 2019. (in Russian)].
5. Lee S.Y., Pearce E.N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18(3): 158–71. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z.
6. Tsakiridis L., Giouleka S., Kourtis A., Mamopoulos A., Athanasiadis A., Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2022; 77(1): 45–62. doi: 10.1097/OGX.0000000000000960.
7. Jonklaas J., Nogueras-Gonzalez G., Munsell M., Litofsky D., Ain K.B., Bigos S.T., Brierley J.D., Cooper D.S., Haugen B.R., Ladenson P.W., Magner J., Robbins J., Ross D.S., Skarulis M.C., Steward D.L., Maxon H.R., Sherman S.I.; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(6): 878–87. doi: 10.1210/jc.2011-2864.
8. Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2014; 21(5): 273–83. doi: 10.1530/ERC-14-0053.
9. Xu S., Chen G., Peng W. Estrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for pathogenesis of thyroid nodules? J Endocrinol. 2013; 218: 125–33. doi: 10.1530/JOE-13-0029.
10. Singh S., Sandhu S. Thyroid Disease and Pregnancy. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
11. Lee Y.S., Lim H., Chang H.S., Park C.S. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. J Korean Med Sci. 2014; 29(5): 676–9. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.676.
12. Dong W., Zhang H., Li J., Guan H., He L., Wang Z., Shan Z., Teng W. Estrogen Induces Metastatic Potential of Papillary Thyroid Cancer Cells through Estrogen Receptor  $\alpha$  and  $\beta$ . Int J Endocrinol. 2013; 2013: 941568. doi: 10.1155/2013/941568.
13. Huang Y., Dong W., Li J., Zhang H., Shan Z., Teng W. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- $\alpha$  and  $\beta$  in papillary thyroid carcinoma. BMC Cancer. 2014; 14: 383. doi: 10.1186/1471-2407-14-383.
14. Rajoria S., Suriano R., George A.L., Kamat A., Schantz S.P., Geliebter J., Tiwari R.K. Molecular target based combinational therapeutic approaches in thyroid cancer. J Transl Med. 2012; 10: 81. doi: 10.1186/1479-5876-10-81.
15. Heikkilä A., Hagström J., Mäenpää H., Louhimo J., Siirtonen P., Heiskanen I., Haglund C., Arola J. Loss of estrogen receptor Beta expression in follicular thyroid carcinoma predicts poor outcome. Thyroid. 2013; 23(4): 456–65. doi: 10.1089/thy.2012.0363.
16. Korevaar T.I., Steegers E.A., de Rijke Y.B., Schalekamp-Timmermans S., Visser W.E., Hofman A., Jaddoe V.W., Tiemeier H., Visser T.J., Medici M., Peeters R.P. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. Eur J Epidemiol. 2015; 30(9): 1057–66. doi: 10.1007/s10654-015-0039-0.
17. Maity M., Sen K., Sen S., Lahiri S. Studies on stabilities of some human chorionic gonadotropin complexes with  $\beta$ -emitting radionuclides. Appl Radiat Isot. 2011; 69(2): 316–9. doi: 10.1016/j.apradiso.2010.11.019.
18. Moleti M., Trimarchi F., Vermiglio A. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr Pract. 2014; 20(6): 589–96. doi: 10.4158/EP13341.RA.
19. Negro R., Mestman J. Thyroid disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25: 927–43. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.010.
20. Романенко Т.Г., Чайка О.И. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. Международный эндокринологический журнал. 2014; 4(60): 89–94. [Romanenko T.G., Chaika O.I. Features of thyroid gland functioning in pregnant women on the background of iodine deficiency. International Journal of Endocrinology. 2014; 4(60): 89–94. (in Russian)].
21. Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности. Международный эндокринологический журнал. 2015; 2(66): 111–6. [Lutsenko L.A. Thyroid pathology in women of reproductive age: preconceptional preparation and management tactics during pregnancy. International Journal of Endocrinology. 2015; 2(66): 111–6. (in Russian)].
22. Туманова Л.Е., Коломиец Е.В. Современный взгляд на эндокринную функцию плаценты (обзор литературы). Перинатология и педиатрия. 2016; 4(68): 33–6. [Tumanova L.E., Kolomiets E.V. Modern view on the endocrine function of the placenta. (literature review). Perinatology and Pediatrics. 2016; 4(68): 33–6. (in Russian)].
23. Papaleontiou M., Haymart M.R. Thyroid nodules and cancer during pregnancy, post-partum and preconception planning: Addressing the uncertainties and challenges. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020; 34(4). doi: 10.1016/j.beem.2019.101363.
24. Molteni A., Warpeha R.L., Brizio-Molteni L., Fors E.M. Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and

normal tissue. Arch Surg. 1981; 116(2): 207–10. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380140053012.

25. Herzon F.S., Morris D.M., Segal M.N., Rauch G., Parnell T. Co-existent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 120(11): 1191–3. doi: 10.1001/archotol.1994.01880350009002.

26. Moosa M., Mazzaferri E.L. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(9): 2862–6. doi: 10.1210/jcem.82.9.4247.

27. Yasmeen S., Cress R., Romano P.S., Xing G., Berger-Chen S., Danielsen B., Smith L.H. Thyroid cancer in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 91(1): 15–20. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.06.022.

28. Vannucchi G., Perrino M., Rossi S. The diagnosis of differentiated thyroid cancer during pregnancy or in two first year postpartum is a significant indicator of persistent disease. Eur J Endocrinol. 2010; 162: 145–51.

29. Vaiman M., Olevson Y., Habler L., Eviatar E., Zehari S., Sandbank J., Kessler A. The estrogen receptors in the papillary carcinoma of the thyroid gland. Oncol Res. 2010; 18(11–12): 537–40. doi: 10.3727/096504010x12767359113802.

30. Mazzaferri E.L. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(2): 265–72. doi: 10.1210/jc.2010-1624.

31. Dong W., Li J., Huang Y., Zhang H., Shan Zh., Teng W. Differential expression patterns of estrogen receptor (ER)- $\beta$  splice variants between papillary thyroid cancer and nodular thyroid goiter. Med. Sci. Monit. 2012; 18: 351–5. doi: 10.12659/msm.883344

32. Schlumberger M., Borget I., Nascimento C., Brassard M., Lebeulx S. Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7(10): 625–8. doi: 10.1038/nrendo.2011.133.

33. Cao Q., Zhu H., Zhang J., Li Y., Huang W. Pregnancy Outcomes in Thyroid Cancer Survivors: A Propensity Score-Matched Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Feb 17; 13: 816132. doi: 10.3389/fendo.2022.816132.

34. Nobre G.M., Tramontin M.Y., Treistman N., Alves P.A. Jr., Andrade F.A., Bulzico D.A., Corbo R. Pregnancy has no significant impact on the prognosis of differentiated thyroid cancer. Arch Endocrinol Metab. 2021; 65(6): 768–77. doi: 10.20945/2359-3997000000413.

35. Yamazaki H., Sugino K., Noh J.Y., Katoh R., Matsuzu K., Masaki C., Akaishi J., Hames K.Y., Tomoda C., Suzuki A., Ohkuwa K., Kitagawa W., Nagahama M., Rino Y., Ito K. Clinical course and outcome of differentiated thyroid cancer patients with pregnancy after diagnosis of distant metastasis. Endocrine. 2022; 76(1): 78–84. doi: 10.1007/s12020-021-02969-7.

Поступила/Received 21.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 07.06.2023

Принята к публикации/Accepted 26.06.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Черняков Александр Алексеевич**, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: a.cherniackow@yandex.ru. SPIN-код: 6269-5998. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

**Чижевская Светлана Юрьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9561-3382. Author ID (Scopus): 23033628800. Researcher ID (WOS): C-8960-2012. ORCID: 0000-0003-2974-4778.

**Чойнзонов Евгений Лхамациренович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Author ID (Scopus): 6603352329. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Балацкая Лидия Николаевна**, доктор биологических 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: 1894-4904. Author ID (Scopus): 6505716404. Researcher ID (WOS): C-8989-2012. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

**Спирина Людмила Викторовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Author ID (Scopus): 36960462500. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

**Чернышова Алена Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

**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. Author ID (Scopus): 24734163700. Researcher ID (WOS): D-1152-2012. ORCID: 0000-0001-6262-7202.

**Диль Ольга Сергеевна**, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7265-4352. ORCID: 0000-0001-6562-7574.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Черняков Александр Алексеевич**: работа с литературой, перевод статей, написание обзора.

**Чижевская Светлана Юрьевна**: предложение темы литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Чойнзонов Евгений Лхамациренович**: предложение темы литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Балацкая Лидия Николаевна**: поиск и анализ литературных источников.

**Спирина Людмила Викторовна**: поиск и анализ литературных источников.

**Чернышова Алена Леонидовна:** формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературой, анализ полученных результатов.

**Мухамедов Марат Рафкатович:** поиск и анализ литературных источников, перевод статей.

**Диль Ольга Сергеевна:** работа с литературой.

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**

*Автор Чойнзон Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

**Alexander A. Chernyakov**, MD, Physician, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: a.cherniackow@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

**Svetlana Yu. Chizhevskaya**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 23033628800. Researcher ID (WOS): C-8960-2012. ORCID: 0000-0003-2974-4778.

**Evgeny L. Choynzonov**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6603352329. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Lidiya N. Balatskaya**, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 6505716404. Researcher ID (WOS): C-8989-2012. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

**Lyudmila V. Spirina**, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 36960462500. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

**Alyona L. Chernyshova**, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

**Marat R. Mukhamedov**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 24734163700. Researcher ID (WOS): D-1152-2012. ORCID: 0000-0001-6262-7202.

**Olga S. Dil**, MD, Physician, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6562-7574.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Alexander A. Chernyakov:** data collection, writing of the manuscript.

**Svetlana Yu. Chizhevskaya:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Evgeny L. Choynzonov:** critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Lidiya N. Balatskaya:** data collection and analysis.

**Lyudmila V. Spirina:** data collection and analysis.

**Alyona L. Chernyshova:** study conception, writing the manuscript, data analysis.

**Marat R. Mukhamedov:** data collection and analysis.

**Olga S. Dil:** data collection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be responsible 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. Choynzonov E.L. is editor-in-chief 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.*





NEOMED

Поставка  
высокотехнологич-  
ного медицинского  
оборудования  
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413  
+7 (3822) 60-99-32  
[neomed.tomsk.ru](http://neomed.tomsk.ru)