

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 23, № 1' 2024

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 23, № 1' 2024

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 22.03.2024 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 22,25; усл. печ. л. 21,0; уч.-изд. л. 22,6.

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 23, № 1 2024

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. Слоניםкая, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

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

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

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

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

В.В. 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

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

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

Address of the Editorial Office:

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

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Digital Certificate No FC77-85416 of June 13, 2023). Series PI No. ФС77-85416.

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: 22.03.2024
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. 23, № 1 2024

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

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

Executive Editors:

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

Editorial Board:

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Чойнзонов Е.Л., Некрылов С.А., Чердынцева Н.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук – 45 лет 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Морозова А.В., Калинин И.В. Сравнение эффективности интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы 36

Миронова Д.Ю., Скоропад В.Ю., Колобаев И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности и воспроизводимости неoadъювантного (2 цикла химиотерапии по схеме FLOT + химиолучевая терапия) и хирургического этапов лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка 45

Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Корнева Ю.С. Анализ влияния циторедуктивных операций у больных с олигометастатическим раком почки в клинической практике 53

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Холбобозода Р.Ф., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Крашенинников А.А., Тараки И.А., Каприн А.Д. Предоперационный уровень половых гормонов как предиктор морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка 63

Перепечаева М.Л., Горева О.Б., Березина О.В., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю. miR-155 и miR-223 как маркеры клинических особенностей течения хронического лимфолейкоза 75

Калинчук А.Ю., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. Визуализация контакта PD-L1-положительных и PD-1-положительных иммунных клеток в микроокружении рака молочной железы 87

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Сухих Е.С., Лисин В.А., Новиков В.А. Дистанционная нейтронная терапия в Томске: 40 лет на службе онкологии 98

Комаров М.И., Жумабаев Н.К., Климов А.В., Аракелян Г.А., Матвеев А.В., Хачатурян А.В., Земскова В.Ю., Матвеев В.Б. Первый опыт робот-ассистированной резекции почки у больных почечно-клеточным раком 109

ОБЗОРЫ

Хачатурян А.В., Булычкин П.В. Абскопальный эффект: механизм возникновения и перспективы применения в терапии метастатических форм злокачественных опухолей 120

Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в выборе терапии при опухолях билиарного тракта 130

Белоконь С.В., Гулидов И.А., Гоголин Д.В., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторная лучевая терапия на фоне приема бевацизумаба в лечении рецидивов глиобластомы 142

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Бабич А.И., Привалов М.А., Демко А.Е., Рева В.А., Мануковский В.А., Черемисов В.В., Решетов И.В. Опыт многократного применения гибридной изолированной химиоперфузии печени мелфаланом при ее метастатическом поражении 155

Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Дронова Т.А., Азовский Д.И. Возможности мультимодальной терапии при метастатическом колоректальном раке: случай полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени 162

Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Кайгородова Е.В., Ермоленко Р.В., Самцов Е.Н., Фролова И.Г., Черемисина О.В. Случай полной морфологической регрессии при комбинированном лечении резектабельного Her2/неу-позитивного рака желудка 170

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Choinzonov E.L., Nekrylov S.A., Cherdyntseva N.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. The 45th anniversary of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences 5

CLINICAL STUDIES

Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Morozova A.V., Kalinin I.V. Comparison of the effectiveness of intraoperative radiotherapy with external beam radiotherapy in patients with early breast cancer 36

Mironova D.Yu., Skoropad V.Yu., Kolobaev I.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy (2 cycles of FLOT chemotherapy + chemoradiotherapy) followed by surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer 45

Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Gluzman M.I., Korneva Yu.S. Analysis of the impact of cytoreductive surgery in patients with oligometastatic renal cell carcinoma in clinical practice 53

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Kholbobozoda R.F., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O., Krasheninnikov A.A., Taraki I.A., Kaprin A.D. Preoperative level of sex hormones as a predictor (prognostic factor) of the morphological characteristics of testicular malignancies 63

Perepechaeva M.L., Goreva O.B., Berezina O.V., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu. miR-155 and miR-223 as markers of biological and clinical features of chronic lymphocytic leukemia 75

Kalinchuk A.Yu., Perelmuter V.M., Tashireva L.A. Visualization of PD-L1-positive and PD-1-positive immune cell contact in the breast cancer microenvironment 87

ONCOLOGY PRACTICE

Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Sukhikh E.S., Lisin V.A., Novikov V.A. Fast neutron therapy in Tomsk: 40-year experience in cancer treatment 98

Komarov M.I., Zhumabaev N.K., Klimov A.V., Arakelyan G.A., Matveev A.V., Khachatryan A.V., Zemskova V.Y., Matveev V.B. The initial experience of robot-assisted nephron-sparing surgery in patients with renal cell cancer 109

REVIEWS

Khachatryan A.V., Bulychkin P.V. The abscopal effect: mechanism of occurrence and prospects of using it in therapy of metastatic cancer 120

Mitiushkina N.V., Imyaninov E.N. The role of molecular diagnostics in the choice of therapy for biliary tract cancers . 130

Belokon S.V., Gulidov I.A., Gogolin D.V., Medvedeva K.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Re-irradiation combined with bevacizumab in the treatment of glioblastoma recurrence 142

CASE REPORTS

Babich A.I., Privalov M.A., Demko A.E., Reva V.A., Manukovskiy V.A., Cheremisov V.V., Reshetov I.V. Repeated use of hybrid isolated chemoperfusion with melphalan in non-resectable liver malignancy 155

Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., Babyshkina N.N., Ponomaryeva A.A., Larionova I.V., Dronova T.A., Azovsky D.I. Multimodal therapy for metastatic colorectal cancer: a case of complete clinical and radiological response of liver metastases 162

Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Kaigorodova E.V., Ermolenko R.V., Samtsov E.N., Frolova I.G., Cheremisina O.V. A case of pathological complete regression in combined modality treatment of resectable Her2/neu-positive gastric cancer 170

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Некрылов С.А., Чердынцева Н.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук – 45 лет. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 5–35. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-5-35

For citation: Choinzonov E.L., Nekrylov S.A., Cherdyntseva N.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. The 45th anniversary of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 5–35. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-5-35

НИИ ОНКОЛОГИИ ТОМСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК – 45 ЛЕТ

**Е.Л. Чойнзонов¹, С.А. Некрылов², Н.В. Чердынцева¹, В.И. Чернов¹,
В.Е. Гольдберг¹**

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

THE 45TH ANNIVERSARY OF CANCER RESEARCH INSTITUTE, TOMSK NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

**E.L. Choinzonov¹, S.A. Nekrylov², N.V. Cherdyntseva¹, V.I. Chernov¹,
V.E. Goldberg¹**

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

²National Research Tomsk State University
36, Lenina St., Tomsk, 634050, Russia

Решение об открытии в Томске филиала Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР было принято 3 января 1979 г. Государственным комитетом СССР по науке и технике, а уже 8 января 1979 г. министром здравоохранения СССР академиком АМН СССР Б.В. Петровским был подписан Приказ № 20 «Об организации в г. Томске Сибирского филиала Онкологического научного центра АМН СССР». Важную роль в организации НИИ онкологии сыграли академик АМН СССР Н.Н. Блохин (1912–1993) и А.И. Потапов (1935–2013).

Сибирский филиал Онкологического научного центра АМН СССР стал первым в ряду крупных научно-исследовательских учреждений медицинского профиля, на основе которых в 1986 г. был открыт Томский научный центр Сибирского отделения АМН СССР. Директором института был назначен талантливый организатор науки и ученый Анатолий Иванович Потапов, впоследствии академик Российской академии медицинских наук, министр здравоохранения РСФСР, затем

директор Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана.

Спустя 25 лет после открытия в Томске Института онкологии академик РАМН А.И. Потапов отметил: «Отрадно, что, сохранив и приумножив свой потенциал, институт остается крупнейшим в Сибири и на Дальнем Востоке научно-исследовательским учреждением, сочетающим научную, педагогическую, лечебную и организационно-методическую функции в области онкологии».

29 июля 1986 г., согласно распоряжению Совета министров СССР, на базе научных учреждений Академии медицинских наук был создан Томский научный центр АМН СССР. Сибирский филиал Онкологического научного центра наряду с другими филиалами был преобразован в самостоятельный Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения АМН СССР.

Приказом министра здравоохранения РСФСР и председателя СО АМН СССР № 128/12 от 12 февраля 1987 г. НИИ онкологии ТНЦ СО АМН СССР



4 июля 1979 г. Открытие Сибирского филиала ВОНЦ СССР

приданы функции головного института на территории Сибири и Дальнего Востока с возложением ответственности за состояние научных исследований по онкологии. Директором института был назначен член-корреспондент АМН СССР, профессор Б.Н. Зырянов, заместителями директора по научной работе – академик АМН СССР, профессор Н.В. Васильев и д.м.н. С.А. Величко. Институт с этого времени возглавил работу Проблемной комиссии 53.09 – онкология Межведомственного научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, осуществлял координацию фундаментальных и прикладных исследований по проблемам онкологии, научно-методическую работу с лечебно-профилактическими учреждениями региона по вопросам клинической онкологии и внедрению научных достижений в практику здравоохранения.

Основные направления научной деятельности института:

- изучение распространенности и причин возникновения злокачественных новообразований у жителей Сибири и Дальнего Востока, разработка методов ранней диагностики и профилактики рака. Совершенствование организации онкологической помощи населению Сибири и Дальнего Востока;

- изучение механизмов канцерогенеза, роли эндогенных и экзогенных факторов в патогенезе злокачественного роста, поиск информативных молекулярно-генетических критериев для формирования групп повышенного онкологического риска, ранней диагностики и прогноза заболевания с целью проведения своевременной и адекватной терапии;

- разработка новых эффективных схем комбинированной терапии на основе использования высокотехнологичных подходов, совершенствования режимов адьювантной терапии, а также патогенетически обоснованного применения новых химиопрепаратов и модификаторов цитостатической терапии;

- разработка и совершенствование методов органосохраняющего лечения и подходов к реабилитации и повышению качества жизни онкологических больных.

К моменту открытия Института онкологии в Томске уже существовали известные в стране медицинские школы, сформировавшиеся на базе Том-

ского медицинского института. Так, значительный вклад в развитие отечественной медицины, в частности в онкологию, внесли академики АМН СССР А.Г. Савиных, А.Д. Тимофеевский, И.В. Торопцев, профессора Э.Г. Салищев, П.И. Тихов, Д.И. Гольдберг, В.С. Рогачева, Е.М. Масюкова, К.Н. Зиверт, С.П. Ходкевич, Б.С. Пойзнер и др., сформировались высококвалифицированные научные и практические кадры, медицинский персонал и имелась необходимая материально-техническая база.

Для усиления академического подразделения были приглашены ученые из Томского медицинского института (Н.В. Васильев, Б.Н. Зырянов, З.Д. Кицманюк, Ю.В. Ланцман, С.А. Величко, Е.С. Смольянинов, В.И. Тихонов и др.), Томского института вакцин и сывороток (В.Д. Подоплёкин), научных центров Алма-Аты (Л.И. Мусабаева, Н.В. Лян), Москвы (В.П. Корольчук, А.Т. Адамьян, Б.С. Сумской), Ленинграда (К.В. Ярёмченко, И.Я. Цукерман, В.П. Назаренко, Э.Л. Нейштадт), Новокузнецка (В.Г. Пашинский, В.А. Целищев, Э.А. Губерт).

В настоящее время в институте трудятся специалисты, представляющие основные области клинической и фундаментальной экспериментальной онкологии. Среди них академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор Е.Л. Чойнзонов (директор института), члены-корреспонденты РАН, профессора Н.В. Чердынцева и В.И. Чернов, заслуженные деятели науки РФ, профессора В.Е. Гольдберг, Л.А. Коломиец, В.М. Перельмутер, профессора РАН А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, Н.В. Литвяков, профессора С.Г. Афанасьев, С.В. Вторушин, М.В. Завьялова, И.В. Кондакова, И.Г. Фролова, доктора медицинских наук С.В. Авдеев, Н.Н. Бабышкина, О.Д. Брагина, Н.В. Васильев, В.В. Великая, А.Б. Виллерт, М.В. Вусик, О.В. Грибова, А.Ю. Добродеев, Л.Д. Жуйкова, Р.В. Зельчан, Е.В. Кайгородова, Д.Е. Кульбакин, А.А. Медведева, С.В. Миллер, М.Р. Мухамедов, В.А. Новиков, Е.Н. Самцов, Е.Е. Серета, Л.В. Спирина, М.Н. Стахеева, Л.А. Таширева, Е.А. Усынин, О.В. Черемисина, С.Ю. Чижевская, О.Н. Чуруксаева, Н.В. Юнусова, доктора биологических наук Л.Н. Балацкая, Е.В. Денисов, О.В. Панкова, доктор технических наук В.А. Фокин. В научных отделах и клинике НИИ онкологии сегодня трудятся 660 сотрудников,

среди которых 47 докторов и 89 кандидатов наук, 4 заслуженных деятеля науки РФ и 4 заслуженных врача РФ.



Академик РАН, профессор Е.Л. Чойнзонгов

В современной структуре НИИ онкологии Томского НИМЦ 18 научных отделений и лабораторий, которые входят в отдел экспериментальной онкологии, диагностический отдел и отдел клинической онкологии. Кроме того, есть отделы научно-медицинской информации, научно-образовательной деятельности, интеллектуальной собственности. В структуру НИИ онкологии также входит клиника на 270 коек круглосуточного стационара и 20 коек дневного. С 2002 г. по настоящее время клинику возглавляет врач высшей категории, к.м.н. Ю.И. Тюкалов. В клинике работают 85 врачей, 180 сотрудников среднего медицинского персонала и 50 сотрудников младшего медицинского персонала. Более половины сотрудников клиники имеют высшую квалификационную категорию. В стационаре клиники, расположенной в двух клинических корпусах, 5 отделений хирургического профиля (опухолей головы и шеи, общей онкологии, абдоминальной онкологии, торакальной онкологии, гинекологии), отделения химиотерапии, радиотерапии, системной и персонализированной терапии опухолей (дневной стационар, заведующий – к.м.н. С.В. Паталяк) и отделение анестезиологии-реанимации (заведующий – к.м.н. А.А. Ли), диагностические отделения (лучевой диагностики, общей и молекулярной патологии, радионуклидной терапии и диагностики, эндоскопическое отделение). В состав клиники также входят организационно-методический отдел (заведующая – А.В. Перельмутер), операционный блок (старшая операционная сестра – Н.А. Лившун), аптека (заведующая – Т.П. Тузикова), отделение консультативного и госпитального приема (заведующая – к.м.н. Т.В. Полищук), амбулаторное лечебно-диагностическое отделение (заведующая – С.Ю. Добнер), клиничко-диагностическая лаборатория (заведующая – заслуженный врач РФ Н.П. Ковалева) и группа иммунологической диагностики (д.м.н. М.Н. Стахеева, к.м.н. Л.В. Гердт).

Финансирование онкологической клиники (ВМП – 40 %, ОМС – 50 %, ПНИ – 10 %) позволяет осуществлять ежегодно более 10 000 госпитализаций онкологических пациентов из различных регионов Сибири и Дальнего Востока

(иногородних пациентов – более 60 %). С 2000 г. клиника участвует в государственной программе оказания гражданам России высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «онкология» за счет средств федерального бюджета. Обращаются за консультативной помощью более 35 тыс. пациентов, то есть до 100 пациентов в смену.



Совещание в кабинете главного врача, к.м.н. Ю.И. Тюкалова

Исследования проводятся с помощью методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических, радиоизотопных, гистологических, цитологических, молекулярно-генетических, биохимических, иммунохимических методов определения опухолевых маркеров и гормонов. На базе отделения консультативного и госпитального приема функционирует диагностический центр, где на современном уровне проводится первичное выявление предопухолевой и опухолевой патологии. В НИИ онкологии приказом министра здравоохранения РФ создан Референсный Центр иммуногистохимических, патоморфологических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследования.

Онкологическая клиника оснащена современным медицинским оборудованием, которое соответствует мировому уровню и включает гамма-терапевтические аппараты, линейный ускоритель, генерирующий тормозное излучение, малогабаритный бетатрон для интраоперационного электронного облучения. Институт онкологии обладает уникальной возможностью использовать для плотноионизирующего облучения радиорезистентных опухолей терапевтический канал нейтронов на ускорителе НИИ ядерной физики Томского политехнического университета. Благодаря программе модернизации клиника оснащена высокотехнологичным оборудованием для проведения локальной гипертермии, являющейся эффективным средством радиомодификации. В настоящее время клиника занимает 2-е место в России по использованию локальной гипертермии при различных локализациях опухолевых процессов. В рамках программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» получены линейный ускоритель, 64-срезовый компьютерный томограф, эндоскопические комплексы для выполнения видеоассистированных операций, радиоволновой аппарат хирургический, микроскоп сканирующий

и другое оборудование. Клиника как структурное подразделение института онкологии активно взаимодействует в научном и практическом плане с вузами города Томска.

Клиника НИИ онкологии является учебной базой для студентов старших курсов, проходящих специализацию по кафедре онкологии СибГМУ. Институт аккредитован как государственное учреждение, имеет лицензию на образовательную деятельность в сфере профессионального послевузовского образования по специальности «онкология». На его базе повышают квалификацию врачи из лечебных учреждений Сибири и Дальнего Востока, проводится обучение в клинической ординатуре, в очной и заочной аспирантуре, функционирует диссертационный совет 24.1.215.01 (Д 002.279.01) по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

С 1994 г. НИИ онкологии входит в состав Европейской организации противораковых институтов (ОЕСИ), активно сотрудничает с различными медицинскими и техническими учреждениями, принимает участие в кооперированных исследованиях эффективности противоопухолевых препаратов, программах совместных научных исследований с институтами РАН, ведет научно-практическую работу на хоздоговорной основе с крупными организациями и предприятиями Сибири и Дальнего Востока. Сотрудники имеют тесные деловые контакты с зарубежными и отечественными общественными организациями, среди которых Европейская ассоциация ядерной медицины, Фонд исследования здоровья (Япония), Томская региональная общественная организация «Вместе».

Исследования, выполненные сотрудниками НИИ онкологии, отмечены Государственной премией Российской Федерации в области науки и технологий, золотыми, серебряными и бронзовыми медалями ВДНХ, грамотами РАН, Сибирского отделения РАН, поддержаны грантами Президента России, Министерства науки и высшего образования РФ, Минпромторга РФ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского научного фонда. Сотрудники награждались премиями в сфере науки, образования, здравоохранения и культуры Томской области, премиями Законодательной думы Томской области, премией Алтайского края в области науки и техники, премиями и дипломами в конкурсах молодых ученых-онкологов, проводимых СО РАМН и ведущими онкологическими институтами России, они получали гранты Общественного фонда содействия отечественной науке, гранты для участия в работе зарубежных конгрессов, симпозиумов и конференций.

За выдающийся вклад в развитие медицинской науки и организацию помощи населению сотрудники НИИ онкологии были награждены

государственными наградами: орденами Ленина, Октябрьской Революции, Трудового Красного Знамени (А.И. Потапов), Дружбы народов (З.Д. Кицманюк, А.И. Потапов), орденом «Знак Почета» (Н.В. Васильев), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (Н.П. Кушнаревич, Е.Л. Чойнзонов), им присваивались: почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (С.А. Величко, Л.Ф. Писарева, В.Е. Гольдберг, Л.А. Коломиец, З.Д. Кицманюк, В.М. Перельмутер, Е.Л. Чойнзонов), почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации» (В.Б. Демочко, Л.Г. Жданова, Р.А. Шагиахметова, Н.П. Ковалева, В.А. Новиков, Е.М. Слонимская, С.А. Тузиков, И.Г. Фролова), почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации» (О.В. Николаева), почетное звание лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых (И.В. Ларионова), Благодарственное письмо Президента Российской Федерации (Е.Л. Чойнзонов), почетное звание лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий (Е.Л. Чойнзонов). Медаль Российской академии наук для молодых ученых России в области медицины получила М.К. Ибрагимова.

При создании института в его составе были клинический отдел, состоявший из четырех отделений: торако-абдоминальной онкологии, опухолей головы и шеи, химиотерапии, общей онкологии; а также отделы лучевой диагностики, организационно-методический и отдел экспериментальной онкологии, включавший лаборатории иммунологии, онковирусологии, экспериментальной химиотерапии и фармакологии, медицинской генетики. Впоследствии при создании Томского научного центра Сибирского отделения АМН СССР ряд лабораторий перешел в состав других институтов, а в НИИ онкологии организованы новые подразделения.

На базе Томского НИИ онкологии 1 июля 2016 г. создан крупнейший в стране национальный исследовательский медицинский центр (Томский НИМЦ). Организация центра осуществлялась по инициативе ФАНО России при поддержке администрации Томской области путем присоединения к НИИ онкологии 5 томских академических институтов медицинского профиля (НИИ кардиологии, НИИ психического здоровья, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, НИИ медицинской генетики, НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии) и Тюменского кардиолонга.

С марта 2023 г. после реорганизации институт носит название: Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Экспериментальный отдел

Экспериментальный отдел Сибирского филиала Онкологического научного центра АМН СССР был развернут в 1979 г. в составе лабораторий онкоиммунологии (клиническая и экспериментальная группы), онковирусологии, радиобиологии, экспериментальной химиотерапии и фармакологии. В дальнейшем в нем произошли существенные структурные преобразования, так, в 1980 г. в составе отдела создана группа онкоэпидемиологии, в 1983 г. его структура была дополнена лабораторией химического канцерогенеза, а в 1984 г. на его базе открыт Томский филиал Лаборатории экспериментальных биологических моделей АМН СССР.

В настоящее время в составе отдела работают 5 лабораторий: эпидемиологии, онковирусологии, биохимии опухолей, молекулярной онкологии и иммунологии, биологии опухолевой прогрессии. Экспериментальный отдел оснащен современным высокотехнологичным оборудованием для проведения клеточных и молекулярно-генетических исследований. Применяются технологии геномного, транскриптомного и протеомного анализа, микроматричного анализа, лазерной микродиссекции, клонирования и трансфекции генов, получения рекомбинантных белков, культивирования опухолевых линий *in vitro* и *in vivo*. Сотрудники отдела работают в тесном контакте с ведущими специалистами научных учреждений Томска, Новосибирска, Москвы, Санкт-Петербурга, а также зарубежными партнерами.

Лаборатория онкоэпидемиологии

Лаборатория онкоэпидемиологии входила в состав научно-организационного отдела Сибирского филиала ОНЦ АМН СССР, созданного в мае 1979 г. В декабре 2002 г. отдел переименован в лабораторию эпидемиологии.



Профессор Л.Ф. Писарева, д.м.н. Л.Д. Жуйкова,
к.с.-х.н. Н.П. Ляхова

С 1979 по 2010 г. отделом заведовала д.м.н., профессор Л.Ф. Писарева. С 2010 по 2018 г. – д.м.н. И.Н. Одинцова. В настоящее время лабораторией руководит д.м.н. Л.Д. Жуйкова. В 1979 г. в отделе работали три кандидата медицинских наук –

руководитель Л.Ф. Писарева, старший научный сотрудник Л.Т. Филимонова, И.П. Васильева, а также младший научный сотрудник Р.Н. Румянцева, заведующая библиотекой Е.Г. Ложкова, информатор М.А. Лопатина, патентовед О.И. Тихогласова, переводчик Н.Н. Ивасенко, позже в отдел пришли на должность старшего научного сотрудника к.м.н. Е.А. Пешкова и Н.Д. Киселёва, которая с 1989 по 2020 г. работала в должности ученого секретаря НИИ онкологии.

Эпидемиологическое направление исследований определялось масштабом онкологической проблемы в Сибири и на Дальнем Востоке. К началу 1985 г. была закончена первичная обработка статистических материалов, характеризующих динамику онкологической заболеваемости и смертности в различных регионах Сибири и Дальнего Востока. Были осуществлены экспедиции практически во все районы Сибири и Дальнего Востока, большинство из которых носило комплексный характер. Помимо онкоэпидемиологов в них принимали участие вирусологи, иммунологи и медицинские генетики. Постоянным участником экспедиций была ученый секретарь института к.м.н. Д.С. Фаенко.

Изучение онкоэпидемиологической ситуации в Сибири и на Дальнем Востоке проводилось с учетом таких специфических особенностей региона, как обширная территория, низкая плотность населения, широкий спектр климатических и биогеохимических условий, неоднородность населения, которое включает в себя старожилов, аборигенов, мигрантов. В результате научных исследований дана подробная характеристика временных и территориальных закономерностей онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока и показано, что в числе факторов, определяющих онкологический риск, ведущее место принадлежит социально-бытовым и производственным моментам, в том числе вредным привычкам. Структура онкологической заболеваемости в Западной, Восточной Сибири и на Дальнем Востоке различна, что может быть частично объяснено спецификой природно-климатических условий.

У коренного населения Севера, проживающего в Сибири, онкологическая заболеваемость в 1,5–1,8 раза ниже, чем у пришлого. В южной части этих территорий различия в онкологической заболеваемости коренного и пришлого населения сглаживаются. Разработаны рекомендации по профилактике злокачественных опухолей в группах малочисленных народов Сибири и Дальнего Востока. Совместные с лабораториями онковирусологии и онкоиммунологии исследования, проводимые под руководством академика Н.В. Васильева и профессора В.Д. Подоплёкина, показали, что в популяциях северных народов наблюдаются высокие титры антител к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) и

тенденция к Т-лимфопении, а ВЭБ ассоциирован с назофарингеальным раком, лимфогранулематозом, лимфолейкозом и лимфосаркомой. Прослеживалась взаимосвязь ВЭБ с опухолями эпителиального происхождения легких, гортани, дна полости рта.

Показано, что на территориях с высокими темпами миграционного прироста риск онкологической заболеваемости повышен. На примере Норильска, население которого в значительной мере состоит из мигрантов, показана более высокая заболеваемость старожилов по сравнению с мигрантами. Полученные результаты демонстрируют, что процесс реадaptации от суровых к благоприятным климатическим условиям во многом более травматичен, чем адаптационный процесс, так как зависит от ресурса приспособляемости организма, который снижается в период проживания в суровых условиях Крайнего Севера.

С 1989 по 1991 г. коллектив отдела активно сотрудничал с Министерством здравоохранения Монгольской Народной Республики. Получены сведения о зоне повышенной заболеваемости раком пищевода, включающей Якутию, Бурятию, Тыву, автономные округа Иркутской и Читинской областей и Монголию. Результаты исследования легли в основу мероприятий по первичной профилактике данного заболевания.

Проведено более 60 экспедиций, в ходе которых собран статистический материал, позволяющий оценить характерные особенности и тенденции развития онкологической ситуации в регионе. Сформирован банк данных онкологической заболеваемости и смертности населения региона за 1976–2001 гг. Результаты исследований использованы при разработке государственной программы «Здоровье народностей Севера», принятой решением коллегии Министерства здравоохранения РСФСР (1987), и Международной программы ЮНЕСКО «Человек и биосфера» (1989). Материалы исследований включены в территориальные программы «Онкология» в республиках Бурятия и Тыва, Алтайском крае, Томской области и Приморском крае (с 2000 г.). По результатам исследований изданы уникальный «Атлас заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Сибири и Дальнего Востока» (1995) и несколько монографий.

В последние годы большое внимание уделяется вопросам молекулярной эпидемиологии, которая изучает наследственные генетические факторы (мутации), способствующие возникновению рака. Эти исследования расширяют возможности оценки факторов риска и предсказания вероятности заболевания в течение жизни. Использование данных маркеров позволяет выбрать адекватную терапию для больного или проводить профилактические и диспансерные мероприятия для здорового носителя мутации.

В настоящее время основными направлениями работы коллектива лаборатории являются изучение

особенностей распространенности злокачественных новообразований среди коренного и пришлого населения региона, выявление эндогенных и экзогенных факторов риска возникновения онкологических заболеваний, изучение эпидемиологии наследственных форм рака на территории Сибири и Дальнего Востока. Получены новые данные о том, что патогенные мутации могут быть различными в разных этнических группах, что требует их идентификации для разных этносов.

Лаборатория онковирусологии

Лаборатория онковирусологии организована в сентябре 1979 г., руководитель – д.м.н., профессор В.Д. Подоплёкин (1935–1995), возглавлявший до этого лабораторию генетики вирусов в Томском НИИ вакцин и сывороток. В 1994 г. заведующей лабораторией была назначена к.б.н. Л.Н. Уразова (1948–2014), в дальнейшем д.б.н., профессор. С 2014 г. лабораторией руководит д.б.н., профессор РАН Н.В. Литвяков.

Одной из первых научных тем лаборатории было изучение ассоциации некоторых опухолей с ВЭБ и инфицированности им населения Сибири и Дальнего Востока. По заданию Государственного комитета по науке и технике СССР впервые на востоке страны изучено распространение ВЭБ и герпеса 2-го типа в различных популяциях уникального по численности и этническому разнообразию контингента малочисленных народов Севера. В результате исследований не только выявлена циркуляция опухолеродных вирусов в популяциях Сибири и Дальнего Востока, но и установлены некоторые важные для онкоэпидемиологии закономерности.

На наличие антител к ВЭБ обследовано около 2 000 человек коренного и 1 500 пришлого населения севера Сибири, Приморья и Горного Алтая, а также 3 500 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Определены географические, этнические и возрастные особенности инфицированности населения этим вирусом. Важный вклад в выполнение исследований внесли Л.Н. Рузаев, Т.И. Кузнецова, Л.А. Жуковская, Л.С. Дедюхина. Сотрудниками лаборатории впервые в Сибири и на Дальнем Востоке выявлены случаи инфицированности здорового населения вирусом Т-клеточного лейкоза человека.

В 1995 г. начаты экспериментальные исследования антибластомной эффективности вирусных вакцин. Л.Н. Уразовой и ее учениками А.Ю. Громовой, Е.А. Рогозиным, И.Г. Видяевой получены данные о способности аттенуированных штаммов вирусов венесуэльского энцефаломиелиита лошадей, паротита и оспы оказывать существенное самостоятельное противоопухолевое и антиметастатическое действие при экспериментальном онкогенезе, а также повысить эффективность оперативного лечения.

В конце 1990-х гг., с внедрением методов молекулярно-генетического тестирования на основе полимеразной цепной реакции, в лаборатории начался новый виток исследований роли онкогенных вирусов в патогенезе злокачественных новообразований. Оценка распространенности папилломавирусной инфекции показала, что у 15 % обследованных женщин имели место онкогенные типы вирусов, способные вызывать рак шейки матки. Полученные данные положены в основу алгоритма ранней диагностики рака шейки матки, позволяющего объективно формировать группы повышенного риска по данной патологии.

Показана взаимосвязь инфицирования ВЭБ с повышенным риском возникновения, более тяжелым течением и неблагоприятным исходом рака легкого (д.м.н. Н.В. Севостьянова). Выявлены существенные различия спектра и экспрессии молекулярных опухолевых маркеров в зависимости от наличия генетической информации ВЭБ в клетках бронхиального эпителия. В начале 2010-х гг. с целью изучения этиопатогенетической роли ВЭБ и папилломавирусов набирался клинический материал по ряду других нозологий (рак желудка, гортани). Полученные данные положены в основу для разработки новых подходов к ранней диагностике и критериев формирования групп повышенного онкологического риска.



К.м.н. М.К. Ибрагимова

В настоящее время сотрудники лаборатории ведут разработки по определению метастатического потенциала опухоли, характеризующего возможный исход заболевания при локализованном раке молочной железы на основании выявления маркеров метастатических клонов в первичной опухоли. Предполагается выявить маркеры метастатических клонов в опухоли, показать, что они осуществляют гематогенное метастазирование, провести проспективную клиническую вали-

дацию персонализированной химиотерапии (в будущем специфической клональной терапии), направленной на элиминацию метастатических клонов, определить новые показания к назначению предоперационной химиотерапии, что в конечном итоге будет способствовать улучшению результатов лечения больных раком молочной железы и в перспективе – опухолями других локализаций.

Проводится изучение клональной эволюции опухоли в процессе канцерогенеза и при проведении лечения. Изучен феномен пластичности нестволовых опухолевых клеток в стволовые опухолевые клетки (стволового перехода) и его значение для гематогенного метастазирования. Разработаны технологии персонализированного назначения химиотерапии больным раком молочной железы, раком легкого, раком желудка и других локализаций на основании молекулярно-генетических маркеров чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Проведено исследование соматического статуса гена *BRCA1* в опухоли больных раком молочной железы при неoadьювантной химиотерапии и его связи с эффективностью химиотерапии и отдаленными результатами лечения. Осуществлен поиск молекулярно-генетических прогностических критериев лимфогенного и отдаленного метастазирования и рецидивирования рака шейки матки, опухолей головы и шеи при изучении контаминации вирусом папилломы человека нормальных, дисрегенераторных и опухолевых клеток. Изучено влияние вирусологических показателей на выживаемость пациентов и чувствительность к терапии.

Лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии

Лаборатория иммунологии (в 2012 г. переименована в лабораторию молекулярной онкологии и иммунологии) организована в 1979 г. профессором Н.В. Васильевым (1930–2001), который вскоре был избран членом-корреспондентом, а затем действительным членом Академии медицинских наук СССР. Академик Н.В. Васильев, будучи заместителем директора НИИ онкологии по научной работе, на протяжении 13 лет возглавлял лабораторию иммунологии, состоявшую из экспериментальной и клинической групп. Непосредственное руководство клинической группой осуществлял к.м.н., а с 1993 г. – д.м.н., профессор Е.С. Смольянинов (1949–2003). В 1991 г. заведующей лабораторией была назначена к.б.н. Н.В. Чердынцева, в настоящее время д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН.

У Н.В. Васильева был собственный взгляд на проблему взаимодействия опухоли и иммунной системы, который сформировался на основании его исследований в области неинфекционной иммунологии в 1960–70-е гг. Предпосылками к формированию тематики по иммунологии опухолей

во вновь созданной лаборатории были его представления, что регуляция онтогенеза клеточных популяций, в том числе на генетическом уровне, осуществляется благодаря комбинированному воздействию нервной, эндокринной и иммунной систем и что экзо- либо эндогенные воздействия, затрагивающие функции этих систем, приводят к нарушениям в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки и в конце концов к злокачественному росту. При этом иммунологическая ситуация на разных этапах неопластомогенеза (предрак, появление опухоли, метастазирование, терминальный период) может отличаться не только количественно, но и быть принципиально различной качественно. Сотрудники лаборатории в кооперации с подразделениями института и другими учреждениями проводили исследования по двум направлениям:

- комплексное изучение состояния системы иммунитета и неспецифической резистентности на фоне развития злокачественных опухолей в эксперименте и клинике, сопоставление иммунитета в условиях химического канцерогенеза, беременности и трансплантационного конфликта, разработка методов иммуномодуляции и иммунокоррекции;

- определение иммунологических тестов, перспективных для использования в онкологической практике.

Изучено влияние факторов онкологического риска (наследственная предрасположенность к злокачественному росту; стрессорные воздействия, такие как холод, десинхроноз, изменение биоритмологической структуры, процессы старения) на механизмы противоопухолевой резистентности и иммунитета. Выявлены существенные различия функционирования иммунной системы у мышей различных линий, отличающихся по генетической предрасположенности к бластомогенезу, которые определяли особенности реактивности этих организмов в процессе старения в ответ на экстремальные воздействия и развитие злокачественной опухоли. Был сделан вывод о том, что необходимым условием для активации онкогенеза является наличие наследственной предрасположенности. Показано, что иммунологический статус при злокачественном росте не может рассматриваться как тривиальная иммунодепрессия и действительно имеет сходство с наблюдаемым на фоне беременности. Получены новые данные о динамике антителообразования на фоне развития злокачественной опухоли в аллогенной и сингенной системах, о состоянии эффекторных функций Т-киллеров и НК-клеток (О.В. Шалахова совместно с сотрудниками Института морфологии АН СССР), роли перекисного окисления липидов в комплементзависимом цитолизе. Впервые проведено сопоставление динамики некоторых иммунологических показателей в условиях экспериментального злокачественного роста и трансплантационного конфликта и дана характеристика состояния ми-

кробицидных систем фагоцитирующих клеток (В.В. Яковлева, Н.В. Чердынцева).

Сделан принципиально важный вывод относительно роли тимуса как регулятора не только системы иммунитета, но и факторов неспецифической резистентности. Описан феномен «северной Т-лимфопении», являющейся, возможно, одним из условий, способствующих повышению частоты злокачественных опухолей в популяциях Сибири. В частности, Л.А. Афримзон выявлены особенности показателей иммунитета у представителей малочисленных народов Крайнего Севера, связанные с относительной Т-лимфопенией, дисгаммаглобулинемией, отсутствием половой и возрастной зависимости иммунологических факторов. Эти различия в определенной мере обусловлены влиянием генетических факторов.

В лаборатории иммунологии была также создана группа для нейтронно-активационного анализа микроэлементного состава биологических образцов и проб из окружающей среды (С.А. Шелудько), которая участвовала в исследовании влияния природных и техногенных загрязнений на систему иммунитета и онкологическую заболеваемость населения Сибири совместно с лабораториями эпидемиологии (руководитель – профессор Л.Ф. Писарева) и химического канцерогенеза (руководитель – профессор Л.П. Волкотруб).

В рамках изучения цитостатических взаимодействий проведены исследования И.В. Богдашина, показавшего распределение цитостатической активности в различных органах иммунной системы и возможность ее регуляции интерфероном и его индукторами. Впоследствии О.А. Полушиной дана сравнительная характеристика цитостатической и мембранотоксической активности лимфоцитов в условиях развития злокачественных опухолей различного генеза, старения и стрессорных воздействий.

Выявлено, что система иммунитета распознает опухоль и реагирует на нее комплексной реакцией, которая, однако, не эффективна и не заканчивается отторжением опухоли. С 1985 г. в составе лаборатории иммунологии работала биохимическая группа под руководством Е.В. Борунова, в задачи которой входило изучение биохимических механизмов противоопухолевого действия иммунных клеток и резистентности опухолевых клеток к такому воздействию. Оказалось, что макрофаги через продукцию активных форм кислорода могут проявлять как цитотоксическую, так и ростстимулирующую активность по отношению к опухолевым клеткам. Выявлена важная роль антиоксидантных ферментов в устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов и нейтрофилов (И.В. Кондакова, И.А. Щепёткин, Л.П. Смирнова). Сотрудники биохимической группы стали творческим ядром лаборатории биохимии опухолей, созданной в 1996 г.

Важным моментом в исследовании механизмов противоопухолевого иммунитета являлось изучение активности иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоли. В рамках этого направления, руководимого к.б.н. Н.В. Чердынцевой, были заключены договоры о сотрудничестве с Львовским медицинским институтом и кафедрой патологической анатомии Томского медицинского института. Проведенные исследования выявили снижение цитотоксического действия опухолеассоциированных макрофагов и лимфоцитов по отношению к опухолевым клеткам (Е.В. Клишо). В то же время подтверждено, что результат взаимодействия клеток-эффекторов и клеток опухоли определяется опухолевым микроокружением. И.Н. Кусмарцевой получены данные о наличии неспецифических иммуносупрессорных клеток в костном мозге больных раком легкого и желудка, охарактеризованы их функциональные свойства.

Сотрудниками клинической группы лаборатории иммунологии во главе с Е.С. Смольяниновым проводились исследования по клиническим аспектам. В результате исследования, проведенного Е.С. Смольяниновым совместно с В.В. Удутом и А.Т. Адамяном, установлена зависимость типа реакций от клинического статуса больных раком желудка и молочной железы. Это позволило разработать методологический подход к оценке иммунной системы (типологический анализ) больных и здоровых лиц. В развитие данного направления профессором Е.С. Смольяниновым применен новый методологический подход к оценке иммунологического статуса организма, основанный на одновременном определении типа адаптационных реакций и показателей иммунитета в группах больных и здоровых лиц. Создана универсальная информационная система для мониторинга течения онкологического заболевания.

Для более детального изучения влияния стрессовых воздействий на состояние системы иммунитета и онкогенез в лаборатории иммунологии была выделена исследовательская группа под руководством старшего научного сотрудника В.И. ОGREБЫ. На основе этой группы в 1988 г. открыта лаборатория экспериментальных биомоделей (руководитель – к.м.н. В.И. ОGREБА).

В 1991 г. из состава лаборатории иммунологии выделена лаборатория экспериментальных биомоделей в составе ТНЦ СО РАМН, на базе которой был открыт Сибирский филиал Научно-исследовательской лаборатории экспериментально-биологических моделей РАМН (Москва) с коллекционным фондом инбредных линий мышей и питомником по разведению конвенциональных экспериментальных животных, возглавляемый к.м.н. С.А. Кусмарцевым. В настоящее время лаборатория входит в состав НИИ фармакологии Томского НИМЦ.

Уже с первых лет существования лаборатории иммунологии интенсивно разрабатываемым на-

правлением являлось исследование механизмов действия новых иммуномодуляторов, способных регулировать противоопухолевую резистентность организма. Изучен ряд новых агентов: эпителин (препарат эпифиза), тималин (препарат тимуса), бурсилин (цитомедин В), модуляторы микробной природы (листерин), пробиотический препарат субалин, продуцирующий человеческий альфа-интерферон, низкоинтенсивное лазерное излучение, экстракт из пихты сибирской (абисиб), биоредуктивный радиосенсибилизирующий агент (саназол). Исследователями, к.б.н. Т.И. Тарасенко, к.б.н. И.А. Бычковой, а позднее и А.А. Кузнецовой, под руководством профессора Н.В. Чердынцевой показан тормозящий эффект импульсного лазерного излучения зеленого и желтого спектров на рост, метастазирование злокачественных опухолей и усиление под его влиянием цитотоксического действия химиопрепаратов.

В начале 2000-х гг. основным научным направлением лаборатории (в настоящее время – лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии) были исследование роли иммуногенетических факторов в патогенезе злокачественных опухолей и оценка механизмов действия модификаторов биологических реакций для разработки патогенетически обоснованных методов коррекции иммунологических нарушений при лечении онкологических больных. Проводилось исследование взаимоотношений опухолевых и иммунокомпетентных клеток и регуляторного влияния цитокинов на уровне опухолевого микроокружения для оценки роли изучаемых показателей в прогрессировании опухоли и возможности их использования в качестве критериев прогноза заболевания.



Сотрудники лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии за работой

В настоящее время лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии руководит д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Н.В. Чердынцева. Основными направлениями научных разработок лаборатории являются изучение фундаментальных механизмов формирования и прогрессирования злокачественных новообразований и разработка молекулярно-генетических маркеров ранней диагностики, прогноза и эффективности

терапии; изучение молекулярно-генетических аспектов внутриопухолевой гетерогенности рака молочной железы и рака легкого.

Изучена распространенность наследственных мутаций, ассоциированных с раком молочной железы, в различных сибирских этнических группах коренного и пришлого населения, показано отсутствие «славянских» мутаций у представителей монголоидных этнических групп. Выявлены путем секвенирования специфические мутации в гене *BRCA1* у больных раком молочной железы (РМЖ) тывинского этноса, а также у индивидуумов других этносов, что открывает возможности диспансеризации лиц с высоким риском развития РМЖ. Проведены пилотные исследования по поиску генетических нарушений при РМЖ у представителей других этнических групп коренного населения Сибири. Показаны специфические молекулярные нарушения у разных этносов Сибири (к.м.н. П.А. Гервас, А.Ю. Молоков, Е.А. Малиновская, А.А. Иванова). Разработаны оригинальные маркеры прогноза эффективности химиотерапии на основе детекции хромосомных aberrаций клеток опухоли и маркеров резистентности и чувствительности к химиотерапии у больных раком молочной железы (д.б.н. Н.В. Литвяков). Получены новые данные, уточняющие механизмы регуляции генов лекарственной устойчивости. На этой основе разработаны маркеры предсказания эффективности химиотерапии и предложен алгоритм персонализации лекарственного лечения РМЖ.

Совместно с сотрудниками отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии выявлены сигнальные пути, ассоциированные с внутриопухолевой гетерогенностью паренхиматозного компонента РМЖ. Получены приоритетные данные о молекулярно-генетической природе внутриопухолевой гетерогенности РМЖ. Выявлены гены, ответственные за формирование разных типов морфологических структур, обладающих разными функциональными свойствами и чувствительностью к химиотерапии. Это является основой для разработки новых маркеров прогноза клинического течения заболевания и эффективности химиотерапии (к.б.н. Е.В. Денисов, к.б.н. Т.А. Геращенко).

Показан феномен внутриопухолевой гетерогенности соотношения паренхиматозного и стромально-воспалительного компонентов при РМЖ. На основе оценки макрофагальной инфильтрации опухолей с учетом их разного функционального фенотипа выявлены маркеры эффективности предоперационной терапии. Получены новые данные о взаимодействии опухоли и макрофагов микроокружения при РМЖ и у пациентов, получающих предоперационную терапию. Выявлены макрофаг-ассоциированные маркеры прогноза течения заболевания и эффективности терапии, совместно с лабораторией трансля-

ционной биомедицины ТГУ под руководством профессора Ю.Г. Кжышковой (д.м.н. М.В. Завьялова, к.м.н. И.В. Ларионова). Получены новые данные о фенотипах и свойствах циркулирующих опухолевых клеток, связанных с разным потенциалом для формирования метастазов, предсказания риска прогрессирования и эффективности ответа на терапию (д.м.н., профессор В.М. Перельмутер, д.м.н. Л.А. Таширева, к.м.н. Е.С. Григорьева, к.м.н. В.В. Алифанов).

Изучена роль эпигенетических маркеров в ДНК крови как критериев диагностики, прогноза клинического течения заболевания, оценки эффективности лечения и раннего выявления рецидива. Разработаны эпигенетические маркеры терапевтического мониторинга больных немелкоклеточным раком легких, найдены клинически значимые микроРНК, ассоциированные с раком легкого. Получены приоритетные фундаментальные данные, открывающие перспективы разработки инновационных подходов персонализированного лечения.

Лаборатория биохимии опухолей

Лаборатория биохимии опухолей была открыта в феврале 1996 г. Научное ядро составили сотрудники биохимической группы, входившей в состав лаборатории иммунологии. Возглавила лабораторию к.м.н. И.В. Кондакова, в настоящее время д.м.н., профессор.

Основным направлением научной деятельности лаборатории являлось исследование свободнорадикальных процессов и состояния механизмов антирадикальной защиты при злокачественном росте. В рамках тематики совместно с клиническими подразделениями изучалось состояние антиоксидантной защиты биологических жидкостей при диспластических и опухолевых заболеваниях желудка, раке молочной железы (к.м.н. Е.В. Савина, к.м.н. Н.В. Бочкарёва). Изучена роль свободных радикалов в регуляции пролиферации и апоптоза опухолевых клеток, выявлены закономерности взаимодействия свободнорадикальных молекул с неопластическими клетками (к.м.н. Л.П. Смирнова, к.м.н. Г.В. Какурина). Экспериментально доказана возможность использования доноров оксида азота для повышения эффективности химиотерапии и фотодинамической терапии (Г.В. Какурина).

Совместно с французскими учеными (Ж. Нальбон, Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Марсель) проведены исследования регуляции ферментов метаболизма фосфолипидов свободными радикалами. Совместно с профессором Э. Лисси из Университета г. Сантьяго (Чили) изучались антирадикальные свойства биологических жидкостей. В настоящее время лаборатория осуществляет сотрудничество с онкологическим центром университета Sun Yat-sen University (Китай) в области изучения системы инсулиноподобных факторов роста у больных раком

эндометрия и ободочной кишки.

С 2002 г. основной научной темой лаборатории стало исследование биохимических механизмов регуляции пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами в эксперименте. Выявлены закономерности взаимодействия свободнорадикальных молекул с неопластическими клетками и подтверждена важная роль оксида азота в этих процессах.

В начале 2000-х гг. проводились работы, направленные на изучение роли протеиназ в патогенезе злокачественных новообразований. Изучались значимость металлопротеиназ для прогноза развития опухолей головы и шеи и их ответ на терапию (к.м.н. Е.В. Клишо). Исследована роль ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов, а также рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитии и метастазировании злокачественных опухолей молочной железы (Е.Е. Середа). Решение данных вопросов может служить основанием для разработки критериев для оценки прогноза заболевания и определения показаний к гормональной терапии. Изучались системы внутриклеточного протеолиза (протеасомы, кальпаины), роль локомоторных белков, особенности системы инсулиноподобных факторов в патогенезе и прогнозе течения злокачественных новообразований различных локализаций.



Д.м.н. Н.В. Юнусова

В настоящее время сотрудниками лаборатории разрабатываются новые молекулярные маркеры для развития персонализированных подходов прогноза и лечения онкологических больных, основанные на изучении механизмов злокачественной трансформации, метастазирования, рецидивирования и устойчивости к лучевой и химиолучевой терапии. Формируются новые подходы для изучения молекулярных мишеней для таргетной терапии злокачественных опухолей.

Лаборатория радиобиологии

Первым руководителем лаборатории радиобиологии был к.ф.-м.н. Л.И. Новак. В 1981 г. для выполнения научной темы по заданию ГКНТ СССР «Разработать и передать в Минздрав СССР для внедрения в практику рекомендации по использованию канала быстрых нейтронов на циклотроне У-120 для лечения онкологических больных» был приглашен высококвалифицированный радиобиолог из Киева, в то время к.м.н., а с 1985 г. – д.м.н. В.Н. Летов, который возглавил лабораторию.



Лаборатория радиобиологии: анализ эксперимента проводят И.А. Бычков и д.м.н. В.Н. Летов

Основными направлениями деятельности лаборатории были создание базы для дистанционной нейтронной терапии злокачественных опухолей на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики при Томском политехническом институте и обоснование использования быстрых нейтронов в лечении радиорезистентных опухолей. Сравнивалась биологическая эффективность действия быстрых нейтронов и фотонного излучения на нормальные и опухолевые клетки, экспериментально оценивались перспективы применения известных (локальная гипертермия и кратковременная гипергликемия) и новых (гетероциклические соединения пуринового ряда) радиомодификаторов при нейтронном и фотонном воздействии на опухоли. Сотрудники лаборатории внесли большой вклад в создание медико-биологического комплекса на базе циклотрона У-120, который обеспечил проведение дистанционной нейтронной терапии злокачественных опухолей. Результаты этой работы отмечены бронзовой медалью ВДНХ СССР.

Проведен цикл исследований влияния модификаторов при фракционированном облучении быстрыми нейтронами радиорезистентных опухолей животных, а также механизмов повреждений ДНК клеток. К.б.н. Е.А. Пешковой показано модифицирующее влияние импульсного магнитного поля на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей, а также на пролиферативные процессы при иммуногенезе. В лаборатории проведен цикл исследований по изучению механизмов действия средств, обладающих радиомодифицирующей активностью или оказывающих протекторный эффект на нормальные ткани при использовании ионизирующего излучения (А.Ф. Оброков). В 1991 г. лаборатория была закрыта.

Лаборатория химического канцерогенеза

Лаборатория химического канцерогенеза организована в 1982 г., первым ее руководителем был к.м.н. В.В. Байковский. В 1984 г. лабораторию

возглавила к.м.н. Л.П. Волкотруб, в последующем д.м.н., профессор.

Основной темой научных исследований явились изучение канцерогенной опасности внешней среды и разработка мер первичной профилактики злокачественных новообразований, а также разработка тестов для выявления групп повышенного онкологического риска в условиях канцерогенно опасного производства. Установлена прямая зависимость уровня онкологической заболеваемости от интенсивности загрязнения биосферы химическими канцерогенами. Полученные материалы легли в основу рекомендаций для практического здравоохранения по профилактике канцерогенной опасности предприятий региона КАТЭКа.

Аналогичные исследования выполнялись в Томской области с использованием сибирских индикаторов загрязнения биосферы – снега и хвой сосны. Сотрудники лаборатории изучали вклад техногенных факторов в заболеваемость населения Томска в межведомственной программе «Город», которая была включена в проект ЮНЕСКО «Человек и биосфера».

Для оценки интегрального техногенного воздействия на атмосферу, наряду с наземным мониторингом, с борта искусственного спутника Земли проводилась крупномасштабная аэрокосмическая съемка территорий ряда городов региона. Показана корреляция между интегральным загрязнением атмосферы и онкологической смертностью населения. Было выявлено наличие достоверных связей между содержанием в атмосфере четырех основных примесей (пыль, оксид углерода, диоксид серы и оксид азота), бенз(а)пирена и металлов и заболеваемостью населения рядом нозологических форм рака. Лаборатория была закрыта в 1995 г.

Лаборатория информационно-вычислительных систем

Лаборатория информационно-вычислительных систем создана в 1985 г., руководителем являлся выпускник Томского политехнического института (1967), к.т.н. Ф.Ф. Идрисов, впоследствии д.т.н.



Лаборатория информационно-вычислительных систем,
О.В. Бурмистрова и д.т.н. Ф.Ф. Идрисов

Целью лаборатории было повышение эффективности медико-биологических исследований

в онкологии на основе современных средств вычислительной техники и методов сбора, хранения и переработки информации, а также разработка научных основ автоматизации процессов диспансеризации населения, системных принципов медико-кибернетической ранней диагностики злокачественных опухолей основных локализаций, создание моделей индивидуального прогноза результатов лечения.

Сотрудниками лаборатории совместно с клиническими отделениями института разработана автоматизированная система диспансеризации населения и внедрена в эксплуатацию на производственном объединении «Сибэлектромотор» (г. Томск), в городской поликлинике № 1 и на Братском лесоперерабатывающем комбинате. Разработаны алгоритмы диагностики и индивидуального прогноза, реализующие методы непараметрической статистики, «голосующих автоматов», обобщенного портрета, группового учета аргументов, скользящего среднего, винеровской и колмановской фильтраций. Предложенные алгоритмы с высокой эффективностью апробированы на моделях рака легкого и молочной железы. Лаборатория просуществовала до начала 1990-х гг.

Лаборатория фармакологии и лаборатория экспериментальной химиотерапии

Лаборатория фармакологии (руководитель – д.м.н., проф. В.Г. Пашинский) и лаборатория экспериментальной химиотерапии (руководитель – д.м.н., проф. К.В. Ярёмченко) одними из первых начали свою работу в экспериментальном отделе.

Основное направление научных исследований было посвящено изучению средств неспецифической терапии, регуляторов различных функций организма как компонентов в общем комплексе лечения злокачественных новообразований. Главные исходные принципы К.В. Ярёмченко и В.Г. Пашинского основывались на необходимости исследования влияния препаратов на развитие опухолевого процесса и на показатели гомеостаза с целью изыскания объектов патогенетического воздействия на опухолевый процесс, изучение их действия на эффект химио- и лучевой терапии, антиметастатических свойств и способности уменьшать резистентность опухоли к цитостатикам. Эти принципы применены при выполнении темы ГКНТ «Разработать метод оценки биологической активности среди активных противоопухолевых веществ из лекарственных растений Сибири». Преимущество предложенной методики заключалось в комплексной оценке биологической активности веществ растительного происхождения. При этом учитывались не только непосредственный антибластомный эффект препаратов, но и их способность усиливать активность известных цитостатических

средств, снижать их токсичность, устранять отрицательные последствия стресса, вызванного хирургическим и лучевым воздействием. По разработанной методике исследован ряд препаратов из лекарственных растений, распространенных на территории Западной и Восточной Сибири (золотой корень, подорожник, хвощ полевой).

В лаборатории фармакологии под руководством В.Г. Пашинского показаны антитоксические свойства диуретиков (фуросемид) и – в развитие более ранних исследований К.В. Ярёмченко – синергетический противоопухолевый эффект использования диуретиков с полиеновыми антибиотиками в комплексе с цитостатиками

Одним из направлений научных исследований лаборатории экспериментальной химиотерапии является поиск средств торможения метастазирования опухоли посредством регуляции стрессорных реакций, поскольку основные методы лечения онкологических больных являются весьма мощными стрессорными факторами для организма. Экспериментальные исследования, проведенные в лаборатории совместно с анестезиологами (д.м.н. Н.В. Лян), послужили обоснованием для применения ганглиоблокаторов у онкологических больных с целью снижения отрицательного влияния операции и повышения эффективности лечения.

В 1984 г. в связи с организацией в Томске НИИ фармакологии на базе лабораторий экспериментальной химиотерапии и фармакологии был сформирован экспериментальный отдел этого института.

Лаборатория биологии опухолевой прогрессии

Лаборатория биологии опухолевой прогрессии создана в 2019 г. в рамках Нацпроекта «Наука и университет». Заведующий лабораторией – д.б.н. Е.В. Денисов. Коллектив состоит из 15 сотрудников, в их числе 5 кандидатов наук.



Эксперимент проводит Е.А. Простакишина

Лаборатория оснащена современным оборудованием, позволяющим проводить исследования мирового уровня: NGS секвенатор GenoLab M, платформа для секвенирования РНК единичных клеток Chromium, платформа для секвенирования

ДНК единичных клеток Tapestry, амплификаторы QuantStudio5, SimpliAmp и Sure Cycler 8800 и т. д.

В лаборатории проводятся исследования механизмов метастазирования и рецидивирования злокачественных новообразований с использованием массового параллельного секвенирования, в том числе секвенирования единичных клеток и методов пространственной транскриптомики, *in vitro* и *in vivo* моделей с целью разработки подходов для профилактики прогрессирования опухолевого процесса. Выявлены мутации опухолевых клеток, ассоциированные с различными вариантами инвазивного роста рака молочной железы, в частности коллективной и индивидуальной инвазией.

Описан популяционный состав циркулирующих опухолевых и гибридных клеток у больных раком молочной железы и раком легкого. Обнаружены популяции опухолевых клеток, обладающие агрессивным молекулярным портретом и являющиеся потенциальными метастаз-иницирующими клетками.

Обнаружены герминальные варианты и соматические мутации, ассоциированные с гематогенным метастазированием немелкоклеточного рака легкого. Сформирована генетическая панель для предсказания вероятности метастазирования немелкоклеточного рака легкого. Выявлены соматические мутации, особенности транскриптома, опухолевого микроокружения и микробиома, ассоциированные с формированием и прогрессированием рака ротовой полости у пациентов молодого возраста. Обнаружены и охарактеризованы популяции иммунных клеток крови и опухоли, связанные с эффективностью предоперационной химиотерапии у пациенток с трижды негативным раком молочной железы. Разработана мультигенная панель (152 гена) для определения герминальных и соматических нарушений с целью предсказания риска онкологических заболеваний и назначения таргетной и иммунотерапии.

В лаборатории создана уникальная школа по разработке, внедрению и использованию передовых технологий анализа отдельных клеток, среди которых секвенирование ДНК и РНК единичных клеток, пространственная транскриптомика и протеомика и мультиплексная проточная цитометрия и сортировка, и биоформатическому и системному анализу данных. Лаборатория сотрудничает с различными зарубежными и отечественными образовательными и научными учреждениями. Сотрудники лаборатории входят в управляющий комитет и консультативный совет международной Ассоциации анализа отдельных клеток (ASCA), фокусирующейся на проведении образовательных мероприятий и научных проектов и разработке технологических решений в области анализа отдельных клеток. Лаборатория организует научно-практические школы по анализу отдельных клеток

в Томске, Москве и Астане, включающие лабораторные и биоинформатические практикумы.

Клинический отдел

Отделение опухолей головы и шеи

Отделение опухолей головы и шеи – первое клиническое структурное подразделение института, было открыто 15 марта 1979 г. Руководителем отделения стал доцент кафедры оториноларингологии Томского медицинского института, к.м.н. З.Д. Кицманюк (1938–2004), который после защиты докторской диссертации был избран профессором. С 2002 г. по май 2023 г. отделение опухолей головы и шеи возглавлял д.м.н., профессор, академик РАН Е.Л. Чойнзонов. С мая 2023 г. заведующим отделением стал д.м.н. Д.Е. Кульбакин.

Основным научным направлением отделения является разработка новых методов комбинированного лечения злокачественных опухолей головы и шеи с использованием в различной последовательности хирургического вмешательства, лучевой терапии и химиотерапии. Исследование эффективности фотонного излучения отечественного бетатрона с граничной энергией генерирования 25 МэВ для лечения больных раком гортани (докторская диссертация З.Д. Кицманюка) выявило, что, по сравнению с дистанционной гамма-терапией, данный метод лечения дает более высокий уровень излечений и не вызывает выраженных местных и общих реакций. Установлено, что оптимальный срок выполнения радикального вмешательства при раке гортани после предоперационной лучевой терапии фотонным излучением бетатрона с граничной энергией генерирования 25 МэВ составляет 7 дней. Именно в этот срок у всех больных отмечается заживление раны первичным натяжением.

Изучались эффективность различных схем лечения у больных раком органов полости рта и возможности использования иммунологических показателей для оценки лечения и прогноза течения заболевания (Е.Л. Чойнзонов). Выявлено, что наиболее эффективным методом лечения рака органов полости рта является комбинированный, с оперативным вмешательством на одном из этапов. Применение лучевой и химиотерапии в самостоятельном виде возможно лишь при ранних стадиях злокачественного процесса. Разработан метод комбинированного лечения злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух с применением фотонной и нейтронной терапии (В.А. Новиков). Анализ эффективности лучевой терапии больных раком гортани в сочетании с диуретиками (Э.А. Губерт) показал, что их применение во время лучевой терапии уменьшает местные реакции и способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов.

Сотрудниками отделения большое внимание уделялось разработке методик первично-реконструктивных и органосохраняющих операций,

изучению функциональных нарушений после хирургического вмешательства и проблеме реабилитации больных в послеоперационном периоде (З.Д. Кицманюк, В.А. Целищев, Г.И. Стадин, Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков, Ю.М. Волков, А.А. Шишкин, Л.Н. Балацкая). Применение разработанных методик первично-реконструктивных и органосохраняющих операций не приводит к грубым косметическим дефектам, позволяет максимально сохранить функционально важные органы и в последующем осуществлять адекватные реабилитационные мероприятия по восстановлению нарушенных функций речи, дыхания, жевания и глотания.

Изучена эффективность лазерного излучения для профилактики послеоперационных осложнений и местных лучевых реакций после сочетанной нейтронно-фотонной терапии при местнораспространенном раке головы и шеи, разработана методика лазерной спектрофлюориметрии в диагностике рака и предопухолевых заболеваний (В.И. Попович, В.Б. Дёмочко, Т.Г. Бушманова, И.В. Вихлянов). Внутрисосудистое лазерное облучение крови в послеоперационном периоде позволяет сократить количество гнойно-некротических осложнений, образование оро-, фарингосвищей и стом. Применение лазера на парах меди в процессе лучевой терапии дает возможность не прерывать основной курс лечения, защищает кожные покровы и уменьшает число острых лучевых реакций.

Проведена оценка эффективности нейтронной, нейтронно-фотонной, электронной терапии при комбинированном и лучевом лечении местнораспространенного рака области головы и шеи (З.Д. Кицманюк, В.А. Новиков, С.Ю. Чижевская, Т.Г. Бушманова). Установлено, что нейтронная и смешанная нейтронно-фотонная терапия в самостоятельном варианте и как компонент комбинированного лечения наиболее эффективно воздействует на опухоли больших слюнных желез, полости носа и околоносовых пазух, гортани, одиночные метастазы в региональные лимфатические узлы шеи. Дана оценка эффективности применения нового отечественного ускорителя – малогабаритного бетатрона ПМБ 7 МэВ. Накоплен большой опыт применения интраоперационной лучевой терапии в самостоятельном виде, в сочетании с пред- и послеоперационной лучевой терапией, а также в комплексе с адьювантной химиотерапией и на фоне введения радиосенсибилизаторов при комбинированном лечении опухолей полости носа и околоносовых пазух, полости рта и ротоглотки, щитовидной железы, больших слюнных желез, глазницы (Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков, С.В. Дубский, М.В. Авдеенко, В.И. Штин).

Для решения комплекса клинико-эпидемиологических задач создан популяционный регистр злокачественных опухолей верхних отделов ды-

хательного и пищеварительного трактов. Впервые получены данные о семейной агрегации злокачественных новообразований (Е.Л. Чойнзонов, И.В. Терещенко). Изучена структура заболеваемости первично-множественных злокачественных опухолей головы и шеи для Томской области (Е.Л. Чойнзонов, Д.А. Шишкин). Сформулированы принципы диспансерного наблюдения за этой группой больных, расширены возможности ранней диагностики и лечения пациентов с метастатическими новообразованиями.

С 1990 г. начат цикл научных исследований, посвященных разработке новых типов органосохраняющих и функциональнощадящих операций при распространенных формах опухолей челюстно-лицевой области и гортани с использованием биосовместимых имплантатов и устройств на основе никелида титана для замещения резецируемых фрагментов и предупреждения послеоперационных деформаций (В.А. Новиков, М.Р. Мухамедов, В.И. Штин). В онкологической практике впервые использованы эндопротезы из пористого никелида титана сложной конфигурации для восстановления лица послеоперационных дефектов средней зоны лица и глазницы при применении дистанционной фотонной, нейтронной и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), что обеспечивает высокий уровень медицинской реабилитации больных. Использование имплантатов из никелида титана для восстановления анатомической целостности гортани после ее резекции позволяет вернуть функциональную состоятельность данного органа, что улучшает качество жизни больных (М.Р. Мухамедов).

В начале 2000-х гг. разрабатывались новые технологии изготовления индивидуальных эндопротезов из пористого никелида титана, замещающих послеоперационные дефекты основания черепа, стенок глазницы, челюстно-лицевой области с применением трехмерной реконструкции области дефекта на спиральном томографе и метода стереолитографии (изготовление пластиковой модели области опухолевого поражения на основе компьютерного моделирования). Созданы новые способы закрытия обширных послеоперационных дефектов с использованием материалов из никелида титана (пористые и сетчатые конструкции из никелид-титановых нитей, мелкогранулированный никелид титана) и лоскутов на питающей микрососудистой ножке (В.И. Штин).

На основе внедрения современных медицинских технологий в лечение больных опухолями головы и шеи разработаны новые методические подходы, а также комплексная программа реабилитации и изучения качества жизни пациентов с учетом локализации, стадии опухолевого процесса, объема операции и методик реабилитации (Л.Н. Балацкая, Е.Л. Чойнзонов, Е.А. Красавина). Разработаны и внедрены в клиническую практи-

ку методики речевой и голосовой реабилитации больных после хирургического лечения гортани, органов полости рта и ротоглотки, при парезах и параличах гортани. Физиологически обоснованы и клинически подтверждены эффективность проведения и сроки реабилитационных мероприятий, позволяющие улучшить качество жизни и социально адаптировать онкологических больных. Доказано преимущество комплексного подхода к проблеме реабилитации данной категории пациентов. Создан творческий коллектив в составе логопеда, клинического психолога, психотерапевта, психиатра, инструктора по лечебной физкультуре, который обеспечивает успешное проведение этапа реабилитации.

С 2014 г. на базе отделения опухолей головы и шеи совместно с отделением радиотерапии проводится исследование по применению методов локальной гипертермии при лучевой терапии опухолей полости носа и придаточных пазух носа (В.А. Новиков, Р.В. Васильев), а также гортани и гортаноглотки (М.Р. Мухамедов, И.О. Спивакова).

С 2018 г. в работу отделения внедрены новые реконструктивно-восстановительные технологии при устранении дефектов челюстно-лицевой области с применением современных индивидуальных эндопротезов (титан, биокерамика, фторполимеры) и функционализированных реваскуляризованных лоскутов. Внедрение данных технологий позволило эффективно и малотравматично устранять послеоперационные дефекты, а также добиваться лучших функциональных результатов по сравнению с существующими стандартными методиками (Д.Е. Кульбакин).



Д.м.н. Д.Е. Кульбакин с операционным микроскопом

В 2020 г. на базе отделения опухолей головы и шеи разработан способ неинвазивной высокоэффективной диагностики злокачественных опухолей

полости рта, глотки и гортани на основе анализа выдыхаемого воздуха с помощью нейросетевой мультисенсорной газоаналитической системы для неинвазивной диагностики.

С 2021 г. в работу отделения внедрено выполнение трансоральных микрохирургических лазерных резекций при раке гортани T1-T2 стадии. Внедрение методики позволило эффективно и в короткие сроки излечивать 98 % больных с ранними стадиями рака гортани (Д.Е. Кульбакин).

За разработку высокоэффективных органосохраняющих методик лечения больных опухолями головы и шеи указом Президента Российской Федерации «О присуждении Государственных премий Российской Федерации в области науки и технологий 2020 г.» от 9 июня 2021 г. № 336 академику РАН Евгению Лхаматывичу Чойнзонову присуждена Государственная премия Российской Федерации в области науки и технологий 2020 г. и присвоено звание лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий.

С 2021 г. совместно с отделением радионуклидной терапии и диагностики проводятся исследования диагностической значимости ОФЭКТ/КТ в динамическом наблюдении пациентов с глиобластомами головного мозга. Совместно с отделением общей и молекулярной патологии, лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии и лабораторией биохимии опухолей изучается влияние молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей головного мозга и маркеров в сыворотке пациентов на эффективность комбинированного лечения (А.И. Рябова).

С 2022 г. совместно с отделением радионуклидной терапии и диагностики проводятся исследования по изучению современных радиофармпрепаратов в детекции сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи (С.Ю. Чижевская, К.В. Никульников).

На разработанные в отделении методики комбинированного лечения и реабилитации больных опухолями головы и шеи получено более 50 патентов РФ на изобретения, результаты проведенных исследований широко представлены в монографиях. Звание «Заслуженный врач РФ» присвоено двум сотрудникам отделения – д.м.н. В.А. Новикову и к.м.н. В.Б. Демочко.

Коллектив отделения опухолей головы и шеи выполняет творческие комплексные исследования с другими научными организациями. На базе отделения опухолей головы и шеи проходят обучения в очной аспирантуре И.К. Федорова, Д.Ю. Азовская, В.О. Цхай. Их научные поиски сосредоточены на оптимизации прогностических факторов риска рецидива и хирургического этапа лечения с реконструктивным компонентом у больных раком полости рта и челюстно-лицевой области.

В настоящее время сотрудниками отделе-

ния продолжается разработка современных критериев диагностики, патогенетически обоснованных методов лечения и прогноза течения злокачественных новообразований головы и шеи. Проводятся исследования по созданию и внедрению новых технологий хирургического лечения (реконструктивно-пластических операций с эндопротезированием биосовместимыми имплантатами, микро- и эндохирургии), химио- и лучевой терапии (ИОЛТ, быстрые нейтроны), фотодинамической терапии, реабилитации больных со злокачественными новообразованиями области головы и шеи.

Отделение химиотерапии

Отделение химиотерапии функционирует с момента открытия института в 1979 г. Первым его руководителем был бывший сотрудник ВОИЦ АМН СССР, к.м.н. В.П. Корольчук, впоследствии приглашенный работать во Всемирную организацию здравоохранения. Затем непродолжительное время отделение возглавлял к.м.н. А.М. Сыркин. В 1986 г. руководителем отделения избран по конкурсу к.м.н. В.Е. Гольдберг, в настоящее время д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.



Консилиум у А.М. Сыркина, участвуют В.Е. Гольдберг и И.Ф. Яшков

Коллектив отделения состоит из 26 сотрудников, в их числе 1 доктор наук, 6 кандидатов наук. За годы работы в отделении защищено 9 докторских и 33 кандидатские диссертации, опубликовано около 700 научных работ, в том числе 19 монографий, получено 37 патентов на изобретение новых способов диагностики, противоопухолевого лекарственного лечения и коррекции осложнений цитостатической терапии.

Основные задачи отделения химиотерапии – оказание современной специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с солидными новообразованиями и злокачественными лимфомами. Сотрудники отделения проводят клинические исследования противоопухолевых лекарственных средств, изучают механизмы влияния противоопухолевой химиотерапии на функцию различных систем организма, занимаются созданием патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений, индуцированных цитостатиками.

Получены данные о возможности использования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым инновационным радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -1-тио-д-глюкозы в качестве метода динамического наблюдения и прогноза результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний. Установлена зависимость показателей безрецидивной выживаемости у больных злокачественными лимфомами от наличия полного метаболического ответа опухоли после двух курсов химиотерапии по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-д-глюкозы.



Старший научный сотрудник отделения химиотерапии,
к.м.н. Н.О. Попова

В отделении получают лечение больные с распространенными и локализованными формами рака молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, желудка, поджелудочной железы, болезнью Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, миеломной болезнью, меланомой. В клинической деятельности отделения используются рекомендованные программы химиотерапии на основе современных противоопухолевых препаратов – моноклональных антител, таксанов, антимаболитов, производных платины, ингибиторов топоизомеразы и др. В последние годы в лечении используются иммуноонкологические препараты, широко применяется таргетная терапия. Лекарственное лечение используется как основной метод цитостатического воздействия при распространенных, первично-генерализованных, быстрорастущих формах новообразований, а также в качестве этапа комплексной терапии (в сочетании с хирургическим и радиологическим методами). Применение таргетных и иммуноонкологических средств в режиме монотерапии, а также в сочетании с конвенциональными цитостатическими препаратами позволило добиться улучшения непосредственных, отдаленных результатов и переносимости лечения, повысить «качество жизни» пациентов.

Отделение общей онкологии

Отделение общей онкологии открыто в 1979 г. На должность руководителя отделения был приглашен профессор Томского медицинского института

Ю.В. Ланцман (1931–1995). С 2002 по 2019 г. отделением руководила д.м.н., профессор Е.М. Слонимская. В настоящее время отделением заведует д.м.н. Е.А. Усынин.

Практически с первых дней работы отделения общей онкологии сформировались три основных научных направления. Исследования, связанные с лечением опухолей опорно-двигательного аппарата, возглавил профессор Ю.В. Ланцман, онкоурологическое направление курировал к.м.н. Б.С. Сумской, злокачественными новообразованиями молочных желез стал заниматься к.м.н. А.Т. Адамян. Основной врачебный состав отделения представляли Р.А. Шагиахметова, А.В. Новицкий, В.Е. Парамонов, Г.Н. Биндерис, С.В. Галан, С.В. Пресич, Е.В. Марицкая.

С 1984 г. в отделении активно разрабатывались методики выполнения функционально-щадящих и органосохраняющих видов лечения. С.В. Пушкарёв изучал возможности выполнения функционально-щадящих радикальных мастэктомий у больных с местнораспространенным раком молочной железы. Показано, что такие объемы оперативных вмешательств позволяют добиваться хороших функционально-косметических результатов, без ухудшения отдаленных исходов лечения. В отделении впервые на территории Сибири освоены технологии трансуретральной резекции мочевого пузыря при уротелиальных опухолях. Изучение эффективности лечения поверхностного рака мочевого пузыря при внутрисполостном введении ханерола и платидиама проводилось С.П. Селивановым. Доказан высокий терапевтический эффект внутривезикулярного введения препаратов платины, позволяющего в более широком объеме проводить органосохраняющее лечение.

В 1986 г. после окончания ординатуры и аспирантуры на базе ОНЦ АМН СССР на работу в отделении начали работать И.И. Анисеня, который стал заниматься разработкой новых подходов в лечении опухолей позвоночника, и Е.М. Слонимская, возглавившая маммологическую группу. Наряду с разработкой новых методик комбинированного лечения, одной из приоритетных научных задач было изучение нарушений деятельности основных систем гомеостаза у онкологических больных. Главным идеологом этих исследований стал А.Т. Адамян. Его докторская диссертация (1989) посвящена изучению функциональной активности систем гомеостаза у больных раком молочной железы при комбинированном лечении, она положила начало для последующих работ в этом направлении.

С начала 1990-х гг. все большее внимание уделялось органосохраняющим операциям, стали широко выполняться радикальные резекции молочной железы, трансуретральные резекции мочевого пузыря, сегментарные резекции костей с эндопротезированием крупных суставов. Освоение

этих методик привело к необходимости усиления как местного (лучевая терапия), так и системного (химио-, гормонотерапия) воздействия. Сотрудниками отделения накоплен уникальный опыт по использованию ИОЛТ при саркомах костей и мягких тканей. Ю.И. Тюкалов показал высокую эффективность ИОЛТ при комбинированном лечении сарком мягких тканей. А.А. Жеравин продемонстрировал принципиальную возможность расширения показаний для органосохраняющих операций при опухолях костей с использованием ИОЛТ.

Кандидатская диссертация Р.А. Шагиахметовой была посвящена использованию нейтронной терапии при местнораспространенном раке молочной железы. Разработана методика и проведена клиническая апробация этого вида лучевой терапии, показано достоверное увеличение продолжительности безрецидивного периода у пациенток.

Онкоурологической группой изучалась эффективность внутрипузырного введения цитостатических препаратов. Разработан комплексный подход к оценке эффективности лечения и прогнозирования течения заболевания у пациентов с поверхностными формами рака мочевого пузыря. Эти научные исследования выполнялись Е.А. Усыниным, в них также принимали участие С.Н. Исаева и Н.А. Хурсевич.

Разработаны скрининговые программы по раннему выявлению опухолей, формированию групп повышенного риска, диспансерному наблюдению за пациентами с предопухолевыми заболеваниями предстательной и молочных желез. Накопленный фактический материал стал основой для исследования Е.Ю. Гарбуковым значимости клинических и патофизиологических критериев для оценки риска возникновения рака молочной железы. Еще одним направлением работы отделения является определение прогноза заболевания и выбор тактики лечения с использованием онкомаркеров, выявление маркеров, характеризующих особенности поведения опухоли и реакции организма.

В начале 2000-х гг. в отделение пришла талантливая молодежь – Ю.Л. Кокорина, А.В. Дорошенко, А.В. Богоутдинова, Н.А. Тарабановская и др. В этот период отделением руководил д.м.н., профессор С.А. Тузиков. Под его руководством стали выполняться пластические операции при раке молочной железы. В это же время Е.А. Усынин, Р.А. Шагиахметова, Е.Ю. Гарбуков защитили кандидатские диссертации, а С.П. Селиванов – докторскую диссертацию.

Группу онкоортопедии возглавлял к.м.н. И.И. Анисеня, онкоурологическое направление – к.м.н. Е.А. Усынин. В отделении продолжались исследования по совершенствованию методик органосохраняющих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств на фоне интенсификации системного и локорегионарного воздействия при опухолях опорно-двигательного

аппарата, молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, почки.



Операцию проводит к.м.н. Е.Ю. Гарбуков

В 2020 г. в Томске сотрудниками отделения проведена региональная конференция Российского общества онкоурологов. С 2020 г. активно работает «Bone Slab» (международное общество по продвижению технологий лечения опухолей опорно-двигательного аппарата). В состав саркомной группы входят к.м.н. И.И. Анисеня, к.м.н. А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников, Х.И. Хакимов. Совместно с Томским университетом систем управления и радиоэлектроники проводится изучение возможностей гипертермии в лечении опухолей костей и мягких тканей. Внедрены операции по закрытию крупных дефектов передней грудной стенки с использованием сверхэластичных модульных конструкций. Совместно с отделением радиоизотопной диагностики и терапии внедрены методы определения сторожевых лимфатических узлов у пациенток с операбельным раком молочной железы. Активно выполняются операции по реконструкции молочных желез после противоопухолевого лечения. Активно развивается направление по терраностике злокачественных опухолей. Внедрены методики системной радиотерапии с использованием препаратов стронция, самария, радия и лютетия у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты. В отделении работают молодые специалисты: П.К. Ситников, Н.А. Алайчиев, Н.А. Лушникова, Х.И. Хакимов, М.А. Вострикова, А.С. Стрекалова.

Отделение торако- абдоминальной онкологии

Отделение торако-абдоминальной онкологии было открыто в 1979 г., его возглавил д.м.н., профессор Б.Н. Зырянов (1940–2002), который в 1982 г. был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1995 г. – академиком РАНМ. С 2002 по 2018 г. отделением руководил д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ С.А. Тузиков. В 2018 г. на базе торако-абдоминального отделения открыты два отделения – абдоминальной онкологии (заведующий – профессор С.Г. Афанасьев) и торакальной онкологии (заведующий – профессор С.А. Тузиков).



Клинический разбор проводит профессор С.А. Тузиков

Первыми врачами-хирургами, приступившими к практической работе, стали Н.И. Казанцев, П.С. Медведев, И.К. Константиныди и А.В. Шемякин. На должности старших научных сотрудников были приглашены кандидаты медицинских наук В.И. Тихонов и И.Я. Цукерман. Первые операции в сентябре 1979 г. выполнены ученицей академика АМН СССР А.Г. Савиных профессором Е.М. Масюковой.

Одним из важных научно-исследовательских направлений отделения являлась разработка программ комбинированного лечения больных раком желудка и легких, включающих в себя различные режимы нео- и адьювантной химио- и иммунотерапии. В цикле исследований под руководством академиков Б.Н. Зырянова и Н.В. Васильева, к.м.н. Е.С. Смольянинова сотрудниками отделения П.С. Медведевым и А.В. Пенкиным проведена комплексная оценка эффективности новых схем комбинированного лечения и их влияния на систему иммунитета. В 1984–87 гг. проводились изучение системы гемостаза у онкологических больных и разработка методов коррекции его нарушения. А.Б. Карповым и Р.М. Цисиком разработаны схемы профилактики тромбозомболических осложнений у больных раком легкого и желудка.

Большое внимание в научной деятельности отделения уделялось разработке и совершенствованию методов диспансеризации онкологических больных. В.И. Тихонов, И.Я. Цукерман, В.С. Сиянов и В.А. Евтушенко на модели Каргасокского района Томской области разработали программу для раннего выявления рака желудка и легкого, формирования групп риска и последующего диспансерного наблюдения этих больных. Программа была отмечена золотой медалью ВДНХ СССР.

С целью внедрения новых технологий при торако-абдоминальном отделении была создана группа под руководством И.Я. Цукермана, изучавшая возможность применения лазерного излучения для коррекции сопутствующей патологии и лечения послеоперационных осложнений. В составе группы работали И.Ф. Удалый, А.В. Гаман, В.П. Торговцев, в экспериментальных исследованиях показано, что лазер на парах меди обладает выраженным противовоспалительным эффектом, улучшает процессы репарации, не стимулирует

опухолевый рост. Впоследствии М.В. Вусик и О.В. Черемисина провели изучение возможностей коррекции этим методом послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу рака желудка и легкого.

В 1985 г. в отделении под руководством профессора Б.Н. Зырянова началась разработка принципиально нового для нашей страны метода комбинированного лечения – интраоперационной лучевой терапии злокачественных новообразований внутренних локализаций. Совместно с учеными НИИ электронной интроскопии Томского политехнического института во главе с профессором В.Л. Чахловым в операционной НИИ онкологии был смонтирован малогабаритный бетатрон МИБ-6Э. Экспериментальные исследования показали высокую эффективность и отсутствие серьезных осложнений при однократном облучении в дозе 10–15 Гр. Сочетание экономических (невысокая стоимость) и технологических (небольшие габариты и вес, простота в эксплуатации, высокая мощность поглощенной дозы в терапевтическом электронном пучке) достоинств позволило внедрить метод ИОЛТ в клиническую практику. Сотрудниками отделения С.А. Тузиковым, В.И. Тихоновым, С.Г. Афанасьевым и А.А. Завьяловым разработаны методики комбинированного лечения больных раком желудка, легкого, внедрен комплекс мероприятий по снижению частоты послеоперационных осложнений. Клинические данные, накопленные более чем за 15 лет использования ИОЛТ, в том числе в сочетании с химио- и дистанционной лучевой терапией (С.А. Антипов, В.А. Авхименко, С.В. Миллер), свидетельствуют об улучшении отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком желудка и легкого при применении данного вида комбинированного лечения.

Р.М. Тахауовым и С.А. Коломийцем разработаны программы для построения решающих правил, позволяющих уточнить показания к выбору метода лечения, прогноза течения заболевания и оптимизации тактики лечения. К.м.н. Н.А. Макаркиным был предложен оригинальный метод неоадьювантной химиотерапии, предполагающий селективную катетеризацию чревного ствола с последующей длительной адресной доставкой лекарственного препарата. В.И. Тихоновым и С.А. Тузиковым разработаны схемы комбинированного лечения рака желудка, включающие пред- и длительную послеоперационную химио-, химиоиммунотерапию и иммунотерапию. С целью улучшения качества жизни больных разработаны оригинальные методики оперативных вмешательств при раке желудка.

В.С. Сиянов разработал новый методологический подход в организации выявления больных раком легкого на основе клинико-инструментальных и цитологических методов исследования, вирусологических опухолевых маркеров и гормонов. Под

его руководством создан ряд оригинальных схем комбинированной терапии рака легкого.

Большой вклад в клиническую работу отделения внесли врачи-онкологи А.Б. Шарыпов, З.Г. Чагина, В.А. Дикович, Е.Г. Балундз.

Отделение абдоминальной онкологии

С 2018 г. в отделении абдоминальной онкологии под руководством д.м.н., профессора С.Г. Афанасьева идет разработка и клиническая апробация новых методов комбинированного и хирургического лечения больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Ежегодно проводятся мастер-классы с участием ведущих специалистов Москвы и Санкт-Петербурга по внедрению в работу отделения современных оперативных и видеохирургических технологий, во время которых проводится обучение сотрудников отделения и врачей онкологических диспансеров Сибири.

В отделении абдоминальной онкологии совместно с сотрудниками клинического отделения анестезиологии, при участии д.м.н. С.В. Авдеева, к.м.н. А.В. Пака, В.В. Фальтина, проводятся исследования по разработке и оценке эффективности современных методов анестезиологического обеспечения обширных оперативных вмешательств, выполняемых по поводу местнораспространенных злокачественных новообразований различных отделов пищеварительного тракта. Предложенные медицинские технологии обеспечивают оптимальное течение раннего послеоперационного периода, снижают риск возникновения послеоперационных осложнений. В повседневную клиническую практику внедрена технология «fast-track».

На базе отделения абдоминальной онкологии, под руководством проф. С.Г. Афанасьева, создана междисциплинарная команда специалистов, включающая сотрудников заинтересованных хирургических и диагностических подразделений НИИ онкологии института, она занимается лечением больных с распространенными злокачественными новообразованиями органов малого таза (первичный и рецидивный рак прямой кишки, мочевого пузыря, опухоли женской половой сферы). В настоящее время сочетанные оперативные вмешательства успешно выполнены более чем у 120 больных с названными локализациями злокачественных опухолей. Проект «Лечение злокачественных новообразований органов малого таза с обширным местным распространением. Опыт работы мультидисциплинарной хирургической бригады» занял 2-е место во Всероссийском on-line голосовании в номинации «Лучший хирург» премии им. академика А.И. Савицкого в 2021 г.

Сотрудники отделения изучают возможность персонализации комбинированных методов лечения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза

течения заболевания и индивидуальной химиорезистентности. К.м.н. А.В. Августинович разработала и проводит оценку эффективности оригинальной методики тотальной неoadьювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT с назначением таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунной системы в зависимости от индивидуального молекулярно-генетического профиля опухоли у больных раком желудка. Д.И. Азовский изучает преимущества впервые разработанного метода периоперационной химиотерапии при комбинированном лечении рака ободочной кишки. Под руководством д.м.н. А.Ю. Добродеева проводятся исследования по совершенствованию методов комбинированного лечения местнораспространенного и диссеминированного раком прямой кишки и ректо-сигмоидного перехода: к.м.н. А.С. Тарасова изучает возможности индукционной химиотерапии при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки без использования дистанционной лучевой терапии; к.м.н. Д.Н. Костромицкий проводит оценку эффективности комбинированного лечения метастатического колоректального рака с поражением печени с использованием периперационной химиотерапии и различных вариантов резекции печени и толстой/прямой кишки.



Оперируют д.м.н., проф. С.Г. Афанасьев и к.м.н. М.Ю. Волков

А.А. Димча проанализировала влияние различных вариантов метаболического синдрома на клиническое течение рака ободочной и прямой кишки. Показано, что пациенты с избыточной массой тела, особенно с клиническими проявлениями метаболического синдрома, имеют высокий риск возникновения тяжелых послеоперационных осложнений (степени IIIb+ по Clavien–Dindo) при выполнении радикальных оперативных вмешательств. Наличие метаболического синдрома негативно влияло на показатели отдаленной выживаемости после завершения лечения, а отдельные виды метаболических нарушений независимо связаны с увеличением риска и частоты местных рецидивов у больных с колоректальным раком.

У.Б. Урмонов разработал и внедрил в клиническую практику эффективный метод комбинированного лечения рака пищевода II–III стадии, включающий предоперационную химиотерапию

по схеме гемцитабин + цисплатин и радикальную операцию. Предложенная схема лечения не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода, обеспечивая оптимальный локорегионарный контроль, профилактику гематогенного метастазирования, что позволило улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости у больных раком пищевода.

М.Ю. Волков предложил оптимальный алгоритм хирургического лечения, включая объем медиастинальной лимфодиссекции и способ эзофагопластики, в зависимости от уровня поражения пищевода при различных клинико-морфологических вариантах злокачественных новообразований зоны кардио-пищеводного перехода.

Отделение торакальной онкологии

Отделение торакальной онкологии открыто в сентябре 2018 г. В настоящее время отделением заведует д.м.н. С.В. Миллер. Коллектив состоит из 5 сотрудников, в их числе 1 доктор медицинских наук – заведующий отделением, 1 кандидат медицинских наук – старший научный сотрудник, 1 младший научный сотрудник, два врача.

За время работы отделения опубликовано 47 статей, в том числе 10 в зарубежных изданиях. Получено 7 патентов на изобретение и 8 свидетельств о регистрации базы данных. Принято участие в выполнении исследований, поддержанных 4 грантами. Сотрудники отделения входят в состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций Минздрава РФ по раку легкого.



Отделение торакальной онкологии. Врачебный обход

Большое внимание сотрудниками отделения проводится изучению факторов химиорезистентности рака легкого, таких как уровни экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности, которые имеют основополагающее значение для прогнозирования эффективности химиотерапии и индивидуализации схем лечения с целью улучшения показателей выживаемости. Е.Л. Юмовым под руководством д.м.н. С.В. Миллера и д.б.н., профессора РАН Н.В. Литвякова

(зав. лабораторией онковирусологии) защищена кандидатская диссертация.

Исследования к.м.н. Е.О. Родионова продемонстрировали снижение смертности при назначении персонализированной химиотерапии. Показано, что пациентов с немелкоклеточным раком легкого можно разделить на группы с высоким и низким риском развития гематогенных метастазов и рецидивов на основе оценки морфологических изменений в эпителии бронхов мелкого калибра. На основе полученных результатов удалось выделить наиболее прогностически неблагоприятную группу больных и персонализировать лечение с улучшением показателей выживаемости.

Д.В. Подолько изучает эффективность персонализированной периоперационной химиотерапии у пациентов с НМРЛ II–III стадии; в настоящее время получены достоверные результаты, показывающие эффективность данного метода. А.А. Мох проводит исследование с целью оценки эффективности ИОЛТ в лечении больных немелкоклеточным раком легкого I стадии. Совместно с лабораторией биохимии опухоли (рук. – д.м.н., профессор И.В. Кондакова) проводит оценку экспрессии генов, кодирующих иммунные субъединицы протеасом (в лимфоузлах, находящихся в зоне локорегионарного рецидивирования).

В.А. Маркович под руководством профессора С.А. Тузикова совместно с профессором РАН Н.В. Литвяковым разработал новый способ комбинированного лечения рака желудка с канцероматозом, состоящий из циторедуктивной операции и персонализированного назначения системной и интраперитонеальной химиотерапии в послеоперационном периоде, который позволяет увеличить медиану времени без прогрессирования и общей выживаемости в среднем на 30 %. При этом впервые изучена гетерогенность экспрессии генов монорезистентности и химиочувствительности на модели рака желудка с канцероматозом. Показано влияние полноты циторедуктивной операции на отдаленные результаты лечения.

Сотрудники торакального отделения совместно с отделением опухолей головы и шеи и радионуклидной диагностики входят в состав разработчиков мультисенсорного комплекса молекулярной диагностики (МСК МД), выполняемого в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» совместно с ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Прибор предназначен для диагностики злокачественных новообразований легких, гортани и орофарингеальной области, а также инфекционных заболеваний дыхательных путей (COVID-19, внебольничная пневмония) по образцам выдыхаемого воздуха. Отличительные особенности аппарата: мобильность применяемых

технических средств, возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня, оперативность и исключение человеческого фактора, простота и относительная дешевизна, возможность использования с целью скрининга опухолевых процессов для широкого контингента населения. При клинических исследованиях прибор показал высокую точность (85,71 %), чувствительность (95,24 %) и специфичность (76,19 %) в диагностике рака легких.

В отделении ведутся работы по изучению эффективности иммунотерапии у пациентов с раком легкого. Оцениваются перспективы использования данного варианта лечения с ИОЛТ и в неoadъювантном режиме. Сотрудники отделения занимаются активной хирургической деятельностью, внедряют малоинвазивные методики операций на легких и органах переднего средостения, пищеводе и желудке, которые позволяют уменьшить количество осложнений и сократить послеоперационный период. Они вносят вклад в клинические исследования, посвященные внедрению новых лекарственных препаратов в лечение рака легкого.

Отделение радиотерапии

Отделение радиотерапии (вначале как отделение радиологии) было создано в 1980 г. Первым руководителем была д.м.н., профессор Л.И. Мусабаева, приглашенная из Казахского института онкологии и радиологии (г. Алма-Ата). В 2017 г. данное структурное подразделение преобразовано в отделение радиотерапии с 30-коечным фондом. С 2010 г. отделением руководит профессор РАН, д.м.н. Ж.А. Старцева. В коллективе 35 сотрудников, из них 1 профессор РАН, 2 доктора наук и 4 кандидата наук. В отделении подготовлено и защищено 5 докторских и 29 кандидатских диссертаций. Опубликовано более 470 работ, в том числе 15 монографий. Получено 98 патентов РФ на изобретение, разрешение на применение 47 новых медицинских технологий.

Наличие в НИИ ядерной физики Томского политехнического университета отечественного циклотрона У-120 позволило заниматься актуальным научным направлением – нейтронной терапией. В 1980 г. под руководством А.Н. Диденко (директор НИИ ЯФ ТПУ), А.И. Потапова и Б.Н. Зырянова в НИИ ядерной физики совместно с НИИ онкологии началась работа по созданию терапевтического канала быстрых нейтронов. Техническим руководителем работ был заведующий циклотронной лабораторией НИИ ЯФ А.И. Комов. Большой вклад на этапе экспериментальных разработок и проведения предклинических радиобиологических исследований внесли сотрудники лаборатории радиобиологии НИИ онкологии под руководством профессора В.Н. Летова.

С целью внедрения циклотрона У-120 в качестве терапевтического аппарата под руководством

д.т.н., профессора В.А. Лисина проведен цикл работ по дозиметрии, в ходе которых была рассчитана зависимость относительной биологической эффективности нейтронов от дозы, разработана модель время-доза-фракционирование для снижения частоты лучевых осложнений и определения возможности сочетания с другими методами лучевой терапии, предложен способ расчета дозы с учетом гетерогенности тканей.

Первые клинические исследования эффективности лучевой терапии на циклотроне У-120 у больных с местнораспространенными опухолями в области головы и шеи проводились совместно с сотрудниками отделения опухолей головы и шеи под руководством профессора З.Д. Кицманюка. Наилучший терапевтический эффект получен при лечении больных с опухолями слюнных желез, местнораспространенными формами рака щитовидной железы, полости носа и околоносовых пазух, раком гортани, больных с одиночными метастазами, с рецидивами, что позволило сделать вывод о более высокой эффективности нейтронной терапии по сравнению со стандартными методами лечения.

Метод лечения с применением быстрых нейтронов в клинической онкологии прочно занял свое место в многочисленном арсенале противоопухолевых средств в паллиативной терапии больных с радиорезистентными злокачественными новообразованиями, позволив улучшить качество жизни и продлить время выживания (проф., д.м.н. Л.И. Мусабаева, проф. РАН, д.м.н. Ж.А. Старцева, д.м.н. В.В. Великая). В перспективе приоритетность данного научного направления поддержат радиобиологические и физико-математические исследования, которые проводятся совместно с Томским политехническим университетом.



К.м.н. К.А. Симонов, медсестра В.В. Какунина

Еще одним важным научным направлением является использование ИОЛТ в самостоятельном варианте и в сочетании с дистанционной гамма-терапией, показавшие свое преимущество по сравнению со стандартными схемами фотонной терапии. Малогабаритный бетатрон с энергией электронов 6 МэВ был создан коллективом НИИ интроскопии при Томском политехническом университете под руководством профессора В.Л. Чахлова. Техническое задание на разработку ускорителя для ИОЛТ разрабатывал д.т.н., профессор В.А. Лисин. Значительный вклад в разработку заданий на проектирование подвески и коллиматоров ускорителя внесли старший научный сотрудник НИИ онкологии В.И. Тихонов и доцент кафедры онкологии ТМИ Б.С. Ходкевич. Изготовление и настройка бетатрона проводились на площадях НИИ интроскопии. Методика дозиметрического планирования ИОЛТ в сочетании с дистанционной гамма-терапией разработана В.А. Лисиным. Дальнейшее использование ИОЛТ связано с созданием и клинической апробацией нового мобильного комплекса с электронным пучком 6–10 МэВ, оснащенного компьютерной программой 3D-планирования полей облучения. Проекты по модернизации электронного ускорителя реализуются совместно с Томским политехническим университетом.

В отделении радиотерапии продолжается разработка программ комплексного лечения с использованием современного метода радиосенсибилизации – локальной гипертермии у больных злокачественными новообразованиями. В ближайшем будущем парк радиотерапевтической аппаратуры отделения пополнится новым линейным ускорителем для проведения дистанционной лучевой терапии, который позволит проводить облучение больных с учетом современных требований к дозиметрическому планированию.

Отделение профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований

Отделение было создано в 1984 г. Основным научным направлением отделения, руководителем которого стала к.м.н. В.П. Назаренко, приглашенная из Ленинградского НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, являлась разработка системы диспансеризации контингентов населения, подверженных риску заболевания злокачественными новообразованиями. Для решения задачи его оздоровления создана модель онкологического компонента диспансеризации и разработана унифицированная программа, предусматривающая возможность комплексного профилактического обследования и создания на этой основе банка данных о состоянии здоровья различных контингентов населения.

В 1986 г. руководителем отделения был назначен к.м.н. И.И. Тютрин, а с 1989 по 1992 г. отде-

ление возглавлял к.м.н. В.В. Удут. Им продолжена работа по созданию системы автоматизированного скрининга и модели онкологического компонента ежегодной всеобщей диспансеризации городского и сельского населения. Скринингом было охвачено более 30 тыс. человек, сформированы группы риска по раку основных локализаций.

Программа «Система автоматизированного скрининга при ежегодной диспансеризации населения на моделях заболеваний легких и желудка» экспонировалась на тематической выставке ВДНХ СССР «Диспансеризация населения СССР» и была отмечена дипломом I степени, одной золотой и двумя бронзовыми медалями. Автоматизированный скрининг позволил сформировать группу риска, причем выявляемость больных раком желудка для изучаемого контингента составила 1,5 %, что значительно превышает данный показатель при традиционных методах профилактических осмотров.

В 1992 г. заведующей отделением была назначена к.м.н. Л.А. Коломиец (в настоящее время д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ). Изучение нарушения основных параметров гомеостаза при предопухолевых заболеваниях желудка позволило объективизировать формирование групп повышенного онкологического риска и предложить подходы для повышения эффективности вторичной профилактики (Л.А. Коломиец, Т.Е. Сулова, Н.В. Бочкарёва). Проведен комплекс исследований по оценке эффективности корригирующей терапии предопухолевых заболеваний с использованием фармакологических агентов и физических воздействий, показана эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции диспластических изменений желудка (Е.В. Савина, А.Б. Карпов). В 1992 и 1996 гг. Л.А. Коломиец была участником программы международного обмена специалистов по проблеме профилактики злокачественных новообразований между Шведской Королевской академией и Российской академией медицинских наук.

Отделение гинекологии

В 2001 г. на основании приказа Минздрава РФ № 2510/13317-26 от 06.12.2000 об открытии в НИИ онкологии 20 дополнительных коек онкогинекологического профиля на базе отделения профилактики и ранней диагностики было создано отделение гинекологии с группой профилактики, руководителем которого стала д.м.н. Л.А. Коломиец. В 2017 г. отделение было переименовано в отделение гинекологии.

Под руководством д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ Л.А. Коломиец впервые в Томске на базе НИИ онкологии был открыт кабинет иммунопрофилактики и начата вакцинопрофилактика рака шейки матки (РШМ), что позволило на принципиально новом уровне решать эту проблему уже в подростковом воз-

расте. В 2011 г. проведена региональная научно-практическая конференция «Папилломавирусная инфекция и вакцинопрофилактика в онкологии», а в 2020 г. – научно-практическая конференция «Вакцинопрофилактика рака шейки матки: опыт и перспективы», где был проанализирован мировой и собственный опыт первичной профилактики РШМ. В 2002 г. была опубликована – в России первая на эту тему – монография «Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки» (Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова).



Отделение гинекологии. Врачебный обход

По результатам научных исследований разработана первая комплексная программа восстановительного лечения больных гинекологическим раком молодого возраста после противоопухолевого лечения в условиях местного реабилитационного центра (Л.А. Коломиец, С.В. Молчанов). Комплексное исследование особенностей метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия позволило найти новые методологические подходы к формированию групп повышенного риска по раку эндометрия и к гормонотерапии с использованием ингибиторов ароматазы (Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарёва).

Большое значение в научной деятельности отделения придавалось изучению взаимосвязи рака эндометрия и метаболического синдрома (А.Л. Чернышова, О.Н. Асадчикова, А.Ю. Кишкина, А.Б. Мунтян). Разработаны новые медицинские технологии по прогнозированию развития рака эндометрия у больных с миомой матки и метаболическим синдромом, что позволяет оценить не только индивидуальный риск развития рака, оптимизировать сроки динамического наблюдения, но и способствует повышению эффективности ранней диагностики данной патологии.

Полученные результаты представлены в серии монографий: «Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия» (Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Н.Г. Крицкая, Н.В. Бочкарёва), «Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия» (Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарёва, А.Л. Чернышова и др.), «Рак эндометрия и метаболический синдром» (Л.А. Коло-

миец, Н.В. Бочкарёва, А.Л. Чернышова).

Изучены возможности применения ИОЛТ в комбинированном лечении рака эндометрия, обоснована доза применения ИОЛТ, выявлены лучевые реакции, показано улучшение отдаленных результатов лечения этой категории больных (Л.А. Коломиец, Л.Н. Чивчиш).

В отделении разрабатываются новые методы комбинированного лечения больных гинекологическим раком с использованием неоадьювантной химиотерапии, современных технологий малоинвазивных эндоскопических доступов и радиоизотопных методов детекции сторожевых лимфатических узлов (О.Н. Чуруксаева, М.О. Очиров). В 2023 г. проведена первая в России монотематическая научно-практическая конференция «Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке: проблемы и перспективы» с участием ведущих ученых страны. Сотрудники отделения дважды были инициаторами проведения конференций с международным участием: научно-практическая конференция с участием рабочей группы ESGO «Рак шейки матки: профилактика, диагностика, лечение» (2012 г.); мастер-класс по онкогинекологии в рамках Евразийской оперативно-хирургической серии при поддержке Всемирной организации здравоохранения (2013 г.).

В 2010 г. начался цикл исследований, посвященных разработке и внедрению органосохраняющего лечения в онкогинекологии с внедрением новых технологий использования имплантата из никелида титана и определения сторожевых лимфатических узлов. Разработанный способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста позволяет не только соблюсти радикализм лечения, но сохранить репродуктивную функцию. Опыт отделения составляет 110 органосохраняющих операций при инвазивном РШМ, после которых рождено 25 здоровых детей. Результаты исследования легли в основу монографии «Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки» (А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, В.И. Чернов) – первой в России. В настоящее время проводятся исследования по расширению показаний к органосохраняющему лечению, включающему транспозицию матки, в составе комбинированного лечения РШМ. Начали применяться вспомогательные репродуктивные технологии у больных инвазивным РШМ репродуктивного возраста после органосохраняющего лечения. Разрабатываются новые методологические подходы к лечению диссеминированных форм рака яичников с использованием малоинвазивного лапароскопического доступа, определения мутации в гене *BRCA*, оценкой тестирования на HRD с проведением внутрибрюшинной химиотерапии, таргетной терапии. Впервые на территории Сибири и Дальнего Востока стала применяться иммуно-таргетная терапия прогрессирующего

рака эндометрия, проводится поиск предикторов эффективности данного лечения.

Разработанные в отделении методики комбинированного лечения онкогинекологических больных подтверждены 40 патентами и авторскими свидетельствами, в том числе одним евразийским и зарубежным патентом, 18 новыми медицинскими технологиями, 8 методическими пособиями и руководствами для врачей, в том числе 2 видеопособиями.

Дневной стационар

Дневной стационар на 20 коек открыт 5 февраля 2018 г. В функции дневного стационара входят прием и обследование пациентов на амбулаторном и стационарном этапах; выполнение биопсий опухолей и малоинвазивных оперативных вмешательств; проведение курсов системной лекарственной противоопухолевой терапии – химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии, эндокринотерапии, системной радионуклидной терапии; проведение сеансов дистанционной лучевой терапии, внутриполостной лучевой терапии, нейтронной терапии.

С 1 января 2023 г. на базе дневного стационара организовано научное подразделение – отделение системной и персонализированной терапии опухолей, руководитель отделения – к.м.н. С.В. Паталяк. Коллектив состоит из 10 человек, в их числе 2 кандидата медицинских наук. В отделении защищена 1 кандидатская диссертация, опубликовано около 50 научных работ, имеется 1 патент РФ на изобретение, 1 база данных.

Основными научными направлениями отделения являются совершенствование оценки прогноза течения рака ободочной кишки; изучение дополнительных молекулярно-биологических параметров опухоли для персонализации лечения; оценка механизмов неэффективности лечения молочной железы и выявление факторов прогноза у больных раком молочной железы.

Отделение анестезиологии и реанимации

Отделение анестезиологии и реанимации открыто в 1979 г. Первым руководителем отделения был к.м.н. И.И. Тютрин. В 1980 г. отделение возглавил к.м.н. Н.В. Лян, приглашенный из Казахского института онкологии и радиологии (г. Алма-Ата), впоследствии д.м.н., профессор. С 1998 по 2003 г. отделением руководил Н.М. Хавкин. С 2003 г. отделение возглавил д.м.н. С.В. Авдеев. В настоящее время во главе отделения стоит к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог А.А. Ли.

Среди первых направлений научно-исследовательской деятельности отделения было изучение основных параметров гомеостаза на этапах анестезиологического пособия в ближайшем послеоперационном периоде, а также разработка и внедрение комплексной программы метаболической реабилитации, направленной на профилактику опера-

ционного стресса и сохранение функциональной активности адаптационных систем организма на этапах хирургического лечения онкологических больных. Научная разработка «Применение ганглиолитиков при обезболивании онкологических больных» (Б.Н. Зырянов, Н.В. Лян, Г.В. Гуляев) удостоена серебряной медали ВДНХ СССР (1983 г.) и включена в республиканский план внедрения. Предложенные методики обезбоживания и интенсивной терапии внедрены в клиническую практику ряда онкологических диспансеров Сибири.

В.В. Удудом и Р.М. Цисиком под руководством к.м.н. И.И. Тютрина проведен цикл исследований, посвященных изучению характера расстройств функционального состояния сосудистотромбоцитарного, коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолиза у больных раком легкого и желудка. Для более адекватной оценки состояния системы гемостаза разработан и внедрен в клиническую практику новый методологический подход. Созданный способ функциональной пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности позволил выявить расстройства гемостаза, свидетельствующие о наличии состояния тромбоопасности, и разработать комплексный метод профилактики тромботических осложнений. Врачами отделения А.А. Ли и С.В. Тропиным выполнялись научные исследования, посвященные определению механизмов и профилактики послеоперационных осложнений у больных раком легкого и желудка, получавших комбинированное лечение с применением ИОЛТ.



Наркоз проводит к.м.н. В.М. Одышев

В настоящее время в отделении трудятся: 1 доктор медицинских наук, 10 врачей высшей категории, из них 6 кандидатов медицинских наук. Сотрудниками отделения (В.М. Одышев, А.В. Пак, А.В. Кушнер, К.В. Шалыгина) защищены кандидатские диссертации по анестезиологическому обеспечению при оперативных вмешательствах

по поводу злокачественных опухолей различных локализаций. Опубликовано около 80 научных работ, получено 12 патентов на изобретение РФ. В настоящее время под руководством к.м.н. А.А. Ли сотрудники отделения проводят оптимизацию технологий сочетанных методов анестезии с объективной оценкой адекватности обезболивания при высокотравматичных оперативных вмешательствах в онкологической хирургии.

Отделение оснащено современной технической базой и обладает опытом работы с возрастными пациентами, имеющими выраженную сопутствующую патологию. На базе отделения проводится заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация). При операциях с кровопотерей используются кровосберегающие технологии, в том числе аппарат для аутогемотрансфузии, обеспечивающий непрерывно-поточную отмывку раневой крови. Внедрены методики продленной эпидуральной анестезии при операциях на органах грудной и брюшной областей. Используется методика мультимодальной анестезии для обезболивания пациентов с тяжелой сопутствующей патологией в периоперационном периоде. Совершенствуются методы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбоза.

Отделение лучевой диагностики

Рентгенодиагностическое отделение Сибирского филиала ОНЦ АМН СССР создано в сентябре 1979 г., первым его руководителем был к.м.н. М.Б. Баневич.

В 1981 г. рентгенодиагностическое отделение и радиоизотопная лаборатория были объединены в отделение рентгенорадиоизотопной диагностики. Руководителем отделения стала к.м.н. С.А. Величко, которая в 1985 г. защитила докторскую диссертацию. С 2010 г. отделение лучевой диагностики возглавляет д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ И.Г. Фролова. В 1985 г. рентгенодиагностическое отделение было переименовано в отделение лучевой диагностики. В диагностических целях выполняются компьютерная томография, эхография, сцинтиграфия внутренних органов. Основные научные исследования в 1982–1989 гг. были посвящены разработке и совершенствованию методов ранней лучевой диагностики, комплексной рентгенорадиоизотопной оценке степени распространенности опухолевого процесса. Сотрудниками отделения разработаны и успешно внедрены в практику рентгеносимптоматология раннего рака легкого и методики флюорографии в системе массового скрининга (золотая медаль ВДНХ СССР); методики рентгенологического дообследования лиц группы риска развития рака легкого и желудка; методики радиоиммунологических исследований опухолевых маркеров и сывороточных гормонов при злокачественных новообразованиях. В

1983 г. на ВДНХ СССР была представлена разработка «Метод венографии позвоночных сплетений» (Ю.В. Ланцман, С.А. Величко, С.В. Марицкий), отмеченная бронзовой медалью.

С 1990 г. основным научным направлением деятельности отделения является повышение эффективности комплексной лучевой диагностики опухолей. Внедрены диагностические алгоритмы комплексирования лучевых методов исследования при раке легкого, желудка, молочной железы, опухолях опорно-двигательного аппарата. Разработана программа маммографического и ультразвукового скрининга для выявления предопухоловой патологии и раннего рака молочной железы, которая используется в работе диагностического центра, открытого на базе НИИ онкологии в 1995 г.

С 1996 г. сотрудники отделения активно взаимодействуют со специалистами вновь открытого Томского центра медицинских исследований на циклотроне Томского политехнического университета с целью создания новых методов медицинской диагностики на основе использования радионуклидов. В отделении проведены исследования возможностей применения в онкологии отечественных радиофармпрепаратов (^{99m}Tc -ГМПАО, ^{99m}Tc -Технетрила, ^{99m}Tc -ДМСА), не использовавшихся ранее в российских онкологических учреждениях. За серию докладов по сцинтиграфии молочной железы в 1998 г. получена золотая медаль Европейской ассоциации ядерной медицины (Неаполь, Италия). Внедрена системная радиотерапия хлоридом стронция-89 метастатического поражения костей при раке молочной и предстательной желез.



За работой проф. И.Г. Фролова
и рентгенолаборант Т.Б. Осипова

Большой вклад в разработку методов диагностики рака легкого внесли д.м.н., профессор С.А. Величко, д.м.н. И.Г. Фролова и д.м.н. Е.Н. Самцов. Ими создан и внедрен ряд комплексных подходов для повышения эффективности диагностики и оптимизации тактики лечения онкологических больных. Результатом этой работы стало издание атласа «Компьютерная томография рака легких и заболеваний органов дыхания» (1999). Представленные в атласе данные по уточняющей диагно-

стике рака легкого с применением КТ-ангиографии позволили существенно повысить качество диагностического процесса, сократить его сроки в дооперационном периоде, уточнить показания к хирургическому лечению. Сотрудниками отделения по результатам совместной с отделениями опухолей головы и шеи и торакоабдоминальной онкологии работы издан атлас «Компьютерная томография в дифференциальной диагностике заболеваний средостения» (2009).

В отделении лучевой диагностики разработаны новые технологии визуализации с совмещением данных спиральной компьютерной и однофотонно-эмиссионной томографии при опухолях гортани и гортаноглотки, позволяющие получить ценную информацию о характере и локализации опухоли, способствующие более эффективной оценке результатов лечения. Сотрудники отделения на протяжении ряда лет участвуют в работе международных научно-практических конференций «Современные подходы к диагностике и лечению сарком костей, мягких тканей и кожи».

В настоящее время основными научными направлениями отделения являются разработка и внедрение в клиническую практику эффективных алгоритмов лучевой диагностики опухолевых заболеваний при использовании современных технологий визуализации. Разработаны новые технологии визуализации с совмещением данных спиральной компьютерной и однофотонно-эмиссионной томографии при опухолях гортани и гортаноглотки, способствующие более эффективной диагностике и оценке результатов лечения. Разработана и клинически апробирована методика КТ-денситометрии для сравнительной оценки плотностных характеристик патологического процесса у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости на этапах лечения деносумабом. Внедрена программа маммографического и ультразвукового скрининга для выявления раннего рака молочной железы, продолжаются исследования по использованию современных технологий ультразвукового исследования (эластография) в оценке эффективности лечения рака молочной железы.

В отделении выполняются спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием, компьютерно-томографическая разметка для планирования лучевой терапии, магнитно-резонансная томография с контрастированием, ультразвуковая диагностика с применением доплерографии, эластографии, рентгенологические исследования, трансторакальные пункции, пункции внутренних органов и мягких тканей под контролем ультразвука и компьютерной томографии, маммография, томосинтез молочных желез, стереотаксическая биопсия молочной железы.

Отделение общей и молекулярной патологии

Отделение патологической анатомии и цитологии было открыто в 1979 г. Первым руководителем отделения была к.м.н. Н.М. Малышева, с 1982 по 1992 г. его возглавлял д.м.н. В.П. Модяев. С 1992 по 2002 г. отделением руководила к.м.н. М.Ф. Ялова. В период с 2002 по 2019 г. отделением руководил д.м.н., профессор В.М. Перельмутер. В 2021 г. за большие достижения в научной деятельности и подготовке научно-педагогических кадров В.М. Перельмутеру присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ.

В 2017 г. переименовано в отделение общей и молекулярной патологии. В настоящее время имеет статус самостоятельного научно-диагностического подразделения института, которое возглавляет д.м.н., профессор С.В. Вторушин.



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор В.М. Перельмутер

С самого начала развертывания в НИИ онкологии исследовательской программы по нейтронной терапии сотрудники отделения активно включились в изучение процессов терапевтического повреждения опухолей, в ходе которого получены новые данные об особенностях лучевого патоморфоза опухолей и окружающих тканей.

Специалисты отделения внесли весомый вклад в создание в НИИ онкологии методологии интраоперационной лучевой терапии. Сотрудниками разрабатывались пути повышения эффективности морфологических методов диагностики злокачественных новообразований, проводился поиск критериев ранней диагностики и дифференцирования дисплазий и опухолей. Установлены количественные критерии оценки степеней анаплазии хондросарком, которые объективизируют существующие качественные параметры морфологического анализа (к.м.н. Н.В. Васильев).

В последние годы в практику работы отделения общей и молекулярной патологии внедрены иммуногистохимические и молекулярно-генетические (гибридизация *in situ*) методы, что существенно

повысило диагностические возможности в плане определения гистологического варианта опухоли. Определение маркеров пролиферации опухолевых клеток, полноценности факторов, ответственных за апоптоз, а также молекул, обеспечивающих адгезию и инвазивную способность опухолевых элементов, позволяет уточнить прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения. С появлением иммунотаргетных препаратов в отделении внедрены методики, позволяющие оценить в опухоли мишени для терапевтического воздействия. Совместно с отделением гинекологии и общей онкологии внедрены методики исследования сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы и раке женской половой сферы.

С целью обеспечения реализации плана мероприятий федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в ноябре 2020 г. создан Референс-центр патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований. В рамках деятельности центра в отделении общей и молекулярной патологии проводится консультативный пересмотр результатов гистологических и иммуногистохимических исследований из различных регионов Сибири и Дальнего Востока.

Фундаментальные исследования научного коллектива под руководством профессора В.М. Перельмутера связаны с изучением роли различных вариантов паренхиматозно-стромальных отношений и местных проявлений иммунных реакций при лимфо- и гематогенном метастазировании злокачественных новообразований. Установлено, что внутриопухолевая гетерогенность имеет морфофункциональные проявления. К ним относятся различия стромальной иммуновоспалительной реакции вблизи разных морфологических структур, связь отдельных из них с лимфогенным и гематогенным метастазированием, а также их различия в чувствительности к химиотерапии. Обнаружены патогенетические различия рака молочной железы, связанные с состоянием менструальной функции. М.В. Завьяловой показано, что у больных старше 35 лет морфолого-клинические проявления инфильтрирующего протокового РМЖ определяются состоянием менструальной функции, в частности, наличие и выраженность лимфогенного метастазирования связаны с характеристиками первичной опухоли только у больных в менопаузе. Впервые изучены клинко-морфологические особенности мультицентрического РМЖ, проявляющегося только формированием опухолевых фокусов, выявляемых гистологически. С.В. Вторушин обосновал необходимость выделения двух подтипов мультицентрического/мультифокусного характера роста рака молочной железы, диагностируемого при клинко-инструментальном исследовании и обнаруживаемого при гистологическом изучении операционного материала.

Профессором В.М. Перельмутером и д.б.н. О.В. Панковой обнаружены прогностические признаки необратимости дисрегенераторных процессов в респираторном эпителии. Впервые показано, что вариант сочетания гиперпластических и метапластических изменений в респираторном эпителии бронхов в отдалении от аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого сопряжен с вероятностью развития рецидивов заболевания.

Д.м.н. Е.В. Кайгородова проводит научные исследования по разработке малоинвазивных подходов прогнозирования течения опухолей женской репродуктивной системы, является руководителем клинического исследования ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04817501 Phenotypic Spectrum of CTCs in Tumors of the Female Reproductive System (CTCs). Д.м.н. Н.В. Васильевым в диссертационном исследовании изучены морфофункциональные особенности сарком с лимфогенным метастазированием в связи с другими формами опухолевой прогрессии.

Совместно с отделением опухолей головы и шеи, лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии и лабораторией биохимии опухолей изучается влияние молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей головного мозга на эффективность комбинированного лечения.

Под руководством профессора С.В. Вторушина проводятся исследования по изучению морфологических, экспрессионных особенностей тройного негативного рака молочной железы и колоректального рака в связи с прогнозом заболевания и разработке персонализированного подхода в лечении. Изучается роль комплекса регуляторных белков и экспрессионных параметров в эффективности гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных люминальным раком молочной железы (В.О. Тараканова).

Д.м.н. Л.А. Таширева изучает свойства опухолевых клеток и клеток микроокружения, связанных с прогрессированием РМЖ, получены данные о гетерогенности иммуно-воспалительных реакций в ткани карцином. Дана морфофункциональная характеристика одиночных опухолевых клеток при РМЖ и исследована их роль в гематогенном метастазировании. Под руководством В.М. Перельмутера, д.м.н. Л.А. Таширевой, к.м.н. Е.С. Григорьевой, к.м.н. В.В. Алифановым проведен крупный цикл исследований по изучению биологической природы циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), направленный на выявление маркеров ЦОК, обладающих свойствами клеток-семян или клеток, ответственных за формирование метастатических ниш. Результаты проведенных исследований опубликованы в высокорейтинговых отечественных и зарубежных журналах. Актуальность и значимость исследований коллектива подтверждена грантами Президента для молодых докторов наук и стипендиями Президента для молодых кандидатов наук, грантами Российского научного фонда, РФФИ.

Эндоскопическое отделение

Эндоскопическое отделение было сформировано в 2002 г. как самостоятельное структурное подразделение НИИ онкологии, имеющее соответствующую научную тематику, современный парк эндоскопической аппаратуры, высококвалифицированных специалистов. В период с 2002 по 2012 г. эндоскопическим отделением руководила д.м.н. В.А. Евтушенко. С 2012 г. отделение возглавляет д.м.н. О.В. Черемисина.

В отделении выполняются все виды эндоскопических диагностических исследований, лечебная и оперативная эндоскопия. Разработаны методы эндоскопической лазеротерапии с использованием оригинальных отечественных лазеров на парах меди. Разрабатываются новые методы своевременной диагностики рака нижних и верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного тракта на основе создания оптимального диагностического алгоритма для формирования групп повышенного онкологического риска и выявления раннего рака. Изучается роль морфофункциональных нарушений факторов защитного барьера желудка при раке, предопухолевых и хронических заболеваниях. Проводится разработка методов вторичной профилактики рака легкого путем своевременной диагностики и коррекции предопухолевых (диспластических) изменений слизистой оболочки бронхиального дерева у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

На протяжении многих лет сотрудниками отделения – д.м.н. В.А. Евтушенко, д.м.н. М.В. Вусик и д.м.н. О.В. Черемисиной – ведется поиск новых методических подходов к существующим способам ведения послеоперационного периода для улучшения результатов лечения больных, радикально оперированных по поводу рака легкого и желудка. Разработаны и внедрены в клиническую практику методы эндоскопической лазеротерапии с использованием оригинальных лазеров на парах меди для коррекции предраковых изменений желудочного и бронхиального эпителия, профилактики и лечения послеоперационных осложнений и нарушений у больных раком легкого и желудка, молочной железы, опорно-двигательного аппарата и мочеполовой системы. Методики лечения внедрены в онкологические диспансерах Сибири и Дальнего Востока.

Под руководством д.м.н. О.В. Черемисиной ведется разработка комплекса современных высокотехнологичных эндоскопических методик диагностики и лечения предопухолевых заболеваний, ранних форм рака и первично-множественных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы; осуществляется выявление патогномичных эндоскопических признаков эффективности предоперационной лучевой терапии и химиотерапии, стратификация данных признаков для определения тактики ведения пациента на этапах комбинированного лечения.



За работой к.м.н. Т.В. Авдеенко

В отделении разрабатываются и внедряются в клиническую практику методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей различных локализаций. Проведена оценка эффективности и рекомендован для практического применения комплекс современных высокотехнологичных эндоскопических методик, направленных на своевременную диагностику предопухолевых изменений и скрытых форм злокачественных новообразований респираторной и пищеварительной систем.

Разработаны методы комплексного эндоскопического лечения предопухолевых изменений и преинвазивных стадий рака желудочно-кишечного тракта и органов дыхательной системы у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Проводится клиническая апробация гибридных технологий с включением высокотехнологичных эндоскопических и хирургических методов при комбинированном лечении полинеоплазий пищеварительной системы и респираторного тракта. Разработаны и внедрены в клиническую практику методы профилактики и лечения послеоперационных осложнений у больных на этапах комбинированного лечения с помощью различных физических факторов.

Отделение радионуклидной терапии и диагностики

Отделение радионуклидной диагностики было создано в 2006 г. Заведует отделением д.м.н., профессор В.И. Чернов (с 2022 г. член-корреспондент РАН). В 2023 г. переименовано в отделение радионуклидной терапии и диагностики.

Научные исследования сотрудников отделения связаны с разработкой методологии радионуклидных исследований в онкологии. Результатом этого явилось создание и внедрение в практическое здравоохранение ряда новых радиофармпрепаратов (РФП), среди которых уникальный для мировой ядерной медицины 199-галлия хлорид для диагностики и стадирования злокачественных новообразований. Сотрудники отделения выполняли медицинские исследования в процессе разработки нового поколения генераторов технеция,

в результате которых получено регистрационное удостоверение и организовано их безотходное производство. Проведены исследования по созданию оригинального РФП на основе гамма-оксида алюминия для детекции сторожевых лимфатических узлов. Опыт применения этого РФП включен в докторскую диссертацию А.А. Медведевой. Впервые в истории ядерной медицины разработан РФП « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза», который позволяет оценивать метаболизм опухоли и визуализировать злокачественные новообразования на обычных гамма-камерах. Диагностическая информативность метода сравнима с ПЭТ со значимо меньшей себестоимостью. Результаты исследований применения ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы для визуализации новообразований головного мозга явились основой докторской диссертации Р.В. Зельчан. Перспективными являются разработки, направленные на создание РФП на основе нового класса нацеливающих молекул неиммуноглобулиновой природы. Клинические исследования скаффолдов доказали их высокую диагностическую эффективность при раке молочной железы, полученные результаты обобщены в докторской диссертации О.Д. Брагиной. Ею показана потенциальная возможность создания РФП для радиолигандной терапии на основе скаффолдов.



Приготовление радиофармацевтического препарата.
Медицинская сестра Е.А. Горбунова

Высоким научным и практическим потенциалом обладают исследования по разработке таргетных РФП на основе пептидов. До стадии клинических исследований доведены ^{99m}Tc -октреотид для радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей, ^{99m}Tc -ПСМА, ^{99m}Tc -RM26, ^{99m}Tc -DB8 и ^{99m}Tc -BQ0413 – для визуализации рака предстательной железы. Четыре разработанных в отделении РФП (^{99m}Tc - Al_2O_3 , ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза, ^{99m}Tc -октреотид и ^{99m}Tc -ПСМА) получили реги-

страционное удостоверение (РЗН 2022/18648) и доступны для клинического применения в РФ. Большим практическим значением обладают исследования последних лет, посвященные созданию оборудования и методик неинвазивной диагностики онкологической патологии на основе анализа выдыхаемого воздуха.

В отделении проводится радионуклидная терапия костных метастазов с использованием остеотропных радиофармацевтических лекарственных препаратов «Стронция хлорид, ^{89}Sr », «Радия хлорид, ^{223}Ra », «Самарий оксабифор, ^{153}Sm », а также радионуклидная терапия метастатического рака предстательной железы с использованием РФП «Лютеций ПСМА, ^{177}Lu ».

Лаборатория молекулярной терапии рака

Лаборатория молекулярной терапии рака создана в конце 2022 г. по нацпроекту «Наука и университеты» и возглавила ее молодой д.м.н. Л.А. Таширева. В лаборатории трудятся 8 сотрудников, из них 1 доктор наук и 3 кандидата наук. За это время коллективом созданы 3 базы данных, опубликовано 10 статей в зарубежных журналах (первого квартиля). Объединив компетенции исследователей из разных областей молекулярной онкологии, коллектив лаборатории успешно проводит доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* векторов доставки, специфичных к различным белкам, ассоциированным с опухолью. Основными научными направлениями являются разработка, валидация и оптимизация подходов к терапии злокачественных новообразований, основанных на использовании нацеливающих молекул, связывающихся с различными молекулярными мишенями. Важным разделом деятельности лаборатории является создание различных модельных систем для разработки, валидации и оптимизации подходов к иммунотерапии злокачественных опухолей. В лаборатории успешно реализуются многоцентровые исследования по поиску маркеров эффективности иммунотерапии опухолей различных локализаций. Совершенно новым направлением является изучение посттрансляционных изменений белков опухоли, являющихся мишенями для таргетной терапии и иммунотерапии. Успешно создаются фундаментальные научные платформы по поиску перспективных молекулярных мишеней опухолевых клеток первичной опухоли и ЦОК для разработки новых противоопухолевых соединений.

Одним из залогов успеха деятельности лаборатории является устойчивое сотрудничество с Томским политехническим университетом (доктор фармацевтических наук М.С. Ларькина), Институтом биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (академик С.М. Деев) и Упсальским университетом (Швеция) (профессор В.М. Толмачев).

Научная библиотека

Научная библиотека НИИ онкологии функционирует с 1979 г. Фонд библиотеки формировался в соответствии с профилем института и в настоящее время насчитывает свыше 47 000 печатных единиц. В состав фонда входят монографии, сборники, методические пособия, диссертации, авторефераты, книги на иностранных языках, отечественные и зарубежные журналы. Ежегодно библиотека подписывалась на более чем 50 наименований медицинских журналов. С 1999 г. в библиотеке ведется электронный каталог, который насчитывает 80 850 записей.

Читателями библиотеки являются сотрудники института. В читальном зале обслуживаются также преподаватели, студенты вузов и средних специальных учебных заведений города, сотрудники других НИИ. Библиотека компьютеризирована и подключена к сети Интернет, созданы сайт «НИИ онкологии», базы данных по трудам ученых и истории института. В 2003 г. подразделение реорганизовано в отдел научно-медицинской информации (заведующая отделом – Н.Г. Шкурихина), основной задачей которого является организация и осуществление библиотечно-библиографической, информационной, рекламной и редакционно-издательской деятельности института.

Отдел интеллектуальной собственности

Патентно-лицензионная деятельность в НИИ онкологии осуществляется с момента его организации. Отдел интеллектуальной собственности как самостоятельное структурное подразделение НИИ онкологии создан в 2017 г. Заведует отделом патентовед Н.Г. Зубарева. Задачи отдела – содействие реализации политики Томского НИМЦ в области интеллектуальной собственности для практического осуществления его миссии. Всего сотрудниками НИИ онкологии получено 366 авторских свидетельств и патентов на изобретения и полезные модели, патент Евразии и 182 свидетельства о государственной регистрации баз данных и программ для ЭВМ. Разработка ученых института по патенту РФ № 2512595 отмечена в номинации «100 лучших изобретений России», кроме того, на новые технологические разработки получены дипломы победителей регионального и финального Всероссийского конкурса ВОИР. Заключено 7 лицензионных соглашений о предоставлении права использования патентов на изобретения, товарные знаки и программу для ЭВМ промышленным партнерам в РФ.

Отдел научно-образовательной деятельности

Отдел научно-образовательной деятельности как самостоятельное структурное подразделение НИИ онкологии создан в 2015 г., руководителем

назначена Т.А. Котова. Специалистами по учебно-методической работе осуществляется координация образовательной деятельности по программам высшего образования (подготовка научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, ординатуре, дополнительное профессиональное образование), а также ведется работа с лицами, прикрепленными для подготовки диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и лицами, прикрепленными для сдачи кандидатских экзаменов без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

* * *

За 45 лет существования НИИ онкологии в его стенах подготовлено 88 докторов и 317 кандидатов наук. Сотрудниками института опубликовано 156 монографий по актуальным проблемам экспериментальной и клинической онкологии, получено 366 авторских свидетельств и патентов на изобретения, издано 65 методических документов (методические рекомендации с грифом МЗ СССР и РФ, пособия и письма для врачей).

На протяжении всего периода существования НИИ онкологии проводятся научно-практические конференции федерального и регионального уровней. Выпущено 69 сборников материалов конференций, а также сборников трудов «Актуальные проблемы современной онкологии» со статьями ученых института и профильных учреждений Сибири и Дальнего Востока.

С 2002 г. издается научно-практический «Сибирский онкологический журнал», в редакционный совет и редакционную коллегию которого входят ведущие специалисты-онкологи нашей страны и зарубежья. НИИ онкологии Томского НИМЦ является ведущим онкологическим учреждением на территории Сибири и Дальнего Востока, осуществляющим координацию исследований в области онкологии и внедрение научных достижений в практику здравоохранения.

Особую актуальность приобрели сегодня слова академика Н.В. Васильева, сказанные на заре становления института: «Создание в 1979 г. Сибирского филиала ОНЦ АМН СССР сориентировало дальнейшее развитие онкологии восточных регионов страны на различное сочетание глобальных задач, стоящих перед онкологией в целом, с задачами локального, специфически регионального плана, вытекающими из социального заказа, предъявляемого медицинской науке интенсивно развивающейся экономикой Сибири и Дальнего Востока. Это относится в полной мере и к фундаментальным, и к прикладным разработкам, грань между которыми условна и не соответствует ни в малейшей мере демаркации между клинической и экспериментальной медициной».

Для цитирования: Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Морозова А.В., Калинин И.В. Сравнение эффективности интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 36–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44
For citation: Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Morozova A.V., Kalinin I.V. Comparison of the effectiveness of intraoperative radiotherapy with external beam radiotherapy in patients with early breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 36–44. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Манихас^{1,2}, Л.А. Гор², Э.Э. Топузов^{1,3}, А.В. Морозова², И.В. Калинин⁴

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний
СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения. Комплексное лечение РМЖ включает в себя хирургическое вмешательство, лекарственное лечение и лучевую терапию. Роль лучевой терапии в лечении злокачественных опухолей молочной железы продолжает изучаться. В настоящее время происходит деэскалация лучевой терапии с учетом использования интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и адъювантной эндокринной терапии.

Цель исследования – сравнить эффективность интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии при лечении раннего рака молочной железы. **Материал и методы.** В условиях 1-го онкологического (онкомаммологического) отделения СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проведено ретроспективное исследование пациенток с ранним РМЖ. В исследование включено 559 пациенток. Основную группу составили 273 больных, которым выполнена органосохраняющая операция (ОСО) с интраоперационной лучевой терапией и биопсией сигнального лимфоузла (БСЛУ). В группу контроля вошло 286 пациенток, которым выполнена ОСО с биопсией сигнального лимфоузла и последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). **Результаты.** Для 559 пациенток медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильный размах – от 43,7 до 80,7), минимальный срок наблюдения – 0,6 мес, максимальный срок – 110,4 мес. За этот период в основной группе возникло 18 (6,6 %), в группе контроля – 8 (2,8 %) рецидивов заболевания. При этом выявлено значимое влияние ИГХ-подтипа на исход заболевания ($p=0,02$). Отношение рисков для люминального В – 1,88 (95 % ДИ 1,02, 3,46) соответствует 65 % более раннего наступления негативного исхода. Отношение рисков для трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) – 3,01 (95 % ДИ 1,53, 5,95) соответствует 75 % более раннего наступления негативного исхода. При оценке прогрессирования заболевания выявлено, что в основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 11 (4 %) пациенток, две из которых умерли от полиорганной недостаточности, в группе контроля частота прогрессирования была выше, оно наблюдалось у 18 (6,3 %) больных, 6 из которых впоследствии умерли. Однако при статистическом анализе общей выживаемости с помощью кривой Каплана–Майера лог-ранговое p -value (0,73) указывает на статистически незначимый результат. При анализе общей выживаемости,

установлено, что показатели 3- и 5-летней выживаемости в основной группе лечения составили 100 % (100 – 100) и 99,3 % (97,9 – 100) соответственно, в контрольной группе – 98,2 % (96,7 – 99,8) и 97,8 % (96,2 – 99,6) (95 % ДИ), что показывает преимущество ИОЛТ по сравнению с дистанционной лучевой терапией. **Заключение.** Применение интраоперационной лучевой терапии по сравнению с дистанционной лучевой терапией при раннем раке молочной железы является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, рецидив рака молочной железы, косметические результаты, отдаленная выживаемость.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY WITH EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

A.G. Manikhas^{1,2}, L.A. Gor², E.E. Topuzov^{1,3}, A.V. Morozova², I.V. Kalinin⁴

¹City Clinical Oncology Center

3/5, 2nd Berezovaya Alley, Saint Petersburg, 197022, Russia

²A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology

and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia

70, Leningradskaya St., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

⁴City Center of Treatment of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital № 31 3, Dynamo Ave., Saint Petersburg, 197110, Russia

Abstract

Background. Breast cancer is the most common cancer in women. The main treatment for breast cancer includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormone therapy. The role of radiation therapy in the management of breast cancer continues to evolve. Radiation therapy is currently being de-escalated to include the use of intraoperative radiotherapy (IORT) and adjuvant endocrine therapy. **Purpose of the study:** to compare the efficacy of IORT with that of external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of early breast cancer. **Material and Methods.** A retrospective study of 559 patients with early breast cancer was conducted in Clinical Oncology Center of Saint Petersburg. The main treatment group included 273 patients who underwent breast-conserving surgery with IORT and sentinel lymph node biopsy. The control group included 286 patients who underwent breast-conserving surgery with sentinel lymph node biopsy and EBRT. **Results.** For all patients, the median follow-up time was 59.1 months (interquartile range: 43.7 to 80.7), the minimum follow-up period was 0.6 months, and the maximum follow-up period was 110.4 months. Recurrence occurred in 18 (6.6 %) patients of the main group and in 8 (2.8 %) patients of the control group. A statistically significant association of biological subtype with survival outcomes was found ($p=0.02$). The hazard ratio for Luminal B of 1.88 (95 % CI 1.02, 3.46) corresponded to a 65 % chance of an earlier onset of a negative outcome. The hazard ratio for triple-negative breast cancer of 3.01 (95 % CI 1.53, 5.95) corresponded to a 75 % chance of an earlier negative outcome. In the main treatment group, 11 (4 %) patients developed disease progression, and 2 of them died of multiple organ failure. In the control group, disease progression was observed in 18 (6.3 %) patients, 6 of whom died. However, the analysis of overall survival using the Kaplan–Meier curve showed a statistically non-significant log-rank p -value (0.73). The 3-year survival rates were 100 % (100 – 100) in the treatment group and 98.2 % (96.7 – 99.8) in the control group. The 5-year survival rates were 99.3 % (97.9 – 100) in the treatment group and 97.8 % (96.2 – 99.6) in the control group. These results showed advantage of IORT over EBRT. **Conclusions.** Intraoperative radiotherapy is a safe and effective alternative to external beam radiotherapy for early breast cancer.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy, external beam radiation therapy, recurrence of breast cancer, cosmetic results, long-term survival.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая онкологическая патология у женского населения. За 2021 г. абсолютное число впервые в жизни установленных РМЖ в России достигало 69 714 и занимало лидирующую позицию среди всех впервые выявленных злокачественных новооб-

разований [1]. При комплексном лечении раннего рака молочной железы, которое включает в себя хирургическое вмешательство, лекарственное лечение и лучевую терапию, общая выживаемость достигает 92 % [2]. Роль лучевой терапии в лечении РМЖ продолжает изучаться. В настоящее

время при РМЖ ранних стадий гипофракционированное облучение всей молочной железы после органосохраняющей операции (ОСО) является стандартом лечения, основанным на данных рандомизированных исследований, показывающих длительную безрецидивную выживаемость и минимальную общую токсичность [3]. Достижения в этой области биологии, генетики опухолей и их чувствительности к лучевой терапии могут помочь выявить пациенток, в отношении которых возможно уменьшение дозировки лучевой терапии или безопасное ее исключение. С внедрением в практику интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и адъювантной эндокринной терапии появилась возможность безопасной деэскалации лучевого лечения раннего РМЖ [4, 5].

Эффективность интраоперационной лучевой терапии доказана в ряде крупных рандомизированных исследований [6–10]. Одно из них – TARGIT-A, которое подтвердило, что при четких критериях отбора пациенток для ИОЛТ не было обнаружено статистически значимых различий для безрецидивной и общей выживаемости, при медиане 8,6 года [6, 7].

Согласно рекомендациям Российского общества онкоммаммологов от 2023 г. и рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), версия 1.2022, у больных РМЖ с низким риском локального рецидива возможно рассмотреть проведение ускоренного частичного облучения молочной железы (АРВИ) при соблюдении определенных критериев, но не рекомендуется АРВИ с использованием интраоперационной ЛТ электронами или низкоэнергетическими фотонами в рутинной практике [11].

На наш взгляд, методика интраоперационной лучевой терапии недооценена в рутинной практике и требует дальнейших исследований с четкими критериями отбора и сравнения данной методики для отдельных биологических подтипов рака молочной железы.

Цель исследования – сравнить эффективность интраоперационной лучевой терапии и дистанционной лучевой терапии при лечении раннего рака молочной железы.

Материал и методы

На базе ГБУЗ ГКОД г. Санкт-Петербурга проведено ретроспективное исследование (2012–2019 гг.). Дизайн исследования представлен на рис. 1. Подробные критерии включения и предоперационные обследования были описаны ранее [10].

Первым этапом у всех пациенток выполнялась секторальная резекция с определением сторожевых лимфатических узлов. Биопсия сигнального лимфоузла проводилась с использованием радиоизотопного метода, с применением гамма-датчика – Gamma Finder. В Российской Федерации для биопсии сиг-

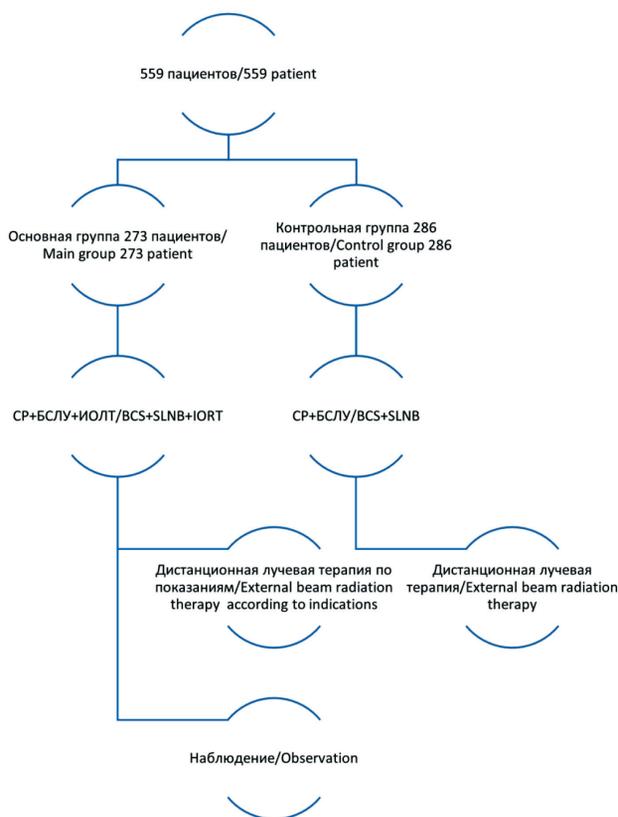


Рис. 1. Дизайн исследования.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Note: created by the authors

нальных лимфатических узлов зарегистрирована методика с применением радиоактивных коллоидных частиц [12]. За 2 ч до оперативного вмешательства в 4 точки перитуморозно вводился препарат Технефит ^{99m}Tc для радионавигации. Далее с помощью портативного гамма-детектора Gamma Finder II выявлялась проекция сигнальных лимфатических узлов. Под контролем гамма-детектора острым и тупым путем выделялись последовательно от 1 до 4 сигнальных лимфатических узлов, которые отправлялись на срочное гистологическое исследование. После удаления опухоли и сигнальных лимфоузлов выполнялся сеанс интраоперационной лучевой терапии. Интраоперационное облучение молочной железы осуществлялось с использованием мобильного линейного ускорителя INTRABEAM. Для облучения ложа опухоли применялись сферические аппликаторы размерами от 1,5 до 5,0 см в зависимости от объема удаляемых тканей (рис. 2). Для предотвращения лучевых повреждений неизмененных тканей края раны отводились лигатурами (рис. 3). Итоговый вид операционного поля после удаления основного препарата и установки аппарата INTRABEAM представлен на рис. 4. Время облучения составляло от 19 до 40 мин и зависело от размера аппликатора. Дальнейшее лечение назначалось согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.



Рис. 2. Подбор сферического аппликатора.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Selection of spherical applicator.
Note: created by the authors



Рис. 3. Отведение краев раны лигатурами.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Retraction of wound edges with ligatures.
Note: created by the authors



Рис. 4. Итоговый вид операционного поля.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Final view of the surgical field.
Note: created by the authors

Статистический анализ производился с использованием языка программирования R (версия 4.2.2). Оценка нормальности распределения данных выполнялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. С учетом характера распределения для количественных данных рассчитывались медиана и интерквартильный размах. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана–Майера, определение статистически значимых различий между кривыми выполнялось при помощи лог-рангового критерия; 3- и 5-летняя выживаемость представлена в процентах с указанием 95 % доверительного интервала. Для оценки отношения рисков была построена модель пропорциональных рисков Кокса. Для всех произведенных тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В основной группе средний возраст пациенток составил 62 года, (интерквартильный размах – от 54 до 69 лет), в группе контроля – 59 лет (интерквартильный размах – от 50 до 66 лет). Минимальный возраст – 30 лет, максимальный возраст – 88 лет, при сравнении двух групп исследования была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,001$). Средняя длительность госпитализации

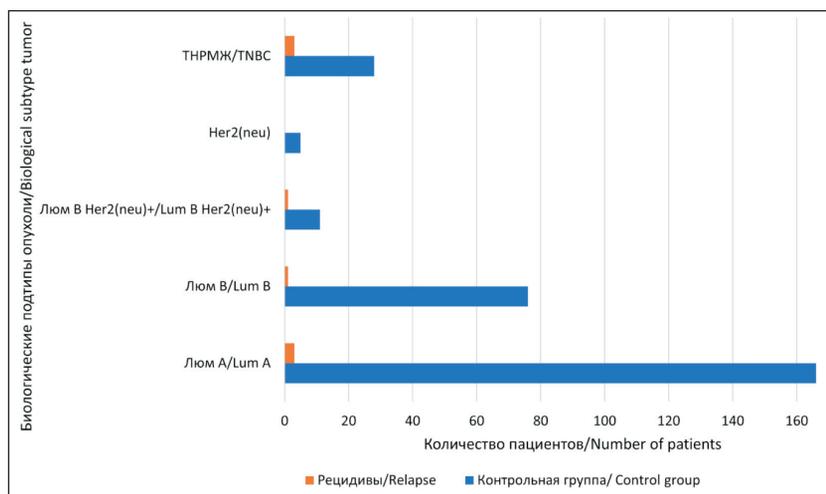


Рис. 5. Распределение пациенток по биологическим подтипам опухоли в группе контроля. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Distribution of patients by biological subtypes of tumor in the control group. Note: created by the authors

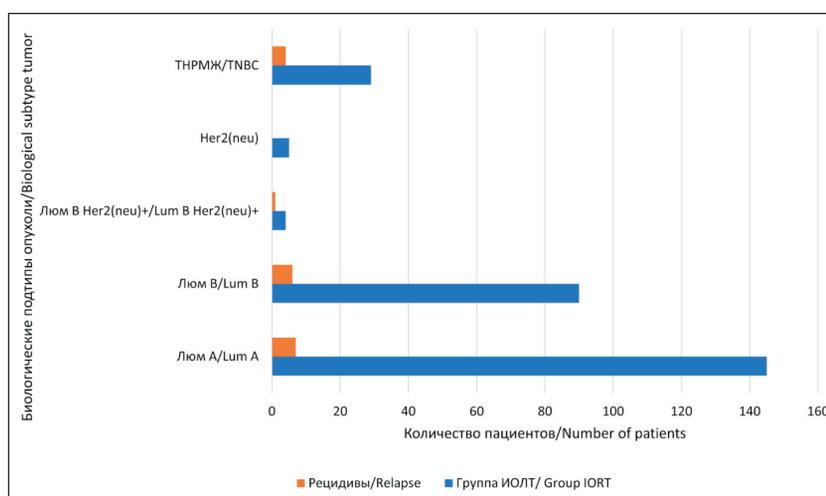


Рис. 6. Распределение пациенток по биологическим подтипам опухоли в основной группе. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Distribution of patients by biological subtypes of tumor in the main group. Note: created by the authors

в основной группе составила – 3 дня, в группе контроля – 4 дня (p-value 0,03).

Для всех пациенток, включенных в исследование, медиана наблюдения составила 59,1 мес (интерквартильный размах – от 43,7 до 80,7), минимальный срок наблюдения – 0,6 мес, максимальный срок – 110,4 мес. За период наблюдения в основной группе выявлено 18 (6,6 %), в группе контроля – 8 (2,8 %) пациенток с рецидивом заболевания. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ и частоте рецидивов в сравниваемых группах представлено на рис. 5 и 6.

Для анализа рисков рецидива, прогрессирования или смерти от заболевания в разных по иммуногистохимическому типу опухоли группах мы использовали модель пропорциональных рисков Кокса (любой негативный исход). Выявлено значимое влияние ИГХ-подтипа на исход (p=0,02). Отношение рисков для люминального В подтипа 1,88 (95 % ДИ 1,02, 3,46) соответствует 65 % вероятности более раннего наступления негативного исхода. Отношение рисков для трижды негативного рака молочной железы 3,01 (95 % ДИ 1,53, 5,95) соответствует 75 % вероятности более раннего наступления негативного исхода

(рис. 7). Другие переменные (Grade, получение гормональной, лучевой, химиотерапии, таргетной терапии, длительность госпитализации) не оказали значимого влияния на исход. При оценке степени дифференцировки опухоли установлено, что высокая степень дифференцировки (G1) выявлена у 115 (20 %) пациенток, умеренная степень дифференцировки (G2) – у 367 (66 %), низкая степень дифференцировки (G3) – у 77 (14 %) больных.

Прогрессирование заболевания в основной группе отмечено у 11 (4 %) пациенток, две из которых умерли от полиорганной недостаточности, в группе контроля – у 18 (6,3 %) пациенток, шесть из которых впоследствии умерли. Прогрессирование заболевания чаще наблюдалось у больных РМЖ в группе контроля, однако при статистическом анализе общей выживаемости с помощью кривой Каплана–Майера лог-ранговое p-value (0,73) указывает на статистически незначимый результат (рис. 8). Также отмечены летальные исходы, не связанные с основным заболеванием, в основной группе они наблюдались в 2 (0,7 %) случаях, в группа контроля – в 1 (0,3 %) случае. При оценке всех рецидивов заболевания с использованием кривой Каплана–Майера лог-ранговое p-value (0,33) ука-

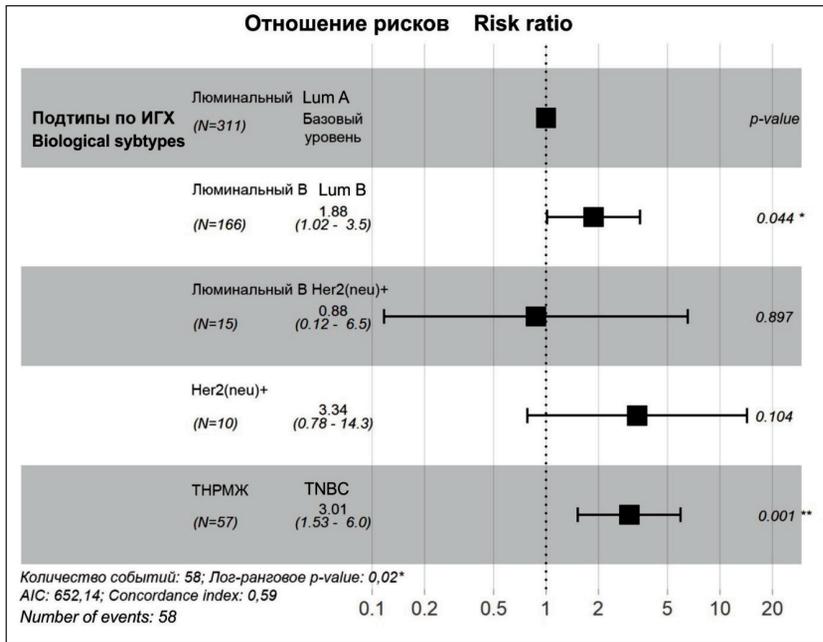


Рис. 7. Отношение рисков более раннего наступления негативного исхода.
Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 7. Risk ratio of an earlier onset of negative outcome.

Note: created by the authors

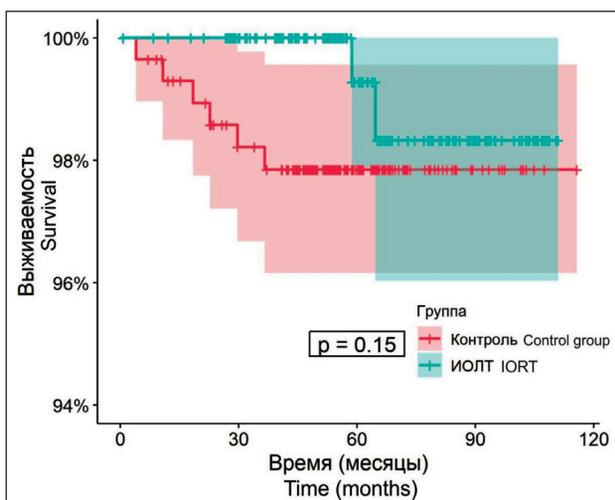


Рис. 8. Оценка прогрессирования заболевания с использованием кривой Каплана–Майера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Assessment of disease progression using the Kaplan–Meier curve. Note: created by the authors

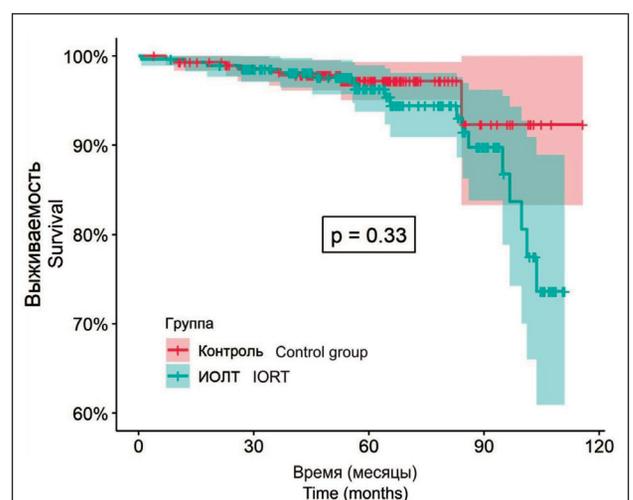


Рис. 9. Оценка рецидивов заболевания с использованием кривой Каплана–Майера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 9. Assessment of disease relapse using the Kaplan–Meier curve. Note: created by the authors

зывает на статистически незначимый результат при оценке безрецидивной выживаемости (рис. 9).

При оценке послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах отмечалось формирование сером, требующих эвакуации, частота которых не была значимой и не влияла на длительность послеоперационного периода. В среднем длительность послеоперационного наблюдения в основной группе составила 15 дней, в группе контроля – 14 дней (p-value 0,14). Косметические результаты оценивались с помощью самооценки по 4-балльной Гарвардской косметической шкале [13]. В основной группе превосходные косметические результаты отмечены у 142 (52 %), хоро-

шие – у 115 (42 %), удовлетворительные – у 14 (5,3 %), плохие – у 2 (0,7 %) пациенток. В группе контроля превосходные косметические результаты отмечены у 123 (43 %), хорошие – у 109 (38 %), удовлетворительные – у 29 (10 %), плохие – у 25 (9 %) пациенток.

В послеоперационном периоде все пациентки получали адъювантное лечение: антиэстрогенную терапию (АЭТ) в основной группе – 229, в группе контроля – 259 больных; химиотерапию в основной группе – 54, в группе контроля – 47; дистанционную лучевую терапию в основной группе – 55, в группе контроля – 275 пациенток.

Обсуждение

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание значимые различия в возрасте пациенток, включенных в исследование. В основной группе возраст пациенток был больше, чем в группе контроля. Возможно, при включении пациенток в основную группу мы учитывали сопутствующую сердечно-сосудистую и дыхательную патологию, которая чаще встречается в более старшей группе пациенток с учетом низкой перспективы дальнейшего выполнения дистанционной лучевой терапии. Также стоит отметить, что не было значимой разницы в длительности госпитализации и послеоперационного наблюдения, что свидетельствует о схожем течении послеоперационного периода в сравниваемых группах. При оценке косметических результатов была значительная разница по удовлетворенности внешним видом у пациенток в основной и контрольной группе. Это можно объяснить возникновением лучевых дерматитов, постлучевым отеком молочной железы и верхней конечности, гиперпигментацией кожи, часто встречающихся при дистанционной лучевой терапии [14] в отличие от ИОЛТ [6]. Безусловно, важным результатом исследования является значимое влияние ИГХ-подтипа на исход заболевания ($p=0,02$). Люминальный В и трижды негативный подтипы РМЖ значимо чаще приводили к негативному исходу, такому как рецидив, прогрессирование или смерть, что сопоставимо с результатами крупных исследований [15–19]. В дальнейшем при использовании данной методики стоит тщательнее отбирать пациентов, в том числе учитывая ИГХ-подтип опухоли. При анализе общей выживаемости установлено, что показатели 3- и 5-летней выживаемости в основной группе лечения составили 100 % (100 – 100) и 99,3 % (97,9 – 100) соответственно, в контрольной группе – 98,2 % (96,7 – 99,8) и 97,8 % (96,2 – 99,6) (95 % ДИ), что показывает преимущество ИОЛТ по сравнению с дистанционной лучевой терапией.

Также отсутствовали значимые различия в частоте рецидивов заболевания. Учитывая этот факт, следует рассмотреть возможность деэскалации лучевой терапии у определенной группы пациенток и заменить ее на ИОЛТ. В опубликованных долгосрочных результатах исследования TARGIT-A также не выявлено значимых различий в безрецидивной выживаемости, но отмечено, что рецидивы в группе дистанционной лучевой терапии чаще приводили к прогрессированию заболевания или смерти [20]. Риск прогрессирования или смерти составлял 43 % для пациентов с рецидивом в группе ДЛТ, что значительно выше, чем 9 % риск после местного рецидива в группе TARGIT-IORT. Авторы объяснили это тем, что местные рецидивы, возникающие после ДЛТ, наблюдались при более агрессивных подтипах РМЖ, которые имеют неблагоприятный прогноз. Помимо этого, авторы указывали на возможность абскопального эффекта при применении однократной высокой дозы облучения, что могло как влиять на микроокружение опухоли, так и проявлять отдаленные иммунологические механизмы [8, 20]. Еще один важный результат исследования TARGIT-A: смертность от рака молочной железы в обеих группах была одинаковой, что подтверждается и в нашем исследовании, однако в группе TARGIT-IORT сообщалось о гораздо меньшем количестве смертей от сопутствующих заболеваний. Даже современная конформная лучевая терапия увеличивает смертность от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Возможно, при более длительной медиане наблюдения в нашем исследовании появятся различия в общей выживаемости.

Заключение

Сравнение результатов применения интраоперационной лучевой терапии с дистанционной лучевой терапией при раннем раке молочной железы показало, что ИОЛТ является эффективным и безопасным методом лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
2. Мерабшвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022; 68(3): 303–12. [*Merabshvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the male population. Prevalence and survival of patients (Population study at the federal district level)*]. *Problems in Oncology*. 2022; 68(3): 303–12. (in Russian)].
3. Kunkler I. The role of adjuvant radiotherapy in the management of breast cancer. *Breast Surgery*. WB Saunders. 2014; 242–57.
4. Shah C., Vicini F., Shaitelman S.F., Hepel J., Keisch M., Arthur D., Khan A.J., Kuske R., Patel R., Wazer D.E. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2018; 17(1): 154–70. doi: 10.1016/j.brachy.2017.09.004.
5. 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.

6. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H.L., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Le Blanc-Onfroy M., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McCready D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D.J., Tobias J.S. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020. *BMJ*. 2020 Aug 19; 370: m2836. doi: 10.1136/bmj.m2836.

7. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., Tobias J.S., Joseph D.J., Keshgaur M., Flyger H.L., Massarut S., Alvarado M., Saunders C., Eiermann W., Metaxas M., Sperk E., Sütterlin 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.

8. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян 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.
9. Алайчиев Н.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Серeda Е.Е., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Старцева Ж.А. Комбинированное лечение операбельного рака молочной железы с использованием интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 119–27. [Alaichiev N.A., Usynin E.A., Kondakova I.V., Sereda E.E., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Startseva Zh.A. Combined modality treatment of operable breast cancer using intraoperative radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 119–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-119-127.
10. Манихас А.Г., Гор Л.А., Топузов Э.Э., Оганесян А.С., Федорова О.И., Калинин И.В. Опыт применения интраоперационной лучевой терапии у пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(2): 14–20. [Manikhas A.G., Gor L.A., Topuzov E.E., Oganesyana A.S., Fedorova O.I., Kalinin I.V. Experience of the usage intraoperative radiation therapy in patients with early breast cancer. Tumors of Female Reproductive System. 2022; 18(2): 14–20. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-14-20.
11. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. М., 2023. [The gold standard for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. Moscow, 2023. (in Russian)].
12. Криворотко П.В., Даиян Г.А., Шинкарев С.А., Зернов К.Ю., Петровский С.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н. Рекомендации ROOM по биопсии сигнальных лимфоузлов. Клинические рекомендации ROOM 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2018. С. 227–33. [Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Shinkarev S.A., Zernov K.Yu., Petrovsky S.G., Manikhas A.G., Novikov S.N. ROOM recommendations for sentinel lymph node biopsy. Clinical recommendations of the ROOM 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow, 2018. P. 227–33. (in Russian)].
13. Harris J.R., Levene M.B., Svensson G., Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979; 5(2): 257–61. doi: 10.1016/0360-3016(79)90729-6.
14. Bazyka D.A., Litvinenko O.O., Bugaytsov S.G., Shakhrai G.F. Skin and subcutaneous adipose tissue damage after radiation therapy in breast cancer patients. Probl Radiac Med Radiobiol. 2021; 26: 18–35. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-18-35.
15. Shim H.J., Kim S.H., Kang B.J., Choi B.G., Kim H.S., Cha E.S., Song B.J. Breast cancer recurrence according to molecular subtype. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(14): 5539–44. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5539.
16. Kim R.G., Kim E.K., Kim H.A., Koh J.S., Kim M.S., Kim K.I., Lee J.I., Moon N.M., Ko E., Noh W.C. Prognostic significance of molecular subtype in T1N0M0 breast cancer: Korean experience. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(7): 629–34. doi: 10.1016/j.ejso.2011.04.014.
17. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Blanc-Onfroy M.L., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McReady D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D., Tobias J.S. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. Br J Cancer. 2021; 125(3): 380–9. doi: 10.1038/s41416-021-01440-8.
18. Манихас А.Г., Оганесян А.С., Скворцов В.А., Чикризов С.И., Ли Л.А., Бабешкин Р.Н., Гринева И.А., Федорова О.И., Манихас Г.М. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2014; 2(116): 23–8. [Manikhas A.G., Oganesyana A.S., Skvorcov V.A., Chikrizov S.I., Li L.A., Babeshkin R.N., Grineva I.A., Fedorova O.I., Manikhas G.M. Modern aspects of intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Ural Medical Journal. 2014; 2(116): 23–8. (in Russian)].
19. Манихас А.Г., Гринева И.А., Оганесян А.С., Чикризов С.И. Органосохраняющее лечение рака молочной железы с интраоперационной лучевой терапией. Врач-аспирант. 2016; 77(4): 15–22. [Manikhas A.G., Grineva I.A., Oganesyana A.S., Chikrizov S.I. Breast conserving therapy with intraoperative radiotherapy of breast cancer. Journal Postgraduate Doctor. Врач-аспирант. 2016; 77(4): 15–22. (in Russian)].
20. Vaidya J.S., Bulsara M., Wenz F., Sperk E., Massarut S., Alvarado M., Williams N.R., Brew-Graves C., Bernstein M., Holmes D., Vinante L., Pigorsch S., Lundgren S., Uhl V., Joseph D., Tobias J.S.; TARGIT-A authors. The TARGIT-A Randomized Trial: TARGIT-IORT Versus Whole Breast Radiation Therapy: Long-Term Local Control and Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023; 115(1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.029.

Поступила/Received 04.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 21.12.2023

Принята к публикации/Accepted 16.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Манихас Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»; заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1 (опухолей молочной железы), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9616-6635.

Гор Людмила Андреевна, врач-онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: oncologist.gor@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6404-4051.

Топузов Эльдар Эскендерович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опеля, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; главный врач, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1700-1128.

Морозова Анна Валерьевна, врач-онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0009-8157-0294.

Калинин Иван Владимирович, врач-невролог, Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8297-1529.

ВКЛАД АВТОРОВ

Манихас Алексей Георгиевич: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Гор Людмила Андреевна: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Топузов Эльдар Эскендерович: разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Морозова Анна Валерьевна: сбор данных.

Калинин Иван Владимирович: статистический анализ данных, написание 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

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 Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70), протокол № 14 от 28.10.2020.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Alexey G. Manikhas, MD, DSc, Head of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia; Head of Oncology Department of Surgical Treatment Methods № 1 (breast tumors), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9616-6635.

Lyudmila A. Gor, MD, Oncologist, Postgraduate, Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). E-mail: oncologist.gor@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6404-4051.

Eldar E. Topuzov, MD, DSc, Professor, Head of the V.A. Oppel Department of Hospital Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head Physician, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1700-1128.

Anna V. Morozova, MD, Oncologist, Postgraduate, Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0009-8157-0294.

Ivan V. Kalinin, MD, Neurologist, City Center of Treatment of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital № 31 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8297-1529.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey G. Manikhas: study design, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript before its submission.

Lyudmila A. Gor: data collection, interpretation, and analysis, writing of the manuscript, literature review.

Eldar E. Topuzov: study design, approval of the final version of the manuscript before its submission.

Anna V. Morozova: data collection.

Ivan V. Kalinin: data analysis, 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 A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (70, Leningradskaya St., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 14 dated October 28, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Миронова Д.Ю., Скоропад В.Ю., Колобаев И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности и воспроизводимости неoadъювантного (2 цикла химиотерапии по схеме FLOT + химиолучевая терапия) и хирургического этапов лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 45–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-45-52

For citation: Mironova D. Yu., Skoropad V. Yu., Kolobaev I. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Assessment of the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy (2 cycles of FLOT chemotherapy + chemoradiotherapy) followed by surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 45–52. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-45-52

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО (2 ЦИКЛА ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FLOT + ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ) И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Д.Ю. Миронова¹, В.Ю. Скоропад¹, И.В. Колобаев¹, С.А. Иванов^{1,2},
А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Аннотация

Цель исследования – изучение воспроизводимости и безопасности комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка, включавшего неoadъювантную терапию в составе 2 циклов полихимиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией.

Материал и методы. С 2018 по 2021 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проводило исследование II фазы, которое включало 47 пациентов с морфологически верифицированным местнораспространенным раком желудка, стадивированных по классификации cTNM как cT3/T4a–b – 26/21; cN0/N1–3 – 20/27. Верхняя треть желудка была поражена у 19 больных (у 9 с распространением на пищевод), средняя треть – у 13, нижняя треть – у 14, тотальное поражение – у 1 пациента. Аденокарцинома G3 диагностирована у 23, G2 – у 13, G1 – у 7, перстневидно клеточный рак – у 4 больных. Программа лечения заключалась в проведении 2 циклов индукционной химиотерапии по схеме FLOT (оксалиплатин 85 мг/м² + кальция фолинат 200 мг/м² + доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день + фторурацил 2600 мг/м² 24-часовая инфузия с 1-го дня; 1 раз в 2 нед). В последующем проводили курс 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (РОД 2 Гр, до СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии капецитабином и оксалиплатином. Далее выполнялось контрольное обследование пациента с целью исключения прогрессирования опухоли и планировался хирургический этап лечения. Оценка послеоперационных осложнений проводилась согласно классификации Clavien–Dindo. **Результаты.** Неoadъювантная химиолучевая терапия после индукционных циклов сопровождается удовлетворительной переносимостью. К хирургическому этапу лечения в срок приступило 45 (95,7 %) больных, радикальные операции которым были выполнены в 97,7 % случаев. Послеоперационные осложнения отмечены у 11 (23,4 %) пациентов, при этом осложнения III степени и выше – в 3 (6,4 %) случаях. Послеоперационная летальность имела низкие показатели и составила 2,2 % (n=1). **Заключение.** Предложенная методика индукционной полихимиотерапии по схеме FLOT с химиолучевым компонентом комбинированного лечения удовлетворительно переносится больными, воспроизводима в полном объеме у абсолютного большинства пациентов, не уменьшает частоты R0-резекций и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиолучевая терапия, токсичность, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

ASSESSMENT OF THE SAFETY AND FEASIBILITY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (2 CYCLES OF FLOT CHEMOTHERAPY + CHEMORADIOTHERAPY) FOLLOWED BY SURGERY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

D.Yu. Mironova¹, V.Yu. Skoropad¹, I.V. Kolobaev¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. 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

²RUDN University

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

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze of the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy (2 cycles of FLOT chemotherapy + chemoradiotherapy) followed by surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** The phase II clinical trial included 47 patients with histologically verified locally advanced gastric cancer (cT3/T4a-b: 26/21 and cN0/N1–3: 20/27) treated at the A.F. Tsyba MRRC from 2018 to 2021. Lesion location was: upper third in 19 patients (esophageal invasion in 9 patients), middle third in 13 patients, lower third in 14 patients, and entire stomach in 1 patient. The tumor grade was G3 in 23 patients, G2 in 13 patients and G1 in 7 patients. Signet ring cell carcinoma was revealed in 4 patients. The patients received 2 cycles of induction chemotherapy with FLOT regimen (85 mg/m² oxaliplatin + 200 mg/m² calcium folinate + 50 mg/m² docetaxel on day 1 + 2600 mg/m² fluorouracil as 24-hour infusion from day 1; every 2 weeks) followed by 3D-conformal external beam radiotherapy (46 Gy in daily fractions of 2 Gy) combined with chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin). The patients then underwent follow-up examination to exclude disease progression and to plan surgery. Postoperative complications were analyzed using the Clavien-Dindo classification. **Results.** Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy was well tolerated. Forty-five (95.7 %) patients underwent surgery, 97.7 % of them underwent radical surgery. Postoperative complications were observed in 11 (23.4 %) patients. Grade III and more severe complications were observed in 3 (6.4 %) patients. It should be noted that postoperative mortality rate was low, amounting to 2.2 % (1 patient). **Conclusion.** Induction FLOT polychemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy was shown to be safe, feasible, and tolerable. Moreover, this treatment regimen did not reduce the frequency of R0 surgeries and did not increase incidence and severity of postoperative complications.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy, toxicity, surgical treatment, postoperative complications.

Введение

Рак желудка является пятым по распространенности злокачественным новообразованием в мире [1]. В России в структуре онкологической смертности рак желудка занимает 2-е место; летальность в течение первого года после установления диагноза составляет около 50 % [2]. Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном РЖ составляет 45 % [3].

С 2017 г. в качестве стандартной схемы лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка рассматривается периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT 4 + 4. Данные рекомендации базируются на исследовании FLOT4-AIO, в котором показано, что схема FLOT

по сравнению со схемой ECF достоверно увеличивает число радикальных резекций – до 86 % vs 77 % (p=0,011). Также авторами отмечено, что при применении схемы FLOT частота полных патоморфологических ответов опухоли значимо выше, составляя 16 % против 6 % в группе ECF (p=0,02). Показано увеличение медианы общей выживаемости до 50 мес против 35 мес в контрольной группе (p=0,012) [4]. Следует отметить, что одним из недостатков этого исследования является плохая переносимость и низкий уровень завершенности послеоперационного компонента лечения.

Эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) при местнораспространенном операбельном раке пищевода и кардиоэзофагеальной

зоны продемонстрирована в исследовании CROSS [5], что привело к внедрению данного метода в стандарты лечения в нашей стране и за рубежом. В 2017 г. опубликованы предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования TOPGEAR, посвященного сравнению безопасности и эффективности проведения на неоадьювантном этапе химиотерапии по схеме ECF и химиотерапии с последующей ХЛТ, продемонстрированы удовлетворительная переносимость данной комбинации и достаточно низкая частота послеоперационных осложнений (22 %) при отсутствии послеоперационной летальности [6].

Ряд опубликованных в последние годы метаанализов показал большую эффективность неоадьювантной ХЛТ по сравнению с химиотерапией в плане достижения полного и выраженного ответа опухоли, частоты выполнения R0 резекций и улучшения отдаленных результатов лечения [7, 8]. С учетом того, что после окончания неоадьювантного компонента комбинированного лечения и перерыва в последующем больному выполняется радикальное хирургическое вмешательство, важнейшее значение приобретают воспроизводимость метода и его безопасность.

Целью исследования явилось изучение воспроизводимости и безопасности комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка, включавшего неоадьювантную терапию в составе 2 циклов полихимиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией.

Материал и методы

С 2018 по 2021 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведено клиническое исследование II фазы, в котором изучалась эффективность индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальной операцией у больных местнораспространенным раком желудка. Критериями включения являлись: рак желудка (сT3/T4a и/или N+, M0); отсутствие противопоказаний к запланированной терапии (тяжелая соматическая патология, ургентные осложнения первичной опухоли); адекватная функция основных органов и систем.

На первом этапе всем пациентам проводилось комплексное обследование (гастроскопия с биопсией, СКТ органов грудной и брюшной полостей, УЗИ малого таза и надключичных лимфатических узлов, диагностическая лапароскопия). При соответствии критериям включения больным проводилось 2 цикла ПХТ по схеме FLOT (оксалиплатин 85 мг/м^2 + кальция фолинат 200 мг/м^2 + доцетаксел 50 мг/м^2 в 1-й день + Фторурацил 2600 мг/м^2 24-часовая инфузия с 1-го дня; цикл 1 раз в 14 дней). Всем пациентам рекомендовалось введение г-КСФ через 48 ч после окончания внутривенной инфузии. На втором этапе проводилась химиолучевая

терапия (РОД 2 Гр 5 раз в нед – 23 сеанса; СОД 46 Гр; в течение всего курса лучевой терапии осуществлялся прием капецитабина в дозе 1850 мг/м^2 за 2 приема per os и введение оксалиплатина в дозе 85 мг/м^2 , внутривенно, в 1-й и 22-й дни). Контрольное обследование проводилось через 5–6 нед после окончания неоадьювантной терапии. При отсутствии данных о прогрессировании заболевания выполнялся хирургический этап лечения в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2. В случае прогрессирования опухоли или неприемлемой токсичности пациенту планировалось хирургического вмешательства (по решению консилиума в соответствии с принятой локальной практикой). Токсичность неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии оценивали с применением шкалы токсичности NCI CTC (версия 5.0); для оценки послеоперационных осложнений использовалась шкала Clavien–Dindo.

Результаты

Исследуемую группу составили 47 пациентов, соответствовавших критериям включения. Мужчин – 26 (55,3 %); возраст пациентов варьировал от 40 до 76 лет (медиана – 60 лет). Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (19 (34 %) пациентов) и нижней (14 (30 %) пациентов) третях желудка. Среди гистологических вариантов преобладали аденокарцинома низкой степени дифференцировки и перстневидноклеточный рак (57,4 %). По результатам клинического обследования II стадия была установлена у 18 пациентов, III – у 27 и IVA стадия – в 2 случаях.

На первом этапе 2 цикла ПХТ получили все 47 пациентов, редукция дозы на 25 % после 1-го цикла потребовалась в 2 (4,2 %) случаях в связи с гематологической токсичностью. Один (2,1 %) пациент после 2-го цикла ПХТ отказался от продолжения запланированного лечения в рамках протокола ввиду развития неприемлемой для него токсичности (гематологическая токсичность III степени и гастроинтестинальная токсичность II степени) и прооперирован в радикальном объеме (рис. 1).

К химиолучевому компоненту лечения приступило 46 (97,9 %) больных. В запланированном объеме лечение завершили 30 (65,2 %) пациентов. Из 16 больных только в 1 (2,2 %) случае лучевая терапия была завершена на СОД 28 Гр – в связи с развитием выраженных токсических реакций. В 16 случаях потребовалась отмена или редукция дозы капецитабина в заключительные 3–5 дней. В 4 (8,7 %) случаях было отменено второе введение оксалиплатина, при этом курс лучевой терапии успешно завершен. Наиболее частой причиной этого являлись гематологическая токсичность III степени и/или гастроинтестинальная токсичность II–III степени (рис. 1).

Характеристика послеоперационных осложнений
Characteristics of surgical complications

| Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo / Grade of surgical complications, Clavien–Dindo | Количество пациентов / Number of patients |
|--|---|
| I | 3 (6,7 %) |
| II | 5 (11,0 %) |
| III | 2 (4,4 %) |
| IV | – |
| V | 1 (2,2 %) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

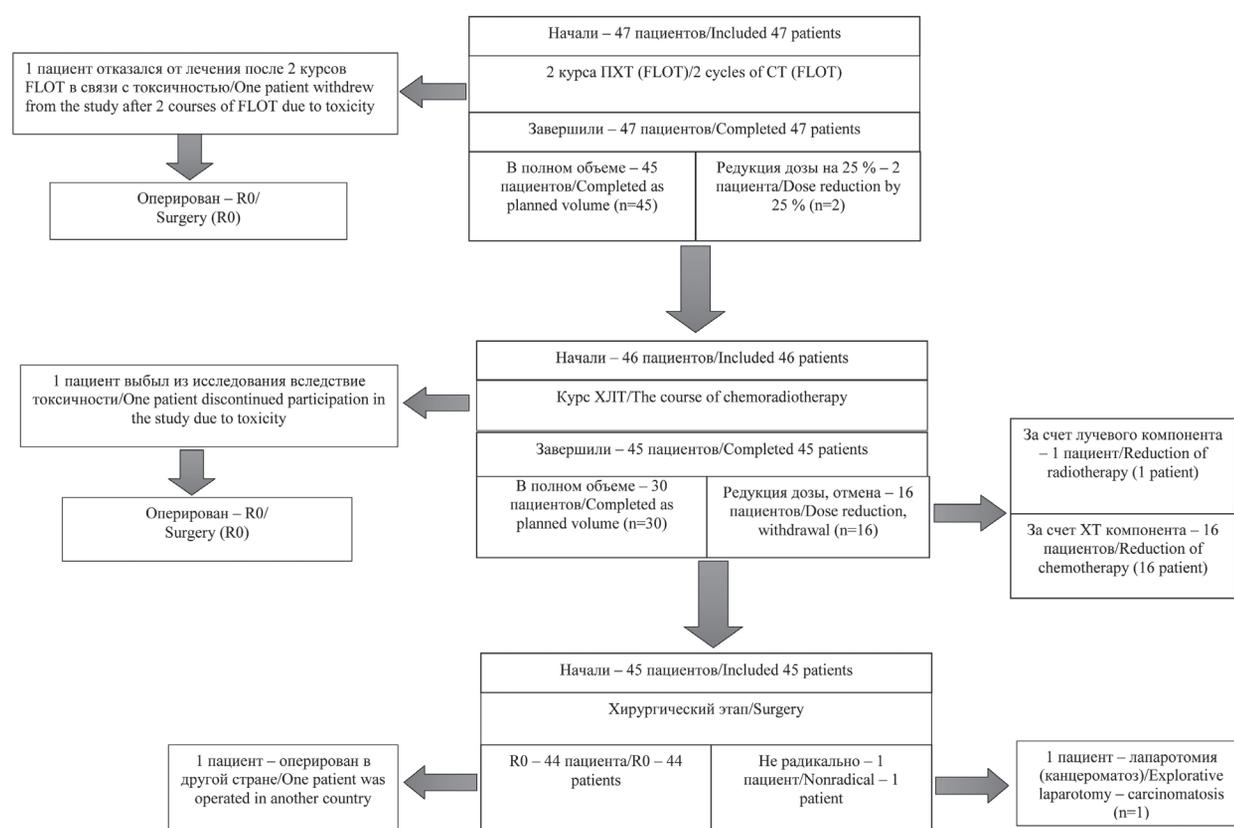


Рис. 1. Схема реализации протокола исследования «Неoadъювантная индукционная полихимиотерапия и химиолучевая терапия (2FLOT и ХЛТ) с последующей гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком желудка».

Примечания: ПХТ – полихимиотерапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Design of the study protocol “Neoadjuvant induction chemotherapy and chemoradiotherapy (2FLOT and CRT) followed by D2 gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer”.

Notes: CT – chemotherapy; CRT – chemoradiotherapy; created by the authors

Таким образом, неoadъювантный этап завершили 45 (95,7 %) пациентов. Двое пациентов выбыли из лечебной программы исследования по причине токсичности и были оперированы в радикальном объеме (R0). Один пациент отказался от дальнейшего лечения в нашей клинике, ему было выполнена радикальная операция по месту жительства (другая страна) в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Прооперировано 45 пациентов, из них 44 – в объеме R0. В 31 (68,9 %) случае выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2, у 9 больных она сопровождалась резекцией абдоминального сегмента пищевода. Субтотальная резекция желудка выполнена в 13 (28,8 %) случаях: дистальная – в 9, проксимальная – в 4 наблюдениях. У 1 (2,3 %) пациента объем операции был ограничен эксплоративной лапаротомией в связи с интраоперационной

Таблица 2/Table 2

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения текущего исследования и исследований TOPGEAR и FLOT4-AIO

Comparative analysis of the short-term results of the current study and the TOPGEAR and FLOT4-AIO studies

| Параметры/Parameteres | TOPGEAR (n=60) | FLOT4-AIO (n=356) | Наши данные (n=47)/ Our data (n=47) |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Завершили неoadъювантную ПХТ/ Completed neoadjuvant chemotherapy | 59 (98 %) | 320 (90 %) | 47 (100 %) |
| Завершили неoadъювантную ХЛТ/ Completed neoadjuvant chemoradiotherapy | 55 (92 %) | – | 45 (95,7 %) |
| Оперированы/Operated | 51 (85 %) | 345 (97 %) | 45 (95,7 %) |
| Оперированы в объеме R0/ Radical surgery (R0) | 46 (90,2 %) | 301 (87,2 %) | 44 (97 %) |
| Количество осложнений/ Number of complications | 11 (22 %)* | 175 (51 %) | 11 (24,4 %) |
| Повторные операции/Repeated surgery | Нет данных/No data | 34 (10 %) | 3 (6,6 %) |
| Количество койко-дней/Bed-day | 12 | 15 | 9 |
| Летальность/Mortality | 0 | 6 (2 %) | 1 (2,2 %) |

Примечания: * – послеоперационные осложнения III степени и выше по классификации Clavien–Dindo; таблица составлена авторами.

Notes: * – postoperative complications of grade III and higher, Clavien–Dindo; created by the authors.

диагностикой канцероматоза брюшины. Резекция окружающих органов выполнена в 7 (15,5 %) случаях: холецистэктомия – у 3 больных, резекция поджелудочной железы – у 2, спленэктомия и резекция забрюшинной клетчатки – по 1 пациенту. Медиана продолжительности операции составила 195 мин, в диапазоне 180–400 мин. Медиана интраоперационной кровопотери – 100 (50–800) мл. Медиана пребывания пациентов в отделении ОРИТ – 1 день; медиана послеоперационного койко-дня – 9 (6–21) сут.

Послеоперационные осложнения возникли у 11 (23,4 %) пациентов, в том числе осложнения, потребовавшие повторных хирургических вмешательств (степень III и выше по Clavien–Dindo), диагностированы в 3 (6,4 %) случаях. Послеоперационная летальность 2,2 %, умер 1 больной; причиной смерти стало массивное внутрибрюшное кровотечение, которое было купировано при релапаротомии, однако в последующем манифестировала несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза с развитием септического шока (табл. 1). Остальные осложнения были успешно купированы, и пациенты выписаны из стационара.

Обсуждение

Ведущей причиной смерти больных раком желудка, даже после радикальной операции, является развитие локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов. В ряде зарубежных публикаций, включая рандомизированные исследования, приводятся данные о более высоких показателях выживаемости у больных, получивших неoadъювантное химиолучевое лечение. Так, по данным X.T. Zhang et al. [9],

медиана выживаемости больных раком желудка, получивших комбинированное лечение, составила 27,5 против 22,5 мес; а в рандомизированном исследовании M. Stahl et al. – 30,8 против 21,1 мес [10]. При этом авторами не выявлено существенных различий в частоте нежелательных явлений на этапе неoadъювантного компонента лечения (по сравнению с химиотерапией), а также в частоте и степени тяжести послеоперационных осложнений. В настоящем исследовании хирургический этап лечения после неoadъювантной терапии успешно выполнен у 46 из 47 включенных в исследование больных (в том числе у 43 – в рамках запланированного курса лечения). Частота радикальных R0-резекций составила 97,7 %. Повторные операции по поводу послеоперационных осложнений выполнены в 3 (6,4 %) случаях, послеоперационная летальность составила 2,2 % (1 пациент).

Нами проведен сравнительный анализ полученных результатов с исследованиями TOPGEAR (сравнительный анализ результатов применения неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией и неoadъювантной химиотерапии) [6] и FLOT4-AIO [11] (сравнительный анализ результатов применения различных схем периоперационной химиотерапии) (табл. 2). При сравнении наших данных с результатами сходного по дизайну исследования TOPGEAR стоит обратить внимание на то, что к хирургическому этапу лечения приступило 85 % пациентов против 95,7 % в нашем исследовании и 97 % – в исследовании FLOT4-AIO. Непосредственные результаты лечения в настоящем исследовании (частота послеоперационных осложнений, повторных операций,

послеоперационная летальность) сопоставимы с данными крупных международных рандомизированных исследований [6, 11]. В исследовании TOPGEAR отмечается, что между группами пациентов, получавших химиотерапию и ХЛТ, не было различий в отношении частоты послеоперационных осложнений; у 22 % пациентов в обеих группах наблюдались хирургические осложнения III степени или выше. У 4 (7,8 %) пациентов, получавших ХЛТ, авторы отметили развитие несостоятельности эзофагоанастомоза, которая в нашем исследовании возникла в 1 (2,2 %) случае.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 288 с. [*Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2013. 288 p. (in Russian)].
3. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
4. Al-Batran S.E. 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. Abs. ASCO 2017 #4004. *J Clin Oncol.* NCT01216644.
5. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., Steyerberg E.W., van Berge Henegouwen M.L., Wijnhoven B.P., Richel D.J., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Spillenaar Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T.G., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., van der Gaast A.; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(22): 2074–84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
6. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., GebSKI V., Miller D., Zalberg J., Boussiouas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–8. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

Заклучение

Полученные в настоящем исследовании непосредственные результаты неoadъювантного и хирургического этапов лечения в целом соответствуют данным мировой литературы, в том числе крупных рандомизированных исследований. Проведение неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии не противоречит выполнению последующего хирургического вмешательства в радикальном объеме, сопровождается удовлетворительным профилем безопасности и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность.

7. Ronellenfisch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slangner T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013; 49(15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.

8. Zhu Y., Chen J., Sun X., Lou Y., Fang M., Zhou F., Zhang L., Xin Y. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1177557.

9. Zhang X.T., Zhang Z., Liu L., Xin Y.N., Xuan S.Y. Comparative study of neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Prev Treat.* 2016; 23(11): 739–43. doi: 10.1007/s00432-006-0126-4.

10. Stahl M., Walz M.K., Riera-Knorrenschild J., Stuschke M., Sandermann A., Bitzer M., Wilke H., Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017; 81: 183–90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.

11. 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., Stoehlmacher 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., Löhr 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 au M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D., on behalf of the 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.

Поступила/Received 21.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 14.02.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Миринова Диана Юрьевна, аспирант торакального отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dimir09@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6665-5355.

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом торако-абдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1382-5529. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Миронова Диана Юрьевна: сбор материала, поиск и анализ полученных результатов, написание статьи, подлежащей публикации.

Скоропад Виталий Юрьевич: планирование научной работы и ее структуризация, анализ полученных результатов, окончательное редактирование версии статьи, подлежащей публикации.

Колобаев Илья Владимирович: клиническая часть работы, участие в анализе полученных данных.

Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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 № 310 от 30.08.2018.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Diana Yu. Mironova, MD, Postgraduate, Thoracic 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). E-mail: dimir09@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6665-5355.

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, 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-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Илья В. Колобаев, MD, PhD, Head of the Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3573-6996.

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, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Oncologist of the Russian Federation, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Diana Yu. Mironova: data collection and analysis, search and analysis of the medical literature, drafting of the manuscript.

Vitaliy Yu. Skoropad: research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Илья В. Колобаев: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey A. Ivanov: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

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 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 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. 310 dated August 30, 2018.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Корнева Ю.С. Анализ влияния циторедуктивных операций у больных с олигометастатическим раком почки в клинической практике. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 53–62. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-53-62

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Gluzman M.I., Korneva Yu.S. Analysis of the impact of cytoreductive surgery in patients with oligometastatic renal cell carcinoma in clinical practice. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 53–62. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-53-62

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³,
М.И. Глузман^{1,2}, Ю.С. Корнева^{4,5,6}

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

Россия, 196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

⁵ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 214018, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и метастазэктомии оправдано у пациентов с олигометастатическим почечно-клеточным раком (ПКР). **Цель исследования** – оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у пациентов с олигометастатическим ПКР. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с олигометастатическим ПКР, которым проводилась системная терапия и различные варианты циторедуктивных операций на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Циторедуктивная нефрэктомия выполнена 332 (97,1 %), метастазэктомия – 103 (30,1 %) больным. Показатели выживаемости оценивались с помощью статистического метода анализа (Survival Analysis) путем расчета описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Мейера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** При однофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась ЦНЭ, негативным фактором прогноза показателей выживаемости являлась степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в костях, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также прогноз по IMDC и выполнение метастазэктомии. При многофакторном анализе выявлено негативное влияние на показатели выживаемости только прогноза по IMDC. При одно- и многофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась метастазэктомия, выявлено неблагоприятное влияние на показатели выживаемости только прогноза по IMDC у пациентов с олигометастатическим ПКР. **Заключение.** Наше исследование показало, что ЦНЭ и метастазэктомия оказывали значимое влияние на показатели общей выживаемости (ОВ) больных с олигометастазами ПКР ($p = 0,02$ и $p = 0,032$). При разделении пациентов по группам прогноза по IMDC проведение ЦНЭ не повышало показатели ОВ у больных олигометастатическим ПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а выполнение метастазэктомии значимо улучшало показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов с олигометастазами ПКР ($p = 0,0055$ и $p = 0,047$). При оценке прогностических факторов у больных при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии только прогноз по IMDC оказывал влияние на показатели ОВ ($p < 0,001$).

Ключевые слова: олигометастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия.

ANALYSIS OF THE IMPACT OF CYTOREDUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH OLIGOMETASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN CLINICAL PRACTICE

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritsky³,
M.I. Gluzman^{1,2}, Yu.S. Korneva^{4,5,6}

¹Saint Petersburg State University

7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²Saint Petersburg City Clinical Oncology Center

56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia

³Moscow City Oncology Hospital No. 62

27, village Istra, Moscow, 143423, Russia

⁴Saint Petersburg City Hospital No. 26

2, Kostushko St., Saint Petersburg, 196247, Russia

⁵Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russia

28, Krupskaya St., Smolensk, 214018, Russia

⁶I.I. Mechnikov North-western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia

41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Cytoreductive nephrectomy (CN) and metastasectomy are justified in patients with oligometastatic renal cell carcinoma (RCC). **Objective:** to evaluate the impact of cytoreductive surgery on survival rates in patients with oligometastatic RCC. **Material and Methods.** We retrospectively analyzed the data of 342 patients with oligometastatic RCC, who underwent systemic therapy and different types of cytoreductive surgeries at the Municipal Oncology Hospital No. 62 in Moscow and the Municipal Oncology Center in Saint Petersburg from 2006 to 2022. Cytoreductive nephrectomy was performed in 332 (97.1 %) patients, metastasectomy in 103 (30.1 %) patients. The survival rates of patients in treatment groups were evaluated using the Survival Analysis by calculating descriptive characteristics of survival time by means of a life-table and Kaplan–Meier curves. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In the univariate analysis, in patients who underwent CN, the factors that had a negative effect on the prognosis of survival rates were the tumor grade, evidence of bone metastases, levels of ALP, LDH, ESR, as well as prognosis according to the IMDC model and metastasectomy. In the multivariate analysis, only IMDC prognosis was found to have a negative effect on survival rates. In both the univariate and multivariate analysis, in the group of patients who underwent metastasectomy, IMDC prognosis alone had an unfavorable impact on survival rates of patients with oligometastatic RCC. **Conclusion.** Our study showed that CN and metastasectomy had a statistically significant effect on OS ($p = 0.02$ and $p = 0.032$) of patients with oligometastatic RCC. Division of the patients into prognosis groups according to the IMDC model showed that CN did not improve the OS rates in patients with oligometastatic RCC with intermediate and unfavorable prognosis, and metastasectomy significantly increased the OS rates in oligometastatic RCC patients with favorable and unfavorable prognosis ($p = 0.0055$ and $p = 0.047$). When evaluating prognostic factors in patients undergoing CN and metastasectomy, only IMDC prognosis had an impact on the OS rates ($p < 0.001$).

Key words: oligometastatic renal cell cancer, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочеполовой системы [1]. В течение последних двух десятилетий заболеваемость ПКР увеличивается примерно на 2 % каждый год [2]. В настоящее время нефрэктомия/резекция почки являются стандартами лечения при локализованном ПКР. Исторически их роль в лечении метастатического ПКР (мПКР) не определена. Ситуация изменилась после того, как проспективные исследования в начале 2000-х гг. показали преимущество циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) до начала системной терапии. Установлено, что ЦНЭ не улучшила по-

казатели выживаемости пациентов с метастазами в несколько органов, а, наоборот, была связана с более высокими показателями смертности в первые 6 мес после операции [3]. Принятие решения о ЦНЭ особенно важно у больных с медленно растущими метастазами при динамическом наблюдении до прогрессирования, и на этом этапе эффективно использовать системную терапию [4].

С появлением современной иммунотерапии роль ЦНЭ в комплексном лечении пациентов с мПКР подвергается сомнению [5]. В связи с этим оценка циторедуктивных операций у больных с олигометастазами ПКР, которым будет проводиться иммунотерапия, в различных прогностических

группах является актуальной. Кроме того, до настоящего времени не определена роль метастазэктомии при олигометастатическом ПКР. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, преимущества метастазэктомии с точки зрения опухолевоспецифической и общей выживаемости (ОВ) продемонстрированы и доказаны в крупных обсервационных исследованиях [6]. В нашем исследовании мы постарались выяснить, какие группы пациентов с олигометастатическим ПКР выигрывают от выполнения циторедуктивных операций.

Цель исследования – оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у пациентов с олигометастатическим ПКР.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с олигометастазами ПКР (табл. 1), которым проводились системная терапия и различные варианты циторедуктивного лечения на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. У большинства больных преобладали G1 и G2 опухоли по ISUP – 258 (75,4 %) больных, а также пациенты благоприятного прогноза по IMDC – 141 (41,2 %). Из 342 больных олигометастатическим ПКР ЦНЭ проведена 332 (97,1 %) больным, метастазэктомия – 103 (30,1 %) больным, ЦНЭ не выполнена 10 пациентам (2,9 %) с неблагоприятным прогнозом.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox. Проводился анализ показателей выживаемости в общей когорте больных с олигометастазами ПКР, в группах ЦНЭ и без нее, метастазэктомии и без нее в зависимости от групп прогноза IMDC.

Результаты

В проведенном исследовании пациенты были разделены в зависимости от клинических и патоморфологических характеристик (табл. 1). У больных с олигометастатическим ПКР показатели 3- и 5-летней выживаемости в общей когорте составили 73,6 и 49,4 % соответственно. Медиана ОВ составила 58 мес. В зависимости от дифференцировки опухоли при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при G1, G2 и G3 составили 78,9 % [95 % ДИ: 72,1–86,4] и 65,0 % [95 % ДИ: 57,1–74,0], 72,5 %

[95 % ДИ: 65,0–80,8] и 39,7 % [95 % ДИ: 31,8–49,6], 69,2 % [95 % ДИ: 59,8–80,0] и 36,4 % [95 % ДИ: 27,2–48,6 %] соответственно ($p < 0,0001$). При этом медиана ОВ составила 77, 52 и 50 мес соответственно (рис. 2).

В зависимости от прогноза по IMDC в группе был 141 (41,2 %) пациент благоприятного прогноза, 133 (38,9 %) – промежуточного и 68 (19,9 %) больных неблагоприятного прогнозов. В зависимости от прогноза по IMDC при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 83,3 % [95 % ДИ: 77,3–89,7] и 66,4 % [95 % ДИ: 58,9–74,8]; 69,6 % [95 % ДИ: 62,0–78,1] и 37,3 % [95 % ДИ: 29,6–47,1]; 63,4 % [95 % ДИ: 52,8–76,2] и 31,7 % [95 % ДИ: 22,1–45,4] соответственно ($p < 0,0001$). Медиана ОВ – 77, 50 и 46 мес соответственно.

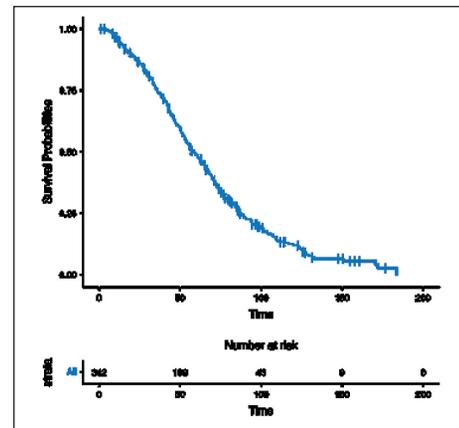


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигометастатическим ПКР. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve in 342 patients with RCC oligometastases. Note: created by the authors

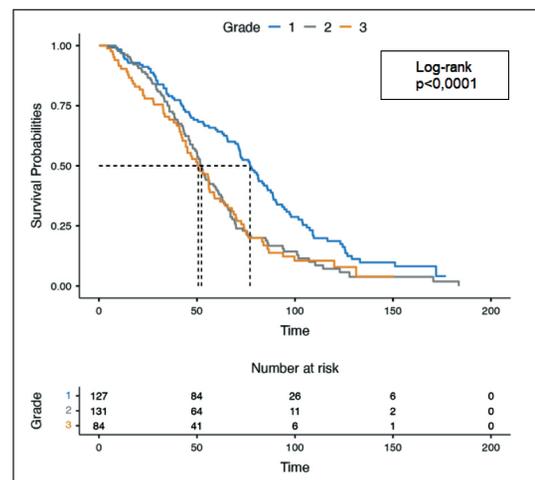


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигометастатическим ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по ISUP. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves in 342 patients with oligometastases of RCC according to ISUP grade of tumor differentiation. Note: created by the authors

Клинико-патоморфологическая характеристика больных
Clinical and pathomorphologic characteristics of patients

| Факторы/Factors | Больные с олигометастазами ПКР (n=342)/ Patients with oligometastases of PCC (n=342) | χ^2 p-value |
|--|---|---------------------|
| Пол/Gender | | |
| Мужчины/Men | 228 (66,7 %) | 0,354 |
| Женщины/Women | 114 (33,3 %) | 0,546 |
| Возраст, лет/Age, years | | |
| 18–44 | 10 (2,9 %) | 13,3 0,004 |
| 45–59 | 141 (41,2 %) | |
| 60–74 | 159 (46,5 %) | |
| Старше 75/Older 75 | 32 (9,4 %) | |
| Морфологический вариант опухоли/Morphological variant of tumor | | |
| Светлоклеточный рак/Clear cell cancer | 316 (92,4 %) | 1,63 0,202 |
| Папиллярный рак/Papillary cancer | 15 (4,4 %) | |
| Хромофобный рак/Chromophobic cancer | 11 (3,2 %) | |
| Grade | | |
| 1 | 127 (37,1 %) | 19,3 p<0,001 |
| 2 | 131 (38,3 %) | |
| 3 | 84 (24,6 %) | |
| Прогноз по IMDC/Prognosis of IMDC | | |
| Благоприятный/Favorable | 141 (41,2 %) | 37,1 p<0,001 |
| Промежуточный/Intermediate | 133 (38,9 %) | |
| Неблагоприятный/Poor | 68 (19,9 %) | |
| Метастазы в легких/Lung metastasis | | |
| Есть/Yes | 170 (49,7 %) | 3,71 0,02 |
| Нет/No | 172 (50,3 %) | |
| Метастазы в костях/Bone metastasis | | |
| Есть/Yes | 101 (29,5 %) | 8,76 0,003 |
| Нет/No | 241 (70,5 %) | |
| Метастазы в печень/Metastasis to the liver | | |
| Есть/Yes | 24 (7,0 %) | 1,11 0,285 |
| Нет/No | 319 (93,0 %) | |
| Метастазы в лимфоузлы/Metastasis to lymph nodes | | |
| Есть/Yes | 31 (9,1 %) | 0,006 0,935 |
| Нет/No | 312 (90,8 %) | |
| Метастазы в головной мозг/Metastasis to the brain | | |
| Есть/Yes | 16 (4,7 %) | 0,250 0,617 |
| Нет/No | 326 (95,3 %) | |
| Уровень щелочной фосфатазы/Level of alkaline phosphorus | | |
| В норме/Normal | 254 (74,3 %) | 6,40 0,011 |
| Повышен/Elevated | 88 (25,7 %) | |
| Циторедуктивная нефрэктомия/Cytoreductive nephrectomy | | |
| Да/Yes | 332 (97,1 %) | 2,45 0,02 |
| Нет/No | 10 (2,9 %) | |
| Метастазэктомия/Metastasectomy | | |
| Да/Yes | 103 (30,1 %) | 4,57 0,032 |
| Нет/No | 239 (69,9 %) | |
| Системная терапия/Systemic therapy | | |
| Ингибиторы тирозинкиназ/Tyrosine kinase inhibitors | 339 (99,1 %) | 1,93 0,165 |
| Ингибиторы контрольных точек/Checkpoint inhibitors | 3 (0,9 %) | |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

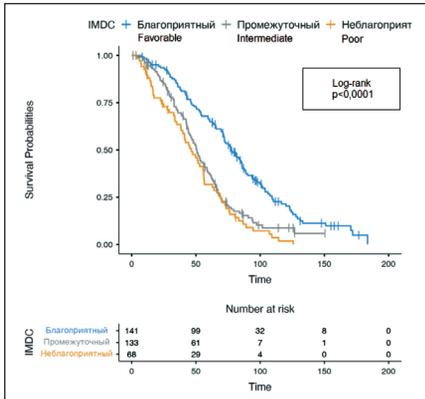


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у 342 пациентов с олигOMETASTATическим ПКР в зависимости от прогноза по IMDC.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3: Kaplan-Meier survival curves in 342 patients with RCC oligometastases as a function of IMDC prognosis.
 Note: created by the authors

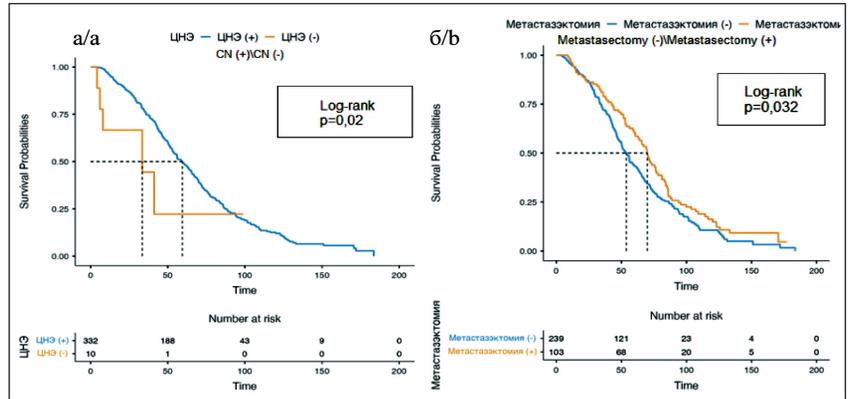


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера показателей выживаемости у пациентов с олигOMETASTATическим ПКР в общей группе: а – в зависимости от наличия/отсутствия ЦНЭ; б – в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4: Kaplan-Meier survival curves in patients with RCC oligometastases in the total group: a – according to the presence/absence of CN; b – according to the presence/absence of metastasectomy.
 Note: created by the authors

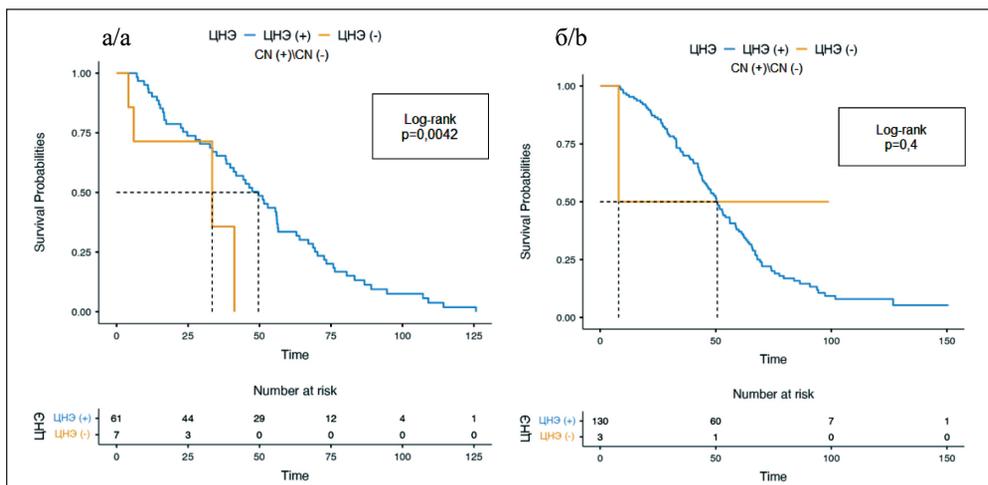


Рис. 5. Сравнение показателей выживаемости больных с мПКР в зависимости от наличия/отсутствия ЦНЭ: а – в группе пациентов неблагоприятного прогноза по IMDC (n=61); б – в группе пациентов промежуточного прогноза по IMDC (n=130). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Comparison of the survival curves of patients with mRCC according to the presence/absence of CN: a – in the IMDC poor prognosis group (n=61); b – in the IMDC intermediate prognosis group (n=130). Note: created by the authors

Анализ влияния проведенного лечения на показатели выживаемости выявил, что выполнение ЦНЭ оказывало значимое влияние на показатели выживаемости ($p=0,02$, рис. 4а), как и выполнение метастазэктомии ($p=0,032$, рис. 4б). У больных с олигOMETASTATическим ПКР при ЦНЭ и без нее при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 74,8 % [95 % ДИ: 70,2–79,7] и 44,4 % [95 % ДИ: 17,6–100,0]; 49,2 % [95 % ДИ: 44,0–55,0 %] и 22,2 % [95 % ДИ: 4,2–100,0 %] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 59 [95 % ДИ: 53,7–65,7] и 33 [95 % ДИ: 8–NA] мес соответственно. У больных при метастазэктомии и без нее при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и

5-летней выживаемости составили 79,1 % [95 % ДИ: 71,5–87,5] и 72,0 % [95 % ДИ: 66,4–78,1], 60,6 % [95 % ДИ: 51,7–71,1] и 43,3 % [95 % ДИ: 37,2–50,4] соответственно. Медиана ОВ составила 70 [95 % ДИ: 60,8–78,2] и 53 [95 % ДИ: 49–61,2] мес соответственно.

В проведенном исследовании изучено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости больных с олигOMETASTATическим ПКР в зависимости от групп прогноза. Из 332 больных, которым была выполнена ЦНЭ, группа благоприятного прогноза по IMDC включала 141 (42,5 %) больного, промежуточного – 130 (39,1 %), неблагоприятного прогноза – 61 (18,4 %) пациента.

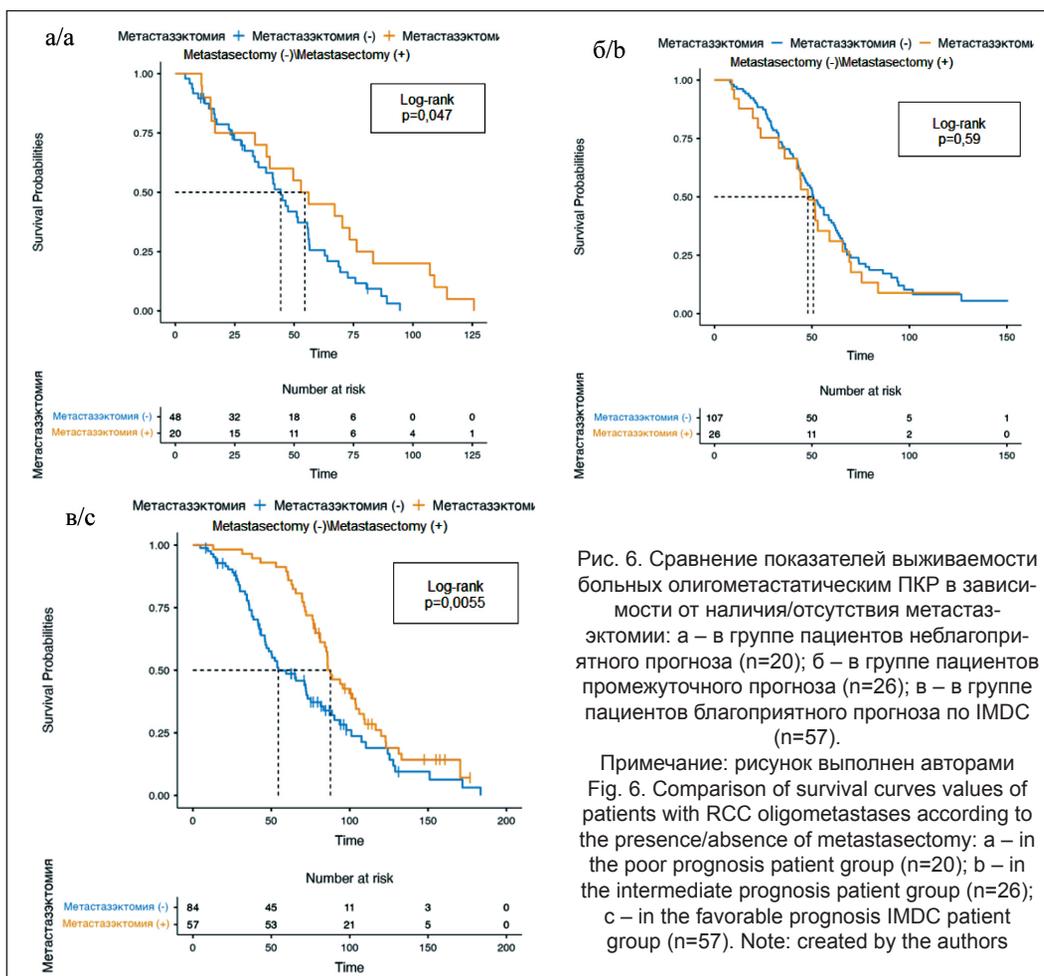


Рис. 6. Сравнение показателей выживаемости больных олигOMETASTATИЧЕСКИМ ПКР в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии: а – в группе пациентов неблагоприятного прогноза (n=20); б – в группе пациентов промежуточного прогноза (n=26); в – в группе пациентов благоприятного прогноза по IMDC (n=57).

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Comparison of survival curves values of patients with RCC oligometastases according to the presence/absence of metastasectomy: a – in the poor prognosis patient group (n=20); b – in the intermediate prognosis patient group (n=26); c – in the favorable prognosis IMDC patient group (n=57). Note: created by the authors

В группе неблагоприятного прогноза ЦНЭ проведена 61 больному мПКР, при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении и без ЦНЭ составили 65,4 % [95 % ДИ: 54,4–78,5] и 35,7 % [95 % ДИ: 8,3–100,0]; 33,5 % [95 % ДИ: 23,5–47,9] и 0 % соответственно (p<0,01) (рис. 5а). При этом медиана ОВ составила 49 и 33 мес соответственно. Необходимо отметить, что ЦНЭ не была выполнена незначительному количеству больных (n=7), и делать выводы об эффективности данного метода нецелесообразно.

В группе промежуточного прогноза ЦНЭ проведена 130 пациентам с мПКР, при этом при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении и без ЦНЭ составили 70 % [95 % ДИ: 62–78,5] и 50 % [95 % ДИ: 13–100,0]; 37 % [95 % ДИ: 29–46,9] и 50 % [95 % ДИ: 13–100,0] соответственно. Различия для группы промежуточного прогноза статистически не значимы (p=0,4) (рис. 5б). Медиана ОВ – 50 и 8 мес соответственно. Следует отметить, что сделать окончательное заключение невозможно из-за несоизмеримого количества пациентов в сравниваемых подгруппах – n=130 и n=3 соответственно.

В группе благоприятного прогноза по IMDC всем (n=141) пациентам с мПКР выполнена ЦНЭ.

Таким образом, наше исследование показало, что проведение ЦНЭ не влияло на показатели выживаемости у больных мПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Из 103 больных, которым выполнена метастазэктомия, группа благоприятного прогноза по IMDC включала 57 (55,3 %), промежуточного – 26 (25,3 %) и неблагоприятного прогноза – 20 (19,4 %) пациентов с мПКР. Показатели 3- и 5-летней выживаемости больных с олигOMETASTATИЧЕСКИМ ПКР неблагоприятного прогноза с выполнением или отсутствием метастазэктомии составили 70,0 % [95 % ДИ: 52,5–93,3] и 60,4 % [95 % ДИ: 47,8–76,6]; 45,0 % [95 % ДИ: 27,7–73,1 %], 95 % CI] и 25,5 % [95 % ДИ: 15,4–42,5] соответственно. Различия в группах статистически значимы (p=0,047). При этом медиана ОВ составила 54 и 44 мес соответственно (рис. 6в).

У больных промежуточного прогноза при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 70,4 % [95 % ДИ: 62–79,9] и 66,4 % [95 % ДИ: 50–88,4]; 38,9 % [95 % ДИ: 30–49,9] и 31,0 % [95 % ДИ: 17–57,1] соответственно, однако данные различия для группы промежуточного прогноза статистически не значимы (p=0,59). При этом медиана ОВ составила 50 и 47 мес (рис. 6б).

У пациентов благоприятного прогноза при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 96,4 % [95 % ДИ: 91,8–100,0] и 74,0 % [95 % ДИ: 65,0–84,2]; 89,4 % [95 % ДИ: 81,8–97,8] и 48,5 % [95 % ДИ: 38,7–61,0] соответственно, различия статистически

значимы ($p=0,0055$). При этом медиана ОВ также отличалась и составила 87 и 54 мес соответственно (рис. бв). Таким образом, наше исследование показало, что метастазэктомия значительно улучшала показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов ($p=0,0055$ и $p=0,047$).

Таблица 2/Table 2

Одно- и многофакторный анализ по Сох влияния на показатели ОВ в группе больных олигометастатическим ПКР при выполнении ЦНЭ (N=332) (только значимые факторы)

Univariate and multivariate analysis by Cox of the effect on OS parameters in the group of patients with oligometastatic RCC, when performing CN (N=332) (significant factors only)

| Факторы/Factors | Количество больных/ Number of patients | HR (однофакторный)/ HR (univariate) | HR (многофакторный)/ HR (multivariate) |
|---|---|--|---|
| Grade | 1 | 126 (38,0 %) | – |
| | 2 | 129 (38,9 %) | 1,68 (1,27–2,22, $p<0,001$) |
| | 3 | 77 (23,2 %) | 1,68 (1,23–2,30, $p=0,001$) |
| Метастазы в костях/ Bone metastasis | Нет/No | 243 (73,2 %) | – |
| | Да/Yes | 89 (26,8 %) | 1,39 (1,07–1,81, $p=0,015$) |
| Уровень ЩФ/ Level of alkaline phosphorus | В норме/Normal | 250 (75,3 %) | – |
| | Повышен/Elevated | 82 (24,7 %) | 1,37 (1,05–1,80, $p=0,022$) |
| Уровень ЛДГ/ Level of LDH | В норме/Normal | 267 (80,4 %) | – |
| | Повышен/Elevated | 65 (19,6 %) | 1,34 (1,00–1,80, $p=0,051$) |
| Уровень СОЭ/ Level of SOE | В норме/Normal | 172 (51,8 %) | – |
| | Повышен/Elevated | 160 (48,2 %) | 1,40 (1,10–1,78, $p=0,006$) |
| Прогноз по IMDC/ Prognosis of IMDC | Благоприятный/ Favorable | 141 (42,5 %) | – |
| | Промежуточный/ Intermediate | 130 (39,2 %) | 2,01 (1,53–2,66, $p<0,001$) |
| | Неблагоприятный/ Poor | 61 (18,4 %) | 2,40 (1,73–3,31, $p<0,001$) |
| Метастазэктомия/ Metastasectomy | Нет/No | 229 (69,0 %) | – |
| | Да/Yes | 103 (31,0 %) | 0,76 (0,59–0,99, $p=0,039$) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Одно- и многофакторный анализ по Сох влияния на показатели ОВ в группе больных олигометастатическим ПКР при метастазэктомии (n=103) (только значимые факторы)

Univariate and multivariate analysis by Cox of the effect on OS parameters in the group of oligometastatic RCC patients undergoing metastasectomy (n=103) (significant factors only)

| Факторы/Factors | Количество больных/ Number of patients | HR (однофакторный)/ HR (univariate) | HR (многофакторный)/ HR (multivariate) |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Прогноз по IMDC/ Prognosis of IMDC | Благоприятный/Favorable | 57 (55,3 %) | – |
| | Промежуточный/Intermediate | 26 (25,2 %) | 2,29 (1,26–4,17, $p=0,007$) |
| | Неблагоприятный/Poor | 20 (19,4 %) | 1,94 (1,07–3,50, $p=0,028$) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

При однофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась ЦНЭ, неблагоприятным влиянием на прогноз показателей ОВ обладали степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в костях, уровень ЩФ, ЛДГ, СОЭ, а также прогноз по IMDC и выполнение метастазэктомии. (табл. 2, рис. 4 а, 5 а, б). При многофакторном анализе выявлено негативное влияние на показатели ОВ прогноза по IMDC (табл. 2). При одно- и многофакторном анализе в группе больных, которым выполнялась метастазэктомия, выявлено неблагоприятное влияние на показатели ОВ прогноза по IMDC (рис. 6 а–в, табл. 3).

Обсуждение

Роль циторедуктивных операций при современном арсенале системной терапии для пациентов с мПКР четко не определена [7]. При решении вопроса о целесообразности ЦНЭ при мПКР решающую роль играют отбор пациентов, группа прогноза по IMDC, что особенно важно при медленно растущих метастазах, когда можно длительно наблюдать пациента до прогрессирования [4]. Показано, что ЦНЭ может иметь наибольшую эффективность у пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC [8]. В нашем исследовании всем больным с благоприятным прогнозом выполнялась ЦНЭ, поэтому мы не могли оценить влияние ЦНЭ на эту группу. Рядом авторов отмечены лучшие показатели выживаемости у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC [9, 10]. R. Kato et al. установлено, что в подгруппе промежуточного и неблагоприятного риска по IMDC ЦНЭ являлась независимым прогностическим фактором [11]. В нашем исследовании показано, что выполнение ЦНЭ улучшало показатели выживаемости в общей когорте пациентов ($p < 0,01$).

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, преимущества метастазэктомии в улучшении показателей опухолевоспецифической и общей выживаемости продемонстрированы в крупных обсервационных исследованиях [6]. С внедрением новых видов системной терапии мПКР использование мета-

стазэктомии стало более широким, поскольку у большинства пациентов наблюдался неполный ответ на системное лечение [12]. В 2020 г. K. Wu et al. показали, что проведение метастазэктомии у 2 911 пациентов с мПКР связано со снижением опухолевоспецифической смертности (3-летняя кумулятивная частота – 52,6 vs 59,2 %) [13]. В мировой литературе практически нет исследований, посвященных изучению влияния циторедуктивных хирургических вмешательств при олигометастазах ПКР в зависимости от прогноза по IMDC. По данным A. Verbiest et al., больные мПКР промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC имели значительно более высокий риск рецидивов и менее длительную безрецидивную выживаемость [14]. В нашем исследовании метастазэктомия значимо улучшала показатели ОВ у пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза по IMDC ($p=0,0055$ и $p=0,047$).

Наша работа имеет ряд ограничений, в основном из-за ретроспективного характера исследования, которые не позволяют однозначно трактовать полученные данные,

Заключение

Наше исследование показало, что ЦНЭ и метастазэктомия оказывали значимое влияние на показатели ОВ ($p=0,02$ и $p=0,032$) у больных с олигометастазами ПКР. При разделении пациентов по группам прогноза по IMDC проведение ЦНЭ не повышало ОВ у больных олигометастатическим ПКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а выполнение метастазэктомии значимо улучшало показатели ОВ у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов с олигометастазами ПКР ($p=0,0055$ и $p=0,047$). При оценке прогностических факторов у больных при ЦНЭ и метастазэктомии только прогноз по IMDC оказывал влияние на показатели ОВ ($p < 0,001$). При планировании циторедуктивных операций по поводу олигометастазов ПКР, по нашему мнению, важно учитывать патоморфологические характеристики опухоли, которые оказывают влияние на ОВ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S.A., Bray F., Coleman J., Gore J.L., Sun M., Wood C., Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75(1): 74–84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
2. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S., Giles R.H., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Kuusk T., Lam T.B., Marconi L., Merseburger A.S., Powles T., Staehler M., Tahbaz R., Volpe A., Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 75(5): 799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
3. Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J., Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010; 116(14): 3378–88. doi: 10.1002/ncr.25046.
4. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P., Rodriguez C.S., Shepard D., Wood L., Humbert J., Pyle L., Wong Y.N., Finke J.H., Rayman P.A., Larkin J.M., Garcia J.A., Plimack E.R. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1317–24. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30196-6.

5. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebret T., Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(5): 417–27. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.

6. Omid S., Abufaraj M., Remzi M. Metastectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how? *Curr Opin Urol.* 2020; 30(4): 602–9. doi: 10.1097/MOU.0000000000000768.

7. Isali I., Braun A., Bukavina L., Psutka S.P. Role of cytoreductive surgery in the era of immunotherapy. *Curr Opin Urol.* 2022; 32(6): 618–26. doi: 10.1097/MOU.0000000000001037.

8. Ciccarese C., Iacovelli R., Porta C., Procopio G., Bria E., Astore S., Cannella M.A., Tortora G. Efficacy of VEGFR-TKIs plus immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma patients with favorable IMDC prognosis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 100. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102295.

9. Kim S.H., Suh Y.S., Lee D.E., Park B., Joo J., Joung J.Y., Seo H.K., Lee K.H., Chung J. A retrospective comparative study of progression-free survival and overall survival between metachronous and synchronous metastatic renal cell carcinoma in intermediate- or poor-risk patients treated with VEGF-targeted therapy. *Oncotarget*. 2017; 8(55): 93633–43. doi: 10.18632/oncotarget.20674.

10. Courcier J., Dalban C., Laguerre B., Ladoire S., Barthélémy P., Oudard S., Joly F., Gravis G., Chevreau C., Geoffrois L., Deluche É., Rolland F., Topart D., Culine S., Négrier S., Mahammedi H., Tantot F., Jamet A., Escudier B., Flippot R., Albigès L. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN Trial. *Eur Urol*. 2021; 80(3): 325–9. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.020.

11. Kato R., Naito S., Numakura K., Hatakeyama S., Koguchi T., Kojima T., Kawasaki Y., Kandori S., Kawamura S., Arai Y., Ito A., Nishiyama H., Kojima Y., Ohyama C., Habuchi T., Tsuchiya N., Obara W. Significance of upfront cytoreductive nephrectomy stratified by IMDC risk for metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era - a multi-

institutional retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27(3): 563–73. doi: 10.1007/s10147-021-02091-8. Erratum in: *Int J Clin Oncol*. 2023; 28(5): 726–7.

12. Dr Hall B., Abel E.J. The Evolving Role of Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2020; 47(3): 379–88. doi: 10.1016/j.ucl.2020.04.012.

13. Wu K., Liu Z., Shao Y., Li X. Nomogram Predicting Survival to Assist Decision-Making of Metastasectomy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.592243.

14. Verbiest A., Couchy G., Job S., Caruana L., Lerut E., Oyen R., de Reyniès A., Tosco L., Joniau S., Van Poppel H., Van Raemdonck D., Van Den Eynde K., Wozniak A., Zucman-Rossi J., Beuselinck B. Molecular Subtypes of Clear-cell Renal Cell Carcinoma are Prognostic for Outcome After Complete Metastasectomy. *Eur Urol*. 2018; 74(4): 474–80. doi: 10.1016/j.eururo.2018.01.042.

Поступила/Received 28.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 12.01.2024

Принята к публикации/Accepted 19.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Широкоград Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия).

Кострицкий Станислав Викторович, врач-онкоуролог, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Глузман Марк Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Корнева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия); доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8080-904X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Широкоград Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, анализ полученных данных.

Глузман Марк Игоревич: анализ полученных данных.

Корнева Юлия Сергеевна: анализ данных, обзор публикаций по теме 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 независимым этическим комитетом Городского клинического онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 237 от 12.01.2021).

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semenov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Urologic Oncologist, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Rashida V. Orlova, MD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Valery I. Shirokorad, MD, DSc, Head of the Urologic Oncology Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia).

Stanislav V. Kostritsky, MD, Urologic Oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Mark I. Gluzman, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Yulia S. Korneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Smolensk, Russia); Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Pathologist, Pathology Department, Saint Petersburg City Hospital No. 26 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8080-904X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semenov: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data analysis, editing of the manuscript.

Valery I. Shirokorad: development of study design, obtaining data for analysis, editing of the manuscript.

Stanislav V. Kostritsky: data collection and analysis.

Mark I. Gluzman: analysis of the obtained data.

Yulia S. Korneva: data analysis, review of publications on the topic 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

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 Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 237 dated January 12, 2021.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Холбобозода Р.Ф., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Крашенинников А.А., Тараки И.А., Каприн А.Д. Предоперационный уровень половых гормонов как предиктор морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 63–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74

For citation: Kholbobozoda R.F., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O., Krashennnikov A.A., Taraki I.A., Kaprin A.D. Preoperative level of sex hormones as a predictor (prognostic factor) of the morphological characteristics of testicular malignancies. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 63–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-63-74

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ КАК ПРЕДИКТОР МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧКА

Р.Ф. Холбобозода¹, А.А. Костин¹, Н.В. Воробьев^{2,3}, А.О. Толкачев²,
А.А. Крашенинников², И.А. Тараки², А.Д. Каприн^{1,2,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

²Московский 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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования яичка (ЗНО) встречаются преимущественно у мужчин репродуктивного возраста. В ряде исследований отмечена зависимость уровня половых гормонов от ЗНО яичка и сывороточных онкомаркеров. Однако в настоящее время достоверная взаимосвязь уровня гормонов до орхифуникулэктомии (ОФЭ) с клинико-патоморфологической характеристикой опухоли недостаточно изучена. **Цель исследования** – анализ взаимосвязи уровня половых гормонов с гистологической характеристикой опухоли у пациентов с ЗНО яичка и разработка прогностических моделей. **Материал и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включено 66 пациентов с ЗНО яичка. Локализованный, местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс был у 55 (83,3 %), 9 (13,6 %) и 2 (3,0 %) больных соответственно. Выполнена предоперационная оценка следующих гормонов: общий и свободный тестостерон (Т), эстрадиол (Е2), гонадотропные гормоны (ЛГ, ФСГ, Пролактин) и бета-ХГЧ. В зависимости от гистологического типа опухоли пациенты были разделены на 2 группы: типичная семинома (n=31) и несеминозные опухоли (n=35). Оценили ряд показателей: размер опухоли, лимфоваскулярную инвазию и врастание опухоли в сеть яичка. **Результаты.** Несеминозные опухоли характеризовались более высокими значениями половых гормонов, бета-ХГЧ и низкими значениями гонадотропных гормонов по сравнению с типичной семиномой (p<0,05). Высокая концентрация бета-ХГЧ наблюдалась преимущественно при pT3 по сравнению с pT1 стадией (p=0,018). При корреляционном анализе выявлена связь между общим (p=0,351; p=0,004) и свободным Т (p=0,342; p=0,008), Е2 (p=0,292; p=0,022), бета-ХГЧ (p=0,244; p=0,048), ЛГ (p=-0,287; p=0,039), ФСГ (p=-0,264; p=0,04) и размером первичной опухоли. Наличие врастания опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ по сравнению с пациентами без данного прогностического параметра (p=0,015, p<0,001 соответственно). Разработаны прогностические модели для определения вероятности гистологического типа опухоли и врастания опухоли в сеть яичка (p<0,001) с высокой чувствительностью (82,1 и 76,5 %) и специфичностью (76,9 и 100 %). **Заключение.** Среди пациентов с несеминозными опухолями отмечается изменение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ). Высокие значения половых гормонов и низкие значения гонадотропных гормонов перед ОФЭ

связаны с большим размером первичной опухоли. Также низкое значение ЛГ и высокое значение бета-ХГЧ являются предиктором вставания опухоли в сеть яичка. Высокий уровень бета-ХГЧ ассоциирован с более агрессивной биологией опухоли и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичек, типичная семинома, несеминозные опухоли, половые гормоны, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, бета-ХГЧ.

PREOPERATIVE LEVEL OF SEX HORMONES AS A PREDICTOR (PROGNOSTIC FACTOR) OF THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TESTICULAR MALIGNANCIES

R.F. Kholbobozoda¹, A.A. Kostin¹, N.V. Vorobyev^{2,3}, A.O. Tolkachev², A.A. Krashennikov², I.A. Taraki², A.D. Kaprin^{1,2,4}

¹RUDN University

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

²P.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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Introduction. Testicular cancer (TC) mostly affect young men of reproductive age. Several studies have shown correlation between the level of sex hormones in testicular cancer and serum tumor markers. However, currently, the relationship between hormone levels before orchidectomy and the clinical and pathomorphological characteristics of the tumor has not been sufficiently studied. **Aim of the study:** to analyze the relationship between hormone levels and the clinical stage and histological characteristics of the tumor in patients with testicular cancer and to develop prognostic models. **Material and Methods.** This prospective single-center study included 66 patients with testicular cancer. Localized, locally advanced and metastatic testicular cancer was diagnosed in 55 (83.3 %), 9 (13.6 %) and 2 (3.0 %) patients, respectively. A preoperative assessment of hormones such as total and free testosterone (T), estradiol (E2), gonadotropic hormones (LH, FLH, Prolactin) and b-HCG was carried out. Patients were divided into 2 groups depending on the histological structure of the tumor: seminoma (n=31) and non-seminoma (n=35). The following parameters were assessed: tumor size, lymphovascular invasion and rete testis invasion. **Results.** In non-seminoma tumors, the values of sex hormones and beta-hCG were higher, but the values of gonadotropic hormones were lower compared with typical seminomas ($p < 0.05$). High concentrations of b-HCG were observed predominantly in pT3 compared to pT1 stages ($p = 0.018$). Correlation analysis revealed a connection between total ($p = 0.351$; $p = 0.004$) and free T ($p = 0.342$; $p = 0.008$), E2 ($p = 0.292$; $p = 0.022$), b-HCG ($p = 0.244$; $p = 0.048$), LH ($p = -0.287$; $p = 0.039$), FSH ($p = -0.264$; $p = 0.04$) and the size of the primary tumor. The presence of rete testis invasion was accompanied by a low LH value and a high b-HCG value compared to patients without this prognostic parameter ($p = 0.015$, $p < 0.001$, respectively). Prognostic models were developed to determine the probability of histological structure and the presence of rete testis invasion ($p < 0.001$) with high sensitivity (82.1 % and 76.5 %) and specificity (76.9 % and 100 %). **Conclusion.** The findings suggest that non-seminoma tumors are associated with changes in the pituitary-gonadal (HPG) axis. The high values of sex hormones and low values of gonadotropic hormones before orchidectomy are associated with a large size of the primary tumor. Additionally, a low LH value and a high b-HCG value are predictors of rete testis invasion. High b-HCG levels are associated with more aggressive tumor biology and poor prognosis.

Key words: testicular cancer, pure seminoma, non-seminoma tumors, sex hormones, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, b-HCG.

Введение

Злокачественные новообразования яичка (ЗНО) наиболее часто встречаются у мужчин репродуктивного возраста в периоде с 15 до 44 лет [1, 2]. Начало этого периода совпадает с началом полового созревания, что указывает на возможную связь

между гормональными факторами и опухолевой трансформацией половых клеток.

М. Bandak et al. пришли к выводу, что комбинированные методы лечения ЗНО яичка и высокий уровень сывороточных онкомаркеров (АФП, Бета-ХГЧ, ЛДГ) влияют на уровень половых гормонов

[3–5]. Другие исследователи считают, что патологические изменения в яичке (тестикулярный микролитиаз и атрофия), которые определяются до лечения, также влияют на уровень гормонов [1, 6]. В настоящее время имеется лишь ограниченная информация об изменениях уровня половых гормонов перед орхифунгулэктомией (ОФЭ) [7]. В частности, о взаимосвязях между уровнем мужских половых гормонов и клинико-патоморфологической характеристикой опухоли. Таким образом, требуются дополнительные исследования клинической значимости уровня половых гормонов перед ОФЭ как предиктора морфологической характеристики злокачественных новообразований яичка

Цель исследования – анализ взаимосвязи уровня гормонов с клинической стадией и гистологической характеристикой опухоли у пациентов с ЗНО яичка и разработка прогностических моделей.

Материал и методы

В исследование включено 66 больных ЗНО яичка, получивших хирургическое лечение в период с декабря 2021 по май 2023 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в отделении урологии. Диагноз устанавливался на основании результатов УЗИ и/или МРТ органов малого таза и уровня онкомаркеров (альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Для оценки распространенности опухолевого процесса пациентам выполнялась КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

Забор крови для определения уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ, пролактин) и стероидных гормонов (общий и свободный тестостерон, эстрадиол) производился до хирургического вмешательства, натощак, в промежутке с 8.00 до 10.00. Анализ уровня гормонов в сыворотке выполнен на оборудовании Beckman Coulter UniCel DxI 800, Immulite 2000XPi.

В качестве возможных факторов, влияющих на гормональный статус мужчин с ЗНО яичка, оценивали следующие параметры: распространенность опухолевого процесса (локализованный, метастатический), размер опухолевого образования, гистологическую характеристику опухоли (типичная семинома; несеминомные опухоли; наличие/отсутствие лимфоваскулярной инвазии; врастание в сеть яичка) и уровень бета-ХГЧ. При этом объем яичек определяли по результатам МРТ/УЗИ, а размер опухолевого образования – по данным планового патоморфологического исследования послеоперационного материала.

Учитывая гистотип опухоли, пациенты были разделены на две группы: 1 группа – типичная семинома (n=31); 2 группа – несеминомные опухоли (n=35) (табл. 1). У пациентов с несеминомными опухолями идентифицированы следующие гисто-

логические подтипы: тератомы (n=11), эмбриональные карциномы (n=17) и опухоли желточного мешка (n=7). Медиана возраста больных в общей группе составила 33 года (Q₁–Q₃: 27–40; семинома – 35 лет; несеминома – 30 лет), преобладали мужчины молодого возраста. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, размеру опухоли, объему здорового и пораженного яичка (p>0,05). Средний размер первичной опухоли при семиноме был несколько меньше, чем при несеминоме, но значимых различий не отмечено.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS v.27 и StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Статистически значимыми различия считали при уровне p ≤ 0,05.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки доли вариации зависимой переменной использовали коэффициент детерминации Найджелкера.

Результаты

Локализованный, местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс был выявлен у 55 (83,3 %), 9 (13,6 %) и 2 (3,0 %) больных соответственно. Между группами значимых различий в зависимости от распространенности опухолевого процесса не получено (p>0,05) (табл. 2).

Всем больным (n=66) выполнена ОФЭ: правосторонняя – в 36 (54,5 %), левосторонняя – в 25 (37,9 %), двусторонняя – в 5 (7,6 %) случаях. При

Таблица 1/Table 1

Сравнительная характеристика пациентов с учетом гистологического варианта опухоли
Comparative characteristics of patients taking into account the histological type of the tumor

| Показатели/Parameters | Гистологическое строение/Histological structure | | | | P |
|---|---|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------|
| | Семинома/ Seminoma (n=31) | | Несеминома/ Nonseminoma (n=35) | | |
| | Me | Q ₁ -Q ₃ | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| Возраст, Me (лет)/Age, Me (years) | 35 | 28-42 | 30 | 25-39 | 0,094 |
| Индекс масса тела, M ± SD (кг/м ²)/ Body mass index, M ± SD (kg/m ²) | 25,38 | 24,12-28,09 | 24,90 | 22,22-26,59 | 0,272 |
| Размер опухоли, M ± SD (см)/ Tumor size, M ± SD (cm) | 3,8 | 2,6-5,8 | 5,3 | 3,0-6,2 | 0,134 |
| Объем пораженного яичка, Me (см ³)/ Volume of the affected testicle, Me (cm ³) | 31,8 | 20,2-58,8 | 56,0 | 25,0-131,0 | 0,160 |
| Объем здорового яичка, Me (см ³)/ Healthy testicular volume, Me (cm ³) | 17,8 | 12,3-24,2 | 13,0 | 11,4-18,0 | 0,215 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распространенность опухолевого процесса по классификации TNM в зависимости от гистологического строения

Extent of the tumor according to the TNM classification depending on the histological structure

| Показатели/ Indicators | Категории/ Categories | Гистологическое строение/Histological structure | | P |
|---------------------------|--------------------------|---|----------------------------|-------|
| | | Семинома/ Seminoma | Несеминома/ Nonseminoma | |
| T | T1 | 15 (48,4 %) | 14 (40,0 %) | 0,566 |
| | T2 | 12 (38,7 %) | 18 (51,4 %) | |
| | T3 | 4 (12,9 %) | 3 (8,6 %) | |
| N | N0 | 25 (80,6 %) | 30 (85,7 %) | 0,055 |
| | N1 | 0 (0,0 %) | 1 (2,9 %) | |
| | N2 | 1 (3,2 %) | 4 (11,4 %) | |
| | N3 | 5 (16,1 %) | 0 (0,0 %) | |
| M | M0 | 30 (96,8 %) | 34 (97,1 %) | 1,000 |
| | M1 | 1 (3,2 %) | 1 (2,9 %) | |
| S | 0 | 18 (58,1 %) | 17 (48,6 %) | 0,615 |
| | 1 | 10 (32,3 %) | 12 (34,3 %) | |
| | 2 | 3 (9,7 %) | 6 (17,1 %) | |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

плановом гистологическом исследовании операционного материала наличие лимфоваскулярной инвазии и врастания в сеть яичка выявлено у 37 (56,1 %) и у 45 (68,2 %) больных. Средний размер опухолевого образования в группе типичной семиномы составил 3,8 см (Q₁-Q₂: 2,6-5,8 см), несеминомы – 5,3 см (Q₁-Q₂: 3-6,2 см), без существенных различий (p>0,05).

При сравнении уровня половых и гонадотропных гормонов в зависимости от распространенности опухолевого процесса (по классификации TNM) между группами нам не удалось установить значимых различий (p>0,05). Однако при анализе

уровня бета-ХГЧ в зависимости от pT стадии после ОФЭ выявлены значимые различия (p=0,018) (рис. 1). Апостериорные сравнения показали, что уровень бета-ХГЧ при распространении опухоли на семенной канатик (pT3) был значимо выше, чем при опухолях, ограниченных яичком (pT1-pT2) (p<0,03).

Анализ уровня гормонов в зависимости от гистологического подтипа (типичная семинома, несеминомы опухоли)

При анализе половых и гонадотропных гормонов, а также бета-ХГЧ в зависимости от гистоло-

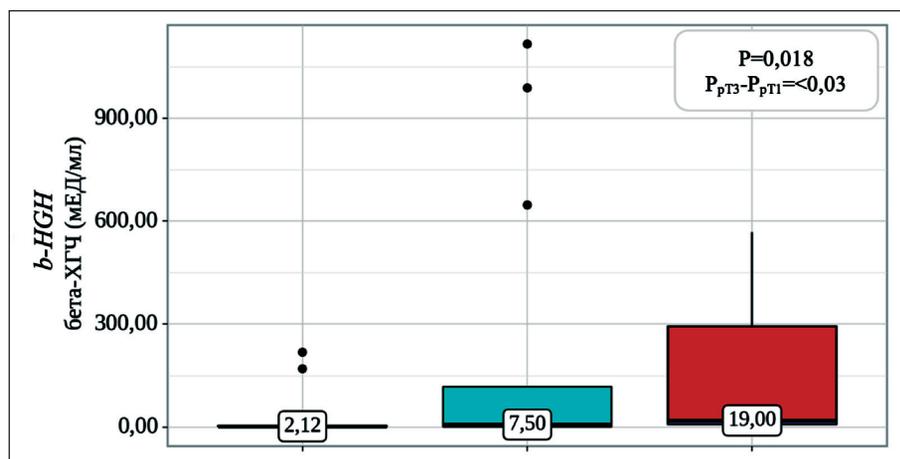


Рис. 1. Анализ уровня бета-ХГЧ в зависимости от pT стадии в общей когорте пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. Analysis of beta-hCG levels depending on the pT stage in the overall cohort of patients. Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Анализ уровня гормонов до операции в зависимости от гистологического строения
Analysis of hormone levels before surgery depending on the histological structure

| Показатели/Indicators | Гистологическое строение/Histological structure | | | | P |
|---------------------------------------|---|---------------|-----------------------------------|---------------|---------|
| | Семинома/ Seminoma (n=31) | | Несеминома/ Nonseminoma (n=35) | | |
| | Me | Q1-Q3 | Me | Q1-Q3 | |
| Т общий (нмоль/л)/Total testosterone | 12,70 | 9,74–14,93 | 17,70 | 13,36–27,18 | <0,001* |
| Т свободный (пг/мл)/Free testosterone | 7,88 | 6,48–11,09 | 14,40 | 11,32–20,46 | <0,001* |
| Эстрадиол (пмоль/л)/Estradiol | 82,39 | 73,00–151,37 | 115,00 | 93,60–336,18 | 0,010* |
| ЛГ (мМЕ/мл)/LH | 2,74 | 1,27–5,54 | 0,42 | 0,23–2,67 | 0,007* |
| ФСГ (мМЕ/мл)/FSH | 5,25 | 3,00–8,44 | 1,29 | 0,30–3,98 | <0,001* |
| Пролактин (мЕд/л)/Prolactin | 165,54 | 124,26–234,33 | 254,00 | 169,00–435,66 | 0,002* |
| бета-ХГЧ (МЕД/мл)/b-HCG | 3,40 | 1,20–6,50 | 5,46 | 2,00–193,87 | 0,035* |

Примечания: * – различия показателей статистически значимы; таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления гистологического строения
Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of identifying histological structure

| Предикторы/Predictors | Грубые/Unadjusted | | Скорректированные/Adjusted | |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|--------|
| | COR; 95 % ДИ | p | AOR; 95 % ДИ | p |
| Т общий/Total testosterone | 1,203; 1,058–1,368 | 0,005* | 1,180; 1,040–1,339 | 0,010* |
| Пролактин/Prolactin | 1,008; 1,002–1,014 | 0,007* | 1,007; 1,001–1,013 | 0,017* |

Примечания: * – различия показателей статистически значимы; таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant; created by the authors.

гического строения опухоли (табл. 3) выявлены существенные различия ($p < 0,05$). Данные различия объясняются наиболее высоким уровнем половых гормонов, бета-ХГЧ и низкими уровнями гонадотропных гормонов при несеминозных опухолях по сравнению с типичной семиномой.

Нами разработана прогностическая модель для определения вероятности гистологического строе-

ния в зависимости от уровня гормонов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%, \quad (1)$$

$$z = -4,244 + 0,166X_T + 0,007X_{ПРЛ}$$

где P – вероятность несеминомы; X_T – Т общий (нмоль/л); $X_{ПРЛ}$ – пролактин (мЕд/л).

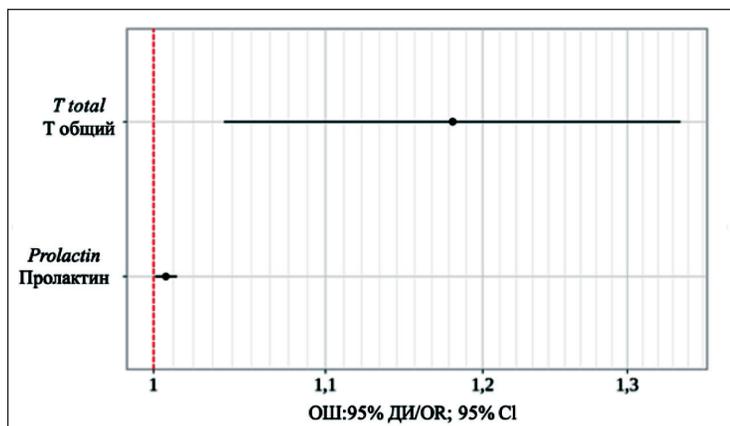


Рис. 2. Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов выявления гистологического строения. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Odds ratio estimates with 95 % CI for the studied predictors of histological identification. Note: created by the authors

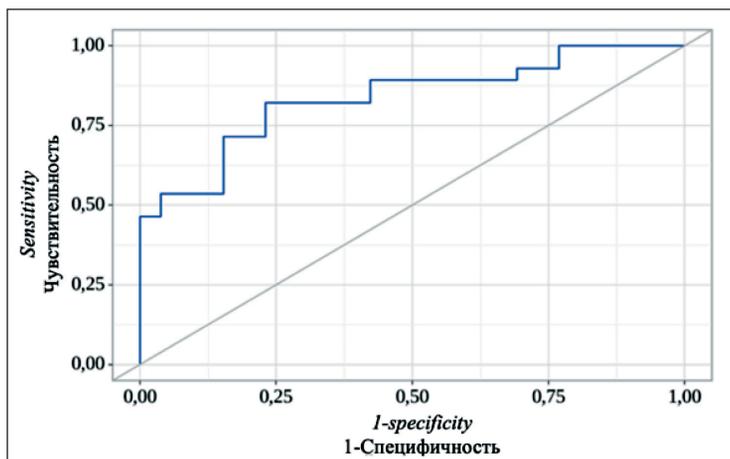


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности гистологического строения от значения логистической функции P.
 Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of histological structure on the value of the logistic function P.
 Note: created by the authors

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 45,7 % факторов, определяющих вероятность гистологического строения. При увеличении общего Т на 1 нмоль/л и пролактин на 1 мЕд/л шансы верификации несеминомы увеличивались в 1,180 и 1,007 раза. Площадь под ROC-кривой составила $0,835 \pm 0,055$ с 95 % ДИ: 0,727–0,944. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели – 82,1 и 76,9 % соответственно.

Анализ уровня гормонов в зависимости от размера первичной опухоли

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи размера опухоли и уровня половых и гонадотропных гормонов до ОФЭ (табл. 4). При оценке связи уровня половых гормонов (общий и свободный Т, эстрадиол), бета-ХГЧ и размера опухоли была установлена умеренной/слабой тесноты прямая связь ($p < 0,05$). Напротив, корреляция уровня гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и размера опухоли была слабой тесноты обратная связь (табл. 4).

Оценка зависимости размера опухоли от половых гормонов была выполнена с помощью метода

линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость размера опухоли от общего Т описывается уравнением линейной регрессии (2):

$$Y_{PO} = 1,914 + 0,160X_T, \tag{2}$$

где Y – величина размера опухоли; X_T – Т общий (нмоль/л).

При увеличении общего Т на 1 нмоль/л следует ожидать увеличения размера опухоли на 0,160 см. Полученная регрессионная модель (2) была статистически значимой ($p < 0,001$) и учитывает 22,6 % факторов, оказывающих влияние на размер первичной опухоли.

Анализ уровня гормонов в зависимости от прогностических факторов (лимфоваскулярная инвазия, вращание опухоли в сеть яичка)

При анализе уровня гормонов в зависимости от лимфоваскулярной инвазии не удалось установить значимых различий ($p > 0,05$). При анализе уровня ЛГ и бета-ХГЧ в зависимости от вращаения опухолевого процесса в сеть яичка в общей когорте пациентов были установлены существенные различия ($p = 0,015$, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 4, 5). Вращение опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ по сравнению с пациентами без данного

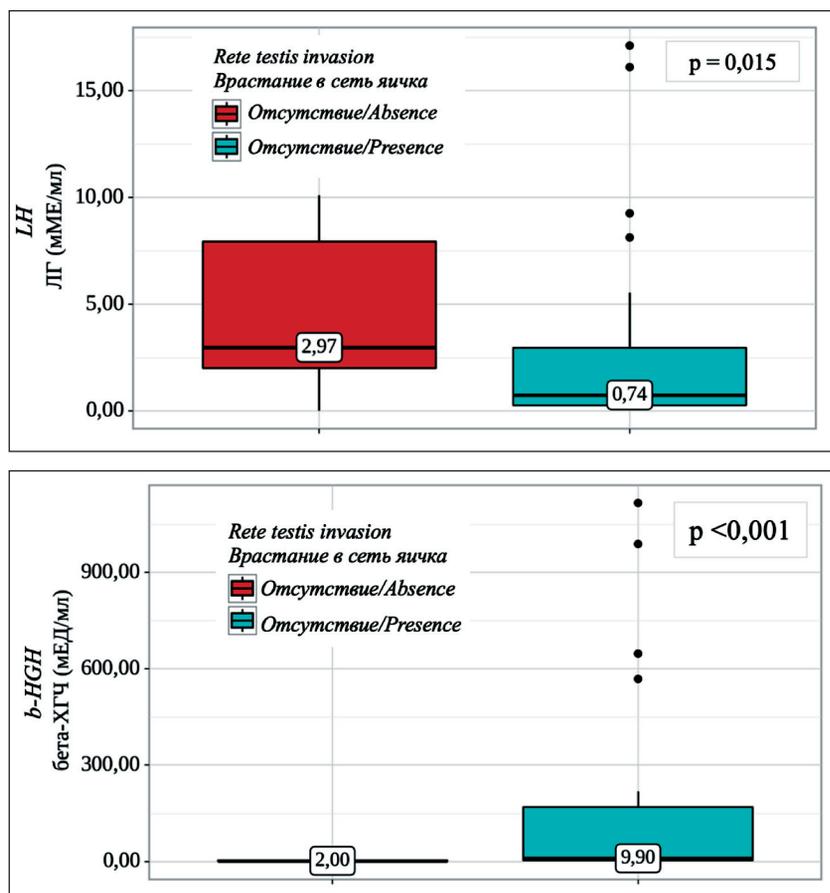


Рис. 4, 5. Анализ уровня ЛГ и бета-ХГЧ в зависимости от врастания опухоли в сеть яичка в общей когорте пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4, 5. Analysis of LH and beta-hCG levels depending on tumor invasion into the rete testis in the overall cohort of patients. Note: created by the authors

прогностического параметра. При анализе общего и свободного Т, эстрадиола, ФСГ и пролактина в зависимости от врастания опухолевого процесса в сеть яичка не удалось выявить статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Также нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности врастания опухолевого процесса в сеть яичка в зависимости от бета-ХГЧ методом бинарной логистической регрессии (табл. 6). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%, \quad (3)$$

$$z = -1,300 + 0,434X_{\text{ХГЧ}}$$

где P – вероятность врастания в сеть яичка; $X_{\text{ХГЧ}}$ – бета-ХГЧ (мЕД/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,02$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (3) объясняет 50,0 % наблюдаемой дисперсии вероятности врастания опухоли в сеть яичка. При увеличении бета-ХГЧ на 1 мЕД/мл шансы наличия увеличивались в 1,543 раза. Площадь под ROC-кривой составила $0,836 \pm 0,054$ с 95 % ДИ: 0,731–0,941. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,590. Наличие прогнозира-

лось при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 76,5 и 100,0 % соответственно.

Обсуждение

В настоящее время в литературе достаточно данных, описывающих изменения половых гормонов у мужчин с ЗНО яичка, после односторонней ОФЭ и адьювантного лечения (химиотерапия, лучевая терапия) [8]. Однако состояние гормонального статуса у этих больных до начала активного лечения и их взаимосвязи с клинико-патоморфологической характеристикой опухолевого процесса мало изучены [7]. В нашем исследовании выполнена дооперационная оценка уровня половых и гонадотропных гормонов, бета-ХГЧ и последующее выявление корреляции с гистологическими параметрами опухоли и распространенностью ЗНО яичка.

При распространении опухолевого процесса на семенной канатик мы наблюдали более высокие значения бета-ХГЧ, чем при опухоли, ограниченной яичком (pT3 vs pT1, $p < 0,03$). Данная закономерность, вероятнее всего, объясняется тем, что высокие значения бета-ХГЧ наблюдаются при несеминомных опухолях и при большем размере первичной опухоли. В свою очередь, такие новообразования, согласно нашим результатам и данным

Таблица 4/Table 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи размера опухоли и уровня половых и гонадотропных гормонов до ОФЭ в общей когорте пациентов

Results of correlation analysis of the relationship between tumor size and the level of sex and gonadotropic hormones prior to orchidectomy in the overall cohort of patients

| Показатели/Indicators | Характеристика корреляционной связи/ Characteristics of correlation | | |
|---|--|---|--------|
| | ρ | Теснота связи по шкале Чеддока/ Connection tightness on the Chaddock scale | ρ |
| Размер опухоли – Т общий/Tumor size – T total | 0,351 | Умеренная/Moderate | 0,004* |
| Размер опухоли – Т свободный/Tumor size – T free | 0,342 | Умеренная/Moderate | 0,008* |
| Размер опухоли – Эстрадиол/Tumor size – Estradiol | 0,292 | Слабая/Weak | 0,022* |
| Размер опухоли – ЛГ/Tumor size – LH | -0,287 | Слабая/Weak | 0,039* |
| Размер опухоли – ФСГ/Tumor size – FSH | -0,264 | Слабая/Weak | 0,040* |
| Размер опухоли – Пролактин/Tumor size – Prolactin | 0,097 | Нет связи/No connection | 0,460 |
| Размер опухоли – бета-ХГЧ/Tumor size – b-HCG | 0,244 | Слабая/Weak | 0,048* |

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); таблица составлена авторами

Notes: * – differences in indicators are statistically significant (p<0.05); created by the authors

Таблица 5/Table 5

Анализ размера опухоли в зависимости от общего Т
Analysis of tumor size depending on total T

| Показатели/Indicators | B | Стд. ошибка/Std. err. | t | p |
|----------------------------|-------|-----------------------|-------|---------|
| Перехват/Intercept | 1,914 | 0,740 | 2,588 | 0,012* |
| Т общий/Total testosterone | 0,160 | 0,041 | 3,893 | <0,001* |

Примечания: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); таблица составлена авторами.

Notes: * – differences in indicators are statistically significant (p<0.05); created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления вrastания в сеть яичка
Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of detecting ingrowth into the testicular network

| Предикторы/Predictors | Грубые/Unadjusted | | Скорректированные/Adjusted | |
|-----------------------|-------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | COR; 95 % ДИ | p | AOR; 95 % ДИ | p |
| бета-ХГЧ/b-HCG | 1,543; 1,071 – 2,221 | 0,02* | 1,543; 1,071 – 2,221 | 0,02* |

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05); таблица составлена авторами.

Notes: * – the influence of the predictor is statistically significant (p<0.05); created by the authors.

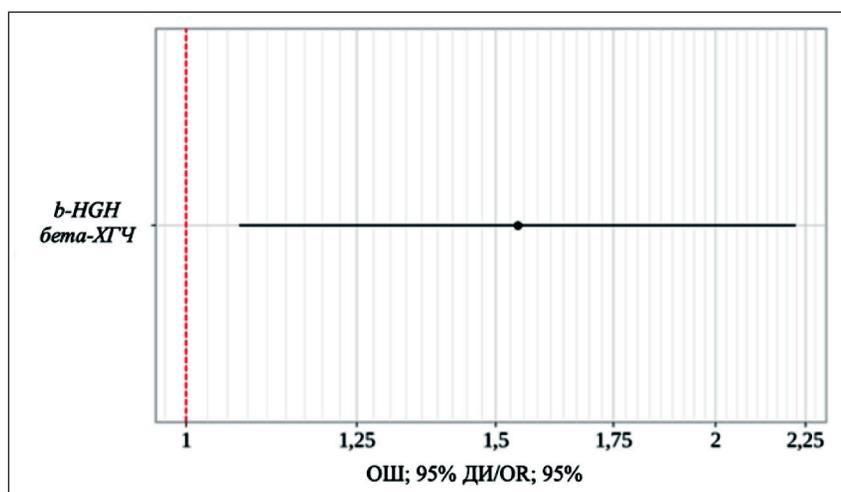


Рис. 6. Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов вrastания в сеть яичка. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Odds ratio estimates with 95 % CI for the studied predictors of tumor invasion into the rete testis. Note: created by the authors

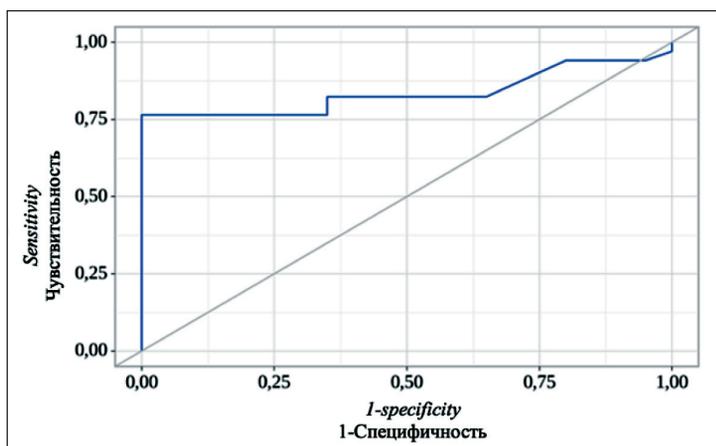


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности врастания в сеть яичка от значения логистической функции P.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. ROC curve characterizing the dependence of the probability of histological structure on the value of the logistic function P.

Note: created by the authors

литературы, могут привести к более агрессивному течению заболевания со склонностью к метастазированию [6, 9].

У больных с несеминомными опухолями мы отмечаем повышенные значения половых гормонов, бета-ХГЧ, как и сниженные в разной степени значения уровня гонадотропных гормонов по сравнению с пациентами с типичной семиномой. На данный момент лишь в нескольких проведенных исследованиях изучили аналогичную связь уровня гормонов перед ОФЭ с гистологическими подтипами ЗНО яичка. K.G. Pineault et al. описали взаимосвязь между уровнем гормонов перед ОФЭ и клинико-патоморфологическими характеристиками у 52 пациентов с ЗНО яичка [10]. Авторы пришли к выводу, что у больных с ЗНО яичка повышенный уровень эстрадиола перед ОФЭ является предиктором верификации несеминомной опухоли. Аналогичные данные получены P.J. Wiechno et al. [7], авторы указывают, что высокие концентрации бета-ХГЧ и эстрадиола нарушают работу ГГГ-оси по паранеопластическому механизму. При этом эстрадиол является значимым маркером несеминоматозных опухолей. Другие авторы также предполагают, что нарушения ГГГ-оси у мужчин с ЗНО яичка могут быть связаны либо с высокой концентрацией бета-ХГЧ, либо с высоким уровнем эстрадиола, секретлируемого первичной опухолью [11–15].

Наши данные показывают, что несеминомные опухоли связаны не только с повышением уровня эстрадиола и бета-ХГЧ, но и высокими значениями тестостерона (свободный и общий), пролактина и низкими значениями гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), что подтверждает аргументы как в пользу выработки эстрадиола под влиянием бета-ХГЧ, так и в отношении общих нарушений ГГГ-оси. На основании этих статистических различий нами разработана прогностическая модель, где при увеличении общего Т на 1 нмоль/л и пролактина на 1 мЕд/л шансы несеминомы увеличивается в 1,180 и 1,007 раза соответственно. Чувствительность и специфичность модели составили 82,1 и 76,9 % соответственно.

Врастание опухоли в сеть яичка сопровождалось низким значением ЛГ и высоким значением бета-ХГЧ, что выделяет эту связь и требует дальнейшего изучения. В настоящее время никаких дополнительных данных по этому аспекту нет. Также нами была разработана прогностическая модель, где при увеличении бета-ХГЧ на 1 мЕд/мл шансы выявления врастания в сеть яичка увеличивались в 1,543 раза. Чувствительность и специфичность модели – 76,5 и 100,0 % соответственно.

Согласно K.G. Pineault et al., повышенный уровень ЛГ и ФСГ перед ОФЭ был связан с большим размером первичной опухоли [10]. Данную ассоциацию авторы объясняют тем, что более крупное опухолевое образование разрушает окружающую паренхиму и приводит к нарушению процесса сперматогенеза с увеличением уровня ЛГ и ФСГ по механизму положительной обратной связи. Напротив, в нашем исследовании отмечено, что с увеличением размеров первичной опухоли выявляются высокие значения половых гормонов, бета-ХГЧ и низкие показатели гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). Сравнивая результаты исследований других авторов и результаты нашего исследования, можно предположить, что такая закономерность может быть связана с высокой экспрессией бета-ХГЧ и эстрадиола первичной опухолью, которые, в свою очередь, стимулируют функции клеток Лейдига и по принципу отрицательной обратной связи подавляют продукцию гонадотропных гормонов.

Согласно литературным данным, ЛГ и бета-ХГЧ представляют собой морфологически схожие полипептидные гормоны, обладающие способностью стимулировать одни и те же рецепторы [11]. Этот факт объясняет разрушающее действие высоких концентраций бета-ХГЧ на ГГГ ось. Другие исследователи также указывают на то, что концентрация бета-ХГЧ у больных ЗНО яичка коррелирует с концентрацией тестостерона, пролактина, эстрадиола и гонадотропинов [13–15].

Наше исследование имеет определенные ограничения, которые заслуживают обсуждения. В исследование включено относительно небольшое количество пациентов (n=66), что может обуслов-

ливать недостаточную мощность статистического анализа. Однако полученные данные обладают потенциалом для продолжения исследования на больших выборках. Рекомендуется провести исследования с участием более крупных когорт пациентов с целью выявления факторов (таких как статус курения, активность, наследственные заболевания, крипторхизм, микролитиаз яичка, тиреотропный гормон), влияющих на ГГГ-ось, чтобы помочь смягчить эти ограничения и предоставить дополнительные доказательства важных взаимосвязей между уровнями гормонов перед ОФЭ и характеристиками ЗНО яичка.

Заключение

Целью проспективного одноцентрового исследования были анализ взаимосвязи уровня гормонов с клинической стадией и гистологическими

характеристиками опухоли у пациентов с раком яичка и разработка прогностических моделей. Полученные данные позволяют предположить, что несеминомные опухоли связаны с изменениями ГГГ-оси, характеризующимися высокими значениями половых гормонов и низкими значениями гонадотропных гормонов до ОФЭ, что связано с большими размерами первичной опухоли. Кроме того, низкое значение ЛГ и высокое значение бета-ХГЧ являются предикторами прорастания опухоли в сеть яичка. Также высокие уровни бета-ХГЧ связаны с более агрессивной биологией опухоли и плохим прогнозом. Исследование подчеркивает важность предоперационной гормональной оценки для прогнозирования клинических и патоморфологических характеристик ЗНО яичка и разработки эффективных прогностических моделей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, 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. Bandak M., Aksglaede L., Juul A., Rorth M., Daugaard G. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47(17): 2585–91. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.026.
4. Bandak M., Jørgensen N., Juul A., Lauritsen J., Kier M.G.G., Mortensen M.S., Daugaard G. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *Eur Urol Focus.* 2018; 4(4): 591–8. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.018.
5. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C., Kreiberg M., Skott J.W., Agerbaek M., Holm N.V., Daugaard G. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. *J Urol.* 2018; 200(4): 794–800. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.077.
6. Heinzlbecker J., Katzmarzik M., Weiss C., Trojan L., Michel M.S., Haecker A. Changes of stage, predictive factors and adjuvant treatment modalities in seminomatous testicular cancer from 1987 to 2007 and their impact on the status of metastasis, recurrence-free and overall survival: a single-center analysis. *Urol Int.* 2011; 87(3): 282–7. doi: 10.1159/000329768.
7. Wiechno P.J., Kowalska M., Kucharz J., Sadowska M., Michalski W., Poniatowska G., Jońska-Gmyrek J., Rzymkowska J., Nietupski K., Demkow T. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. *Med Oncol.* 2017; 34(5): 84. doi: 10.1007/s12032-017-0943-0.
8. Bandak M., Jørgensen N., Juul A., Vogelius I.R., Lauritsen J., Kier M.G.G., Mortensen M.S., Glovinski P., Daugaard G. Testosterone

deficiency in testicular cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2016; 4(3): 382–8. doi: 10.1111/andr.12177.

9. Dieckmann K.P., Simonsen-Richter H., Kulejewski M., Anheuser P., Zecha H., Isbarn H., Pichlmeier U. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int.* 2019. doi: 10.1155/2019/5030349.

10. Pineault K.G., Cheaib J.G., Herati A.S., Pierorazio P.M. Associations of preorchietomy hormone levels to testicular germ cell tumor pathology, clinical stage, and size. *Asian J Androl.* 2021; 23(2): 224–6. doi: 10.4103/aja.aja_27_20.

11. Boime I., Ben-Menahem D. Glycoprotein hormone structure-function and analog design. *Recent Prog Horm Res.* 1999; 54: 271–88; discussion 288–9.

12. Duparc C., Boissiere-Yeverka G., Lefebvre H., Laquerriere A., Vuillermet P., Landreat A., Ivell R., DeRoux N., Kuhn J.M. An oestrogen-producing seminoma responsible for gynaecomastia. *Horm Metab Res.* 2003; 35(5): 324–9. doi: 10.1055/s-2003-41310.

13. de Bruin D., de Jong I.J., Arts E.G., Nuver J., Dullaart R.P., Sluiter W.J., Hoekstra H.J., Sleijfer D.T., Gietema J.A. Semen quality in men with disseminated testicular cancer: relation with human chorionic gonadotropin beta-subunit and pituitary gonadal hormones. *Fertil Steril.* 2009; 91(6): 2481–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.016.

14. Madersbacher S., Gerth R., Mann K., Dirnhofner S., Berger P. Gonadotrophin secretion patterns in testicular cancer patients with greatly increased human chorionic gonadotrophin serum concentrations. *J Endocrinol.* 1998; 159(3): 451–8. doi: 10.1677/joe.0.1590451.

15. Watanabe M., Fuji K., Suzuki K., Kitamura T., Okumura D., Kasahara T., Igarashi T., Masuyama T., Hiramori T., Higaki M., Yoshida H. [Endocrine profiles and gonadotropin response to Gn-RH of men with testicular cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2003; 94(5): 543–50. Japanese. doi: 10.5980/jpnjuro11989.94.543.

Поступила/Received 12.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 31.01.2023

Принята к публикации/Accepted 05.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Холбобозода Рустам Файзулло, аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0001-6323-1987.

Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, первый проректор – проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Воробьев Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; уролог, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3426-9843. ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Толкачев Александр Олегович, уролог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7217-6259. ORCID: 0000-0002-8630-6072.

Крашенинников Алексей Артурович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9395-1160. ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Тараки Ивад Ахмадович, уролог, онколог отдела онкоурологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1870-3607.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член-корр. РАО, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Холбобозода Рустам Файзулло: сбор и обработка материала, написание текста.

Костин Андрей Александрович: дизайн исследования.

Воробьев Николай Владимирович: критическая оценка текста на предмет содержания.

Толкачев Александр Олегович: сбор и обработка материала, оформление таблиц.

Крашенинников Алексей Артурович: статистическая обработка материала.

Тараки Ивад Ахмадович: научное редактирование текста, работа с литературными источниками.

Каприн Андрей Дмитриевич: концепция и дизайн исследования, контроль исследования.

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 Российского университета дружбы народов (Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6), протокол № 10 от 22.09.2022.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Rustam F. Kholboboza, MD, Postgraduate, Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0001-6323-1987.

Andrey A. Kostin, MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, first Vice-Rector for research, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology, RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0792-6012.

Nikolay V. Vorobyev, MD, PhD, Deputy Director for Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Urologist, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5597-9533.

Aleksandr O. Tolkahev, MD, Urologist, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8630-6072.

Aleksey A. Krasheninnikov, MD, PhD, Head of the Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9854-7375.

Ivad A. Taraki, MD, Urologist, Department of Oncourology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1870-3607.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member, Russian Academy of Education, General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia);

Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of urologic oncology, RUDN University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rustam F. Kholbobozoda: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Andrey A. Kostin: research design.

Nikolay V. Vorobyev: critical revision of the manuscript for the important intellectual content.

Alexander O. Tolkachev: data collection and processing, design of tables.

Alexei A. Krashennnikov: statistical processing.

Ivad A. Taraki: scientific text editing, work with literary sources.

Andrey D. Kaprin: concept and design of the study, supervision.

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 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 RUDN University (6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia), protocol No. 10 dated September 22, 2022.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: *Перепечаева М.Л., Горева О.Б., Березина О.В., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю.* miR-155 и miR-223 как маркеры клинических особенностей течения хронического лимфолейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 75–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-75-86

For citation: *Perpechaeva M.L., Goreva O.B., Berezina O.V., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu.* miR-155 and miR-223 as markers of biological and clinical features of chronic lymphocytic leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 75–86. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-75-86

miR-155 И miR-223 КАК МАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

М.Л. Перепечаева¹, О.Б. Горева¹, О.В. Березина², Т.И. Поспелова²,
А.Ю. Гришанова¹

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – заболевание, которое характеризуется высокой межиндивидуальной гетерогенностью как клинического течения, так и молекулярных паттернов экспрессии генов и регуляторных РНК, способных оказывать влияние на патологический процесс. Вовлеченность регуляторных miR-155 и miR-223 в патогенез ХЛЛ в целом известна, но информации о возможных колебаниях экспрессии miR-155 и miR-223 в зависимости от динамики развития патологического процесса и характеристик врачебного вмешательства недостаточно. **Цель исследования** – изучение уровня экспрессии miR-155 и miR-223 у больных ХЛЛ с разными биологическими, клиническими особенностями и характеристиками проводимой терапии в субстратах периферической крови: плазме, лимфоцитах, внеклеточных везикулах, а также в костном мозге. **Материал и методы.** При выполнении работы использовались образцы периферической крови и костного мозга 38 пациентов с диагнозом ХЛЛ из Городского гематологического центра ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» с 2016 по 2017 г. Оценка уровня экспрессии miR-155 и miR-223 проводилась методом ОТ-ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan. Оценка значимости различий групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни либо непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни. **Результаты.** Выявлена высокая гетерогенность исследуемых показателей. Анализ продемонстрировал сниженный уровень экспрессии miR-155 и miR-223 в микровезикулах у больных с неблагоприятными хромосомными aberrациями в сравнении с пациентами с хромосомными нарушениями или нормальным кариотипом, ассоциированными с промежуточным влиянием на прогноз ХЛЛ, а также повышенный уровень miR-223 в лимфоцитах периферической крови нелеченых больных ХЛЛ по сравнению с лечеными пациентами. **Заключение.** Выявлены различия уровня экспрессии miR-155 и miR-223 в зависимости от хромосомных aberrаций и проведения полихимиотерапии. Полученные предварительные итоги являются заделом для последующих более крупных исследований уровней miR у пациентов с ХЛЛ в зависимости от особенностей течения и лечения заболевания.

Ключевые слова: ХЛЛ, miR-155, miR-223, внеклеточные везикулы, лимфоциты, периферическая кровь, костный мозг, течение ХЛЛ, прогноз ХЛЛ, лечение ХЛЛ.

miR-155 AND miR-223 AS MARKERS OF BIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

M.L. Perepechaeva¹, O.B. Goreva¹, O.V. Berezina², T.I. Pospelova²,
A.Yu. Grishanova¹

¹Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2/12, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease characterized by large individual differences both in the clinical course and in molecular patterns of expression of genes and regulatory RNAs, which can influence pathological changes. The involvement of regulatory microRNAs miR-155 and miR-223 in the pathogenesis of CLL is fairly well known, but there is insufficient information about possible fluctuations in the expression of miR-155 and miR-223 depending on the time course of pathology development and on parameters of medical treatment. **Purpose** – to investigate the expression of miR-155 and miR-223 in patients having CLL with different biological and clinical features and different characteristics of treatment in terms of peripheral-blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow. **Material and Methods.** This work involved samples of peripheral blood and bone marrow from 38 patients with a diagnosis of CLL from the City Hematology Center at the government-funded healthcare institution (Novosibirsk Oblast) City Clinical Hospital No. 2 from the years 2016 to 2017. Assessment of miR-155 and miR-223 expressions was carried out by reverse-transcription real-time PCR according to the TaqMan principle. Significance of differences between groups was evaluated either by the nonparametric Mann–Whitney test or by the nonparametric Kruskal–Wallis test with subsequent pairwise comparisons via the Mann–Whitney test. **Results.** High variation of the analyzed parameters was found. The expression levels of miR-155 and miR-223 in microvesicles of patients with unfavorable chromosomal anomalies were lower than those in patients with the chromosomal aberrations (or the normal karyotype) associated with a moderate effect on CLL prognosis. The expression level of miR-223 in peripheral blood lymphocytes of untreated patients with CLL was higher than that observed in treated patients. **Conclusion.** Differences in the expression levels of miR-155 and miR-223 were identified depending on chromosomal aberrations and polychemotherapy. Our preliminary results will provide the basis for future larger studies on levels of microRNAs in CLL patients having specific features of the development, clinical course, and treatment of the disease.

Key words: CLL, miR-155, miR-223, extracellular vesicles, lymphocytes, peripheral blood, bone marrow, CLL course, CLL prognosis, CLL treatment.

Введение

МикроРНК (miR) представляют собой эндогенные малые некодирующие регуляторные РНК, вовлеченные в регуляцию широкого спектра биологических процессов, включая канцерогенез [1]. Связь miR с онкологическими заболеваниями может быть опосредована aberrациями последовательностей ДНК, содержащих miR, нарушением контроля их транскрипции, дефектами биогенеза miR, наконец, нарушением регуляции эпигенетических изменений, опосредуемых miR. Зрелые miR опосредуют репрессию своих генов-мишеней, взаимодействуя с их мРНК [2, 3].

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – по международной классификации chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) [4] – определяют как опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующуюся пролиферацией и накоплением aberrантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тка-

нях [5]. Хронический лимфолейкоз – неизлечимое злокачественное новообразование, на долю которого в западных странах приходится почти треть лейкозов и при котором наблюдается высокая межиндивидуальная клиническая и молекулярная гетерогенность [6–8]. Эта гетерогенность дополнительно усложняется изменением экспрессии генов и событиями эпигенетической регуляции, за которые отвечают регуляторные РНК, включая miR, выступающие в роли онкогенов либо супрессоров опухолей [9, 10].

Известные геномные биомаркеры для определения прогноза или ответа на лечение при ХЛЛ представляют собой мутации генов и хромосомные aberrации (ХА). Самым частым хромосомным нарушением является делеция 13q.14, которая ассоциирована с благоприятным прогнозом заболевания, мутациями в генах вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgVH) и типичной морфологией опухолевых клеток. Трисомия

по 12 хромосоме встречается в 7–25 % случаев ХЛЛ, коррелирует с промежуточным прогнозом, атипичной морфологией клеток, яркой экспрессией CD20, хорошим ответом на ритуксимаб. Делеция 11q.22 и делеция 17p.13 встречаются в 3–15 % и 5–12 % соответственно и ассоциированы с отсутствием мутаций в генах IgVH, быстрым прогрессированием заболевания и неблагоприятным исходом. Делеция 17p.13 нарушает функцию белка TP53 и, наряду с мутациями в гене TP53, включена в международный прогностический индекс ХЛЛ (МПИ). В МПИ также входят такие показатели, как мутационный статус генов IgVH, стадия по Binet, возраст, уровень бета2-микроглобулина. Определение мутаций в гене TP53 и мутаций в генах IgVH в реальной клинической практике представляет значительные трудности, в связи с чем расчет МПИ не всегда возможен.

С некоторыми из известных прогностических биомаркеров связывают ряд паттернов miR, например, с малым количеством мутаций в генах IgVH или высоким уровнем экспрессии ZAP-70 в лейкозных клетках [9]. В частности, показана связь с развитием ХЛЛ aberrантной экспрессии miR-155 и miR-223. Например, выявлены более высокие уровни экспрессии miR-223 в лимфоцитах периферической крови пациентов с низким риском прогрессирования ХЛЛ по сравнению с группой высокого риска [10]. Экспрессия miR-223 в мононуклеарах периферической крови ниже у пациентов с ХЛЛ по сравнению со здоровым контролем [11]. Интересно, что экспрессия miR-223 оказалась ниже у курящих пациентов с ХЛЛ, чем у некурящих [11].

В отличие от miR-223, уровень экспрессии miR-155 не связан со статусом IgVH [10], но есть свидетельства, что miR-155 является онкогеном при ХЛЛ [9, 12–14]. Так, при проведении полногеномного секвенирования малых РНК был идентифицирован паттерн дифференциальной регуляции восьми miR при ХЛЛ, среди которых обнаружилась активированная miR-155 [9]. Выявлена повышенная экспрессия miR-155 в сыворотке крови пациентов с ХЛЛ по сравнению со здоровым контролем; miR-155 была обнаружена в циркулирующих микровезикулах больных ХЛЛ [12]. Определены гиперэкспрессия miR-155 в лимфоцитах и в плазме больных ХЛЛ и ее связь с плохим прогнозом и прогрессированием заболевания [14].

Уровень экспрессии пяти miR человека, включая miR-155-5p и miR-223-3p, определен в сыворотке 224 пациентов с ХЛЛ и у 224 здоровых лиц. Среднее время от момента сбора крови до постановки диагноза ХЛЛ составило 10 лет. Активация miR-155-5p связана с последующим риском развития ХЛЛ, хотя прогностическая эффективность была небольшой. Уровень miR-223-3p не был связан с риском развития ХЛЛ [6]. Устойчивость miR в системном кровотоке делает

их подходящими диагностическими маркерами [6, 11], и, согласно имеющимся данным, уровень экспрессии miR-155 и miR-223 может быть маркером при ХЛЛ [11, 12].

Целью исследования стало выявление возможных закономерностей различий уровня экспрессии miR-155 и miR-223 между больными с разными биологическими и клиническими особенностями ХЛЛ, характеристиками терапии заболевания, а также в костном мозге и в субстратах крови: плазме, лимфоцитах, внеклеточных везикулах у пациентов с ХЛЛ.

Материал и методы

Использовали образцы клинического материала – периферической крови и костного мозга 38 пациентов, которые с 2016 по 2017 г. получали лечение в Городском гематологическом центре ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» – клинической базе ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Всем пациентам установлен диагноз ХЛЛ. Диагностика ХЛЛ и показания к терапии определялись в соответствии с международными критериями IWCLL 2008 г. и российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний [15, 16]. Материал для исследования забирали до начала терапии.

Средний возраст больных составил $62,6 \pm 8,5$ года (43–77 лет). Распределение по полу: 23 мужчины и 15 женщин. Наиболее частым клиническим проявлением был лимфолифферативный синдром, включающий лимфаденопатию, которая определялась у 21 (55 %) пациента, и спленомегалию – у 20 (53 %) больных ХЛЛ. Показатели гемограммы до начала лечения представлены в табл. 1. Инфильтрация костного мозга аномальными клетками, сопровождающаяся вытеснением здоровых кроветворных клеток и выходом аномальных клеток в кровотоки, определяет абсолютный лимфоцитоз, развитие анемического синдрома и тромбоцитопении у пациентов с ХЛЛ. Стадию заболевания определяли по Binet, и среди обследованных пациентов с ХЛЛ стадия А наблюдалась у 13 (34 %), стадия В – у 18 (47 %), стадия С – у 7 (18 %) больных.

Определение хромосомных aberrаций проводилось с помощью стандартного цитогенетического исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Пациенты разделены на 2 группы на основании потенциального влияния на прогноз выявленных хромосомных нарушений. В 1-ю группу вошли 24 (63 %) пациента с трисомией 12 хромосомы, нормальным кариотипом или генетическими аномалиями неопределенного значения, которые не ассоциированы с отчетливым благоприятным или неблагоприятным прогностическим значением, занимая промежуточную позицию. Во 2-ю группу

Показатели гемограммы и миелограммы у больных ХЛЛ
Hemogram and myelogram parameters in patients with CLL

| Показатель анализа крови/Bloodwork parameter | Среднее значение/Mean | Кол-во случаев/Number of cases |
|--|-----------------------|--------------------------------|
| Гемоглобин (120–170 г/л)/ Hemoglobin (120–170 g/L) | 140,43 ± 12,13 | 29 (76,32 %) |
| Анемия легкой степени (Hb=110–90 г/л)/ Mild anemia (Hb=110–90 g/L) | 102,17 ± 6,05 | 6 (15,79 %) |
| Анемия средней степени (Hb=89–70 г/л)/ Moderate anemia (Hb=89–70 g/L) | 79,00 ± 4,24 | 2 (5,26 %) |
| Анемия тяжелой степени (Hb<70 г/л)/ Severe anemia (Hb<70 g/L) | 50 | 1 (2,63 %) |
| Тромбоциты/ (150–400 × 10 ⁹ /л)/ Platelets (150–400 × 10 ⁹ /L) | 140,43 ± 12,13 | 34 (89,47 %) |
| Тромбоцитопения (Тр<100 × 10 ⁹ /л)/ Thrombocytopenia (Pt<100 × 10 ⁹ /L) | 24,75 ± 7,93 | 4 (10,53 %) |
| Лейкоциты (Lc=3–9 × 10 ⁹ /л)/ Leukocytes (Lc=3–9 × 10 ⁹ /L) | 5,52 ± 1,58 | 16 (42,11 %) |
| Лейкоцитоз (Lc=9–30 × 10 ⁹ /л)/ Leukocytosis (Lc=9–30 × 10 ⁹ /L) | 17,45 ± 6,70 | 15 (39,47 %) |
| Гиперлейкоцитоз (Lc>30 × 10 ⁹ /л)/ Hyperleukocytosis (Lc>30 × 10 ⁹ /L) | 108,09 ± 114,04 | 7 (18,42 %) |
| Лимфоциты крови (L=19–37 %)/ Blood lymphocytes (L=19–37 %) | 5,26 ± 7,07 | 14 (36,84 %) |
| Лимфопения (L<19 %)/ Lymphopenia (L<19 %) | 10,75 ± 5,85 | 4 (10,53 %) |
| Лимфоцитоз (L>37 %)/ Lymphocytosis (L>37 %) | 77,10 ± 18,66 | 20 (52,63 %) |
| Лимфоциты костного мозга, %/ Bone marrow lymphocytes, % | 70,33 ± 25,00 | 38 (100 %) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

вошли 13 (34 %) больных с делецией 11q или делецией 17p, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Один пациент, у которого выявлена изолированная делеция 13q, ассоциированная с благоприятным прогнозом заболевания, в дальнейший анализ не включен.

У всех пациентов определялись показания к началу терапии согласно критериям IWCLL 2008 [15], на основании которых часть больных была включена в группу с показаниями к терапии, в которую вошли 22 (58 %) пациента, и часть – в группу без показаний к терапии – 16 (42 %) человек.

Все пациенты с показаниями к терапии получили 2–8 курсов полихимиотерапии (ПХТ), использовались стандартные протоколы R-SOP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон), R-FC или R-FC lite (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан), BR (бендамустин, ритуксимаб), R-CHOP или mini R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон). При оценке эффективности лечения обследование пациентов проводилось согласно рекомендациям IWCLL 2008 [15].

Венозную кровь забирали в пластиковые пробирки с добавлением ЭДТА. Кровь разводили

в 2 раза в PBS. В пробирку, содержащую 3 мл раствора для выделения лимфоцитов (фиколлурографин, ООО «БиолоТ»), наслаивали кровь, не допуская смешивания жидкостей. Центрифугировали пробирку при 1000 об/мин в течение 40 мин. Лимфоциты отсасывали в сухую коническую центрифужную пробирку, добавляли 2–3 мл холодного PBS, гомогенизировали и центрифугировали при 1000 об/мин 10 мин. Надосадочную жидкость сливали, отмывку повторяли дважды. Выделение моноклеаров костного мозга проводилось аналогичным образом.

Выделение микровезикул из плазмы крови проводили следующим образом. Кровь центрифугировали в течение 20 мин при 2500 g, затем при тех же условиях центрифугировали полученную плазму. Супернатант в количестве 0,5 мл центрифугировали при 4 °C в течение 40 мин при 13000 g, к полученному осадку добавляли 1 мл фосфатно-солевого буфера и центрифугировали еще раз при 4 °C в течение 40 мин при 100000 g. Осадок (фракция микровезикул) ресуспендировали в 0,3 мл фосфатно-солевого буфера.

Суммарную РНК выделяли с помощью набора для выделения РНК Тризол («Ambion», США)

Таблица 2/Table 2

Последовательности олигонуклеотидов для проведения ОТ-ПЦР
Oligonucleotide sequences for reverse-transcription PCR

| miR | Тип/Type | Последовательность (5'→3')/ Sequence (5'→3') | Ссылка/ References |
|---------|---|---|-----------------------|
| miR-155 | Адаптер/Adapter | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACCCCTAT | [25] |
| | Прямой/Forward | GCCGCTTAATGCTAATCGTG | |
| | Зонд/Probe | [FAM]TTCGCACTGGATACGACACCCCTAT[BHQ1] | |
| miR-223 | Адаптер/Adapter | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAACCTCAGC | [25] |
| | Прямой/Forward | GCCGCCGTGTATTGACAA | |
| | Зонд/Probe | [FAM]TTCGCACTGGATACGACAACCTCAGC[BHQ1] | |
| RNU6-1 | Адаптер/Adapter | GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACGGCCATGC | [26] |
| | Прямой/Forward | GCCGCATACAGAGAAGATTA | |
| | Зонд/Probe | [FAM]TTCGCACTGGATACGACGGCCATGC[BHQ1] | |
| | Обратный (общий)/Reverse (common) | AGTGCAGGGTCCGAGGTA | [27] |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили с помощью обратной транскриптазы M-MuLV-RH «Promega» (США) согласно инструкции производителя с модификациями. В реакции использовалось 8 пкмоль микроРНК-специфичного праймера-адаптора шпильевидной конструкции (последовательности представлены в табл. 2.), 25 е.а. ингибитора РНКаз и 1 нг РНК. Смесь инкубировали в течение 30 мин при 18 °С, затем в течение 30 мин при 42 °С и 5 мин при 85 °С.

Оценка экспрессии генов проводилась при помощи ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan на оборудовании iCycler CFX96 real-time PCR detection system (Bio-Rad Laboratories, USA). В качестве гена домашнего хозяйства (эталонного гена) использовалась малая ядерная РНК U6, одна из наиболее часто используемых в этом качестве при анализе miR [17]. Реакцию проводили в следующих условиях: начальная денатурация при 95 °С в течение 3 мин, затем 40 циклов: денатурация при 95 °С в течение 15 с и отжиг при 60 °С в течение 30 с. Каждый образец амплифицировали трижды. Для оценки экспрессии применялся показатель ΔСТ. Метод 2^{-ΔСТ} используется для относительного количественного анализа данных ПЦР в реальном времени [18]. При данном методе используется информация о СТ, полученная из системы при проведении ПЦР в реальном времени, для вычисления относительной экспрессии генов в целевых и эталонных образцах с использованием эталонного гена в качестве нормализатора. ΔСТ=СТ (ген-мишень) – СТ (эталонный ген).

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета для статистической обработки STATISTICA software, MS Excel и GraphPad Prism 10. Характер распределения данных определяли с использованием критерия

Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса. Проводилась оценка значимости различий групп с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни либо непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни. При представлении результатов в виде X ± m показатель вариабельности m представляет собой среднеквадратичное отклонение. Значения уровня экспрессии miR-155 и miR-223 представлены в виде медианы и 1 и 3 квартилей – Me (Q1; Q3).

Результаты

На рис. 1 представлены значения уровня экспрессии miR-155 и miR-223 в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в общей выборке больных ХЛЛ. Оценка с помощью критерия Краскела–Уоллиса показала значимость различий – p=0,03 для экспрессии miR-155 и p=0,83 для экспрессии miR-223. Попарное сравнение с помощью U-критерия Манна–Уитни выявило, что наибольший уровень экспрессии miR-155 наблюдается в лимфоцитах периферической крови – 225,97 (17,15; 3902,01), где он на порядок выше, чем в плазме крови, – 11,47 (0,36; 156,33; p=0,01) и во внеклеточных везикулах – 6,63 (0,08; 221,32; p=0,01) (рис. 1А). Различий уровня экспрессии miR-223 в исследованных субстратах не выявлено (рис. 1Б).

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-155 и miR-223 со стадией ХЛЛ, отражающей распространенность и прогрессию опухоли, а также медиану общей выживаемости, которая на А стадии не отличается от общепопуляционной, на стадии В составляет 7 лет, на стадии С – 2 года (по Binet). Оценка с помощью критерия Краскела–Уоллиса показала отсутствие достоверных различий в группах пациентов с разными стадиями

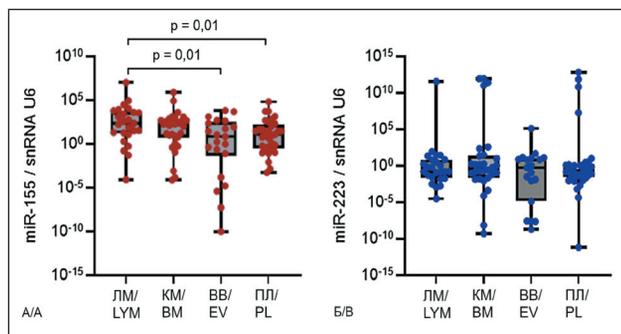


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии микроРНК miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге у больных ХЛЛ.

Примечания: ЛМ – лимфоциты; КМ – костный мозг; ВВ – внеклеточные везикулы; ПЛ – плазма крови. Данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The relative expression level of microRNA miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in patients with CLL. Notes: LYM – lymphocytes; BM – bone marrow; EV – extracellular vesicles; PL – blood plasma. Data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

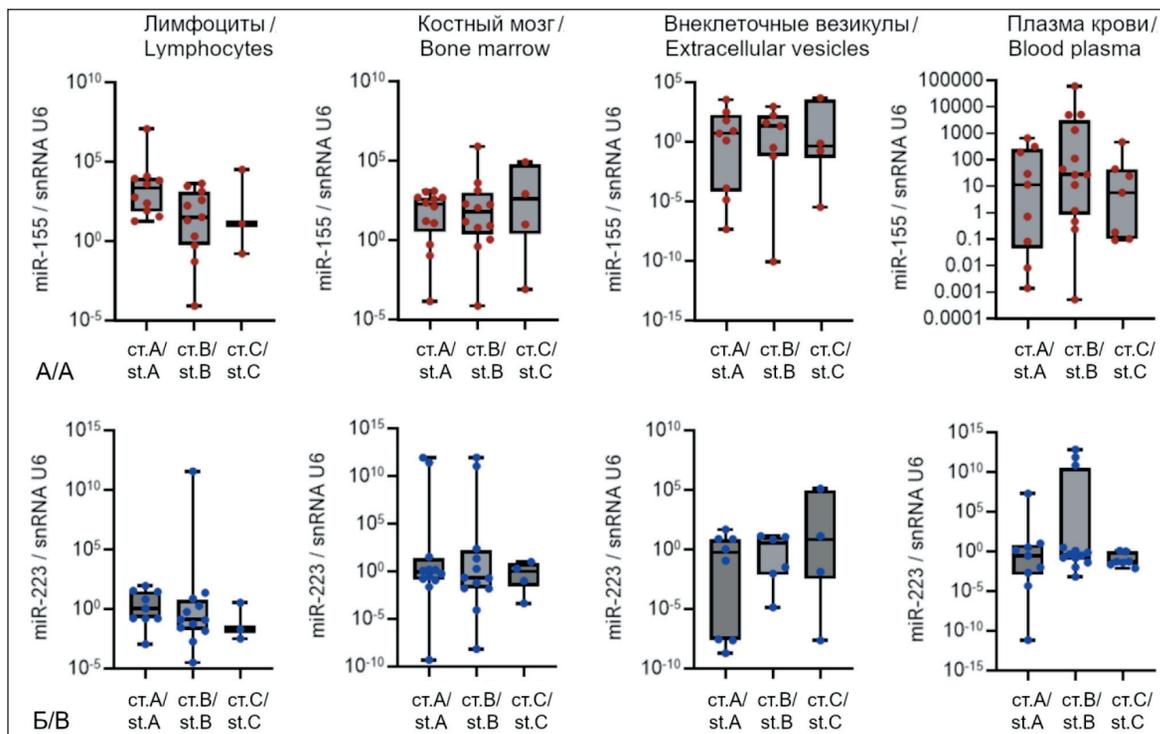


Рис. 2. Уровень экспрессии miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в группах пациентов с разной стадией (ст.) заболевания. Примечания: данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The expression level of miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in groups of patients at different stages (st.) of the disease. Notes: data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

ХЛЛ для экспрессии miR-155 (рис. 2А) и miR-223 (рис. 2Б) во всех исследованных субстратах крови и костном мозге.

Проведено попарное сравнение с помощью U-критерия Манна–Уитни между группами пациентов с ХЛЛ, разделенными на основании потенциального влияния ХА на прогноз заболевания. В 1-ю группу вошли пациенты с трисомией 12 хромосомы, нормальным кариотипом или генетическими аномалиями неопределенного значения, которые не ассоциированы с отчетливым благоприятным или неблагоприятным прогностическим значением, занимая промежуточную позицию. Во 2-ю группу вошли больные с делецией 11q или делецией 17p, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Анализ показал значимо повышенный уровень экспрессии miR-155 – 4,16 (0,0002; 51,98; p=0,049) (рис. 3А) и miR-223 – 6,82 (0,00041; 13,36; p=0,013) (рис. 3Б) в микровезикулах у больных в 1-й группе по сравнению с 2-й группой: miR-155 – 0,22 (0,08; 221,32) и miR-223 – 0,07 (0,005; 9,48). Других значимых различий уровня экспрессии miR-155 и miR-223 в исследованных субстратах в зависимости от хромосомных нарушений не было выявлено.

В группу с показаниями к терапии вошли 22 (58 %) пациента, в группу без показаний к терапии – 16 (42 %) больных. Изучена возможная связь уровня экспрессии miR-155 и miR-223 с этим параметром, отражающим интенсивность патологического процесса (рис. 4). При анализе экспрессии

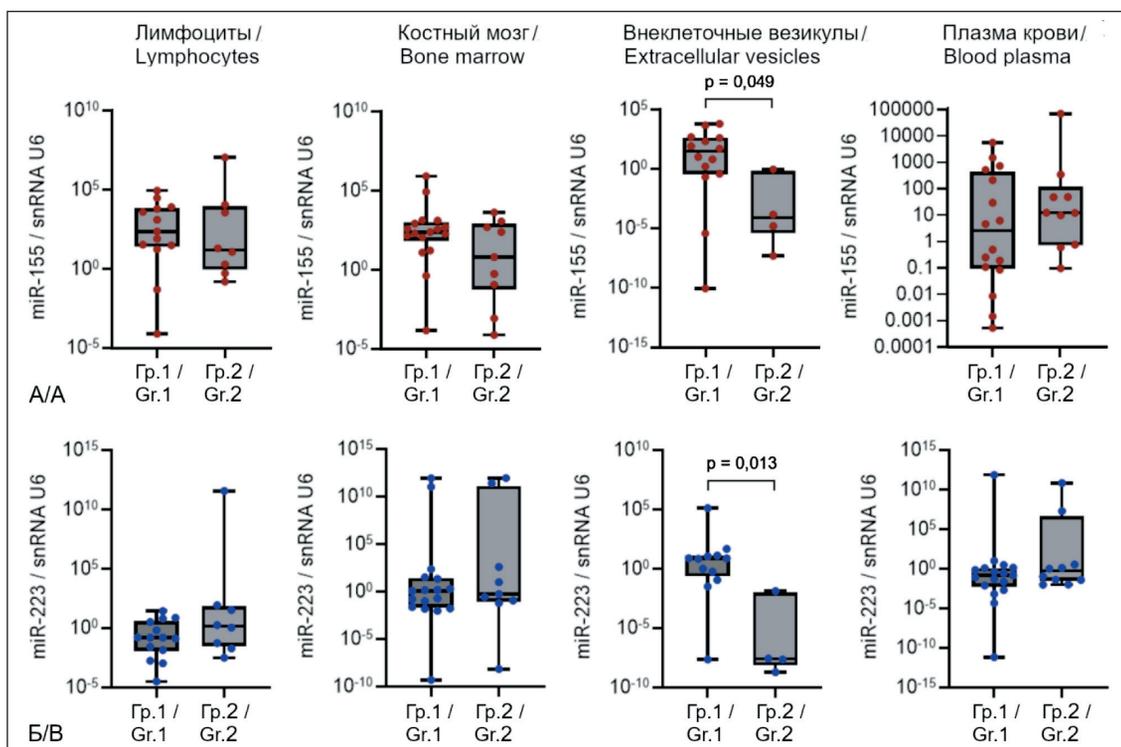


Рис. 3. Уровень экспрессии miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в группах пациентов с хромосомными aberrациями разного прогностического значения. Gr. 1 – группа 1; Gr. 2 – группа 2. Примечания: данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. The expression level of miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in groups of patients with chromosomal aberrations (CAs) of different prognostic significance levels. Gr. 1 – group 1; Gr. 2 – group 2. Notes: data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

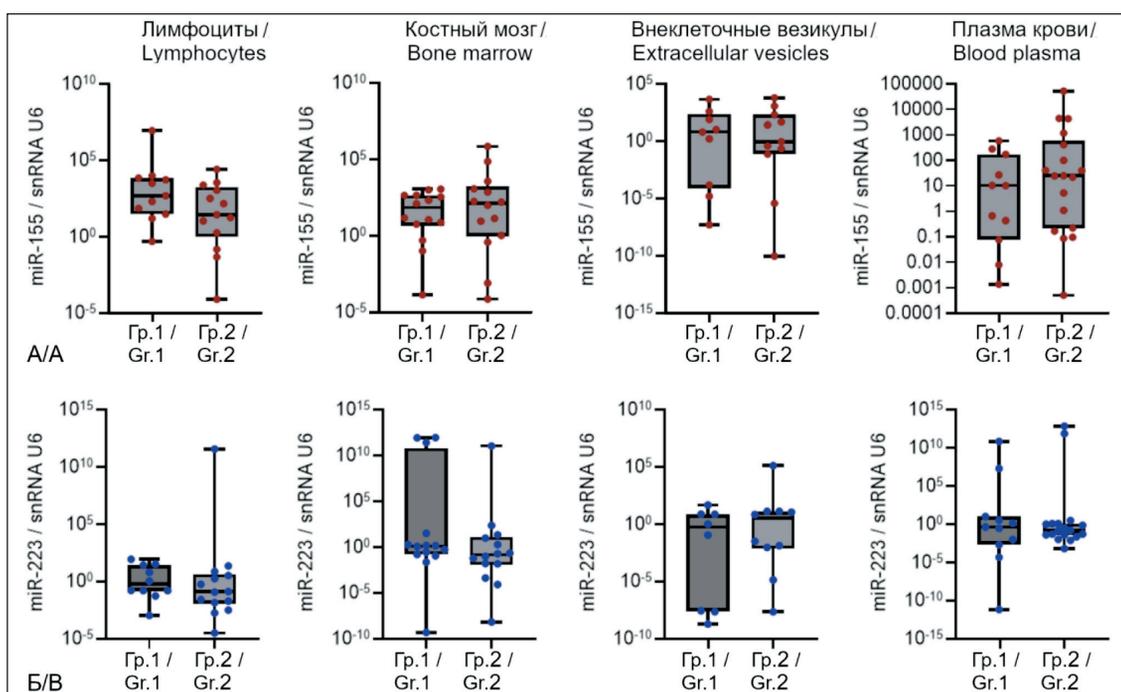


Рис. 4. Уровень экспрессии miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в группах пациентов без показаний (Gr. 1) и с показаниями (Gr. 2) к терапии. Примечания: данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. The expression level of miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in groups of patients without (Gr. 1) or with (Gr. 2) indications for treatment. Notes: data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

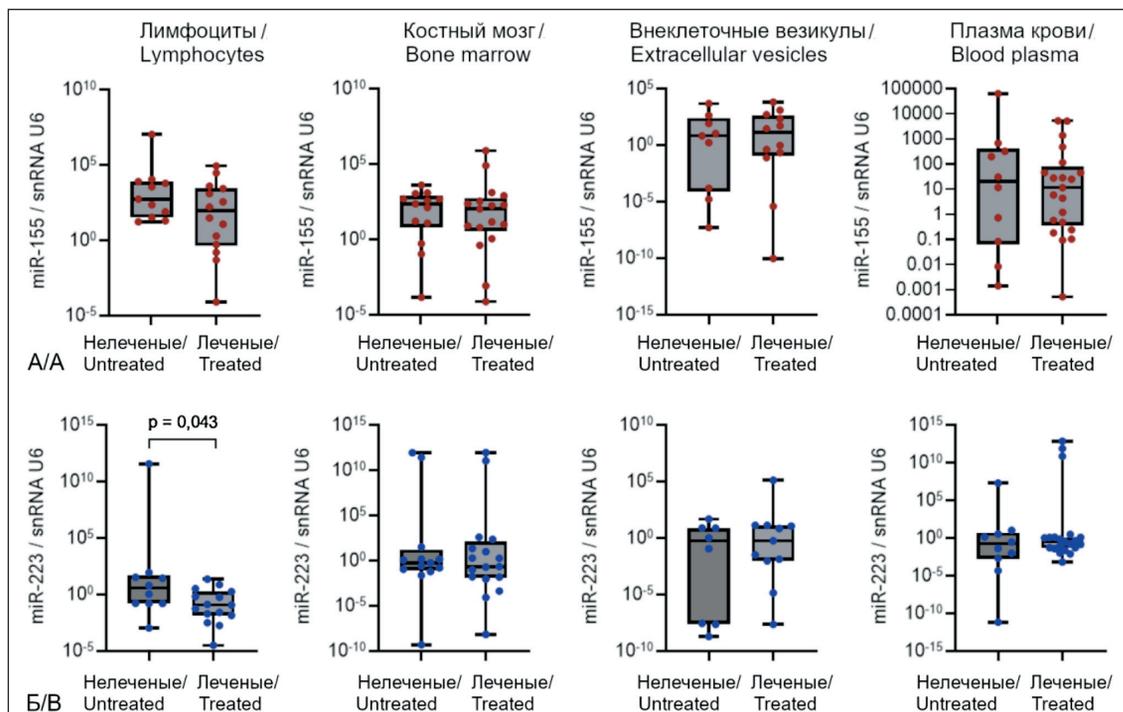


Рис. 5. Уровень экспрессии miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в группах нелеченых и леченых больных ХЛЛ. Примечания: данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. The expression level of miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in groups of untreated and treated patients with CLL. Notes: data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

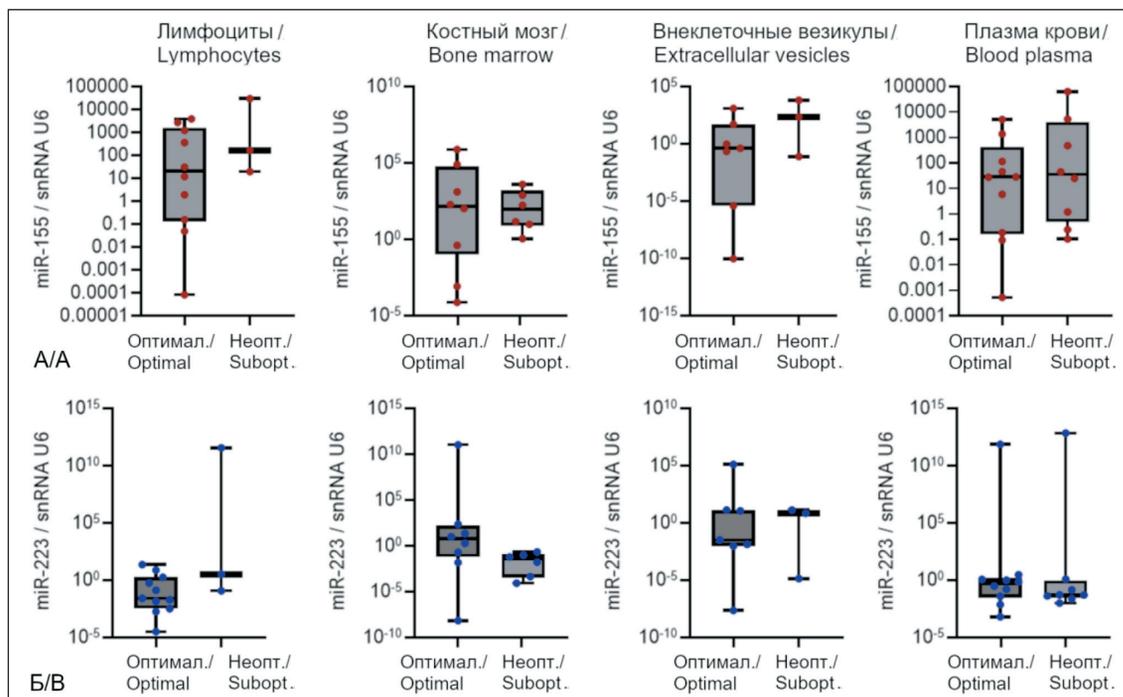


Рис. 6. Уровень экспрессии miR-155 (А) и miR-223 (Б) в субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге в группах пациентов с разным ответом на химиотерапию. Примечания: оптимальный – оптимальный ответ на ПХТ; неопт. – неоптимальный ответ на ПХТ. Данные представлены в виде медианы и 25-го – 75-го процентилей; рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. The expression level of miR-155 (A) and miR-223 (B) in blood substrates (plasma, lymphocytes, and extracellular vesicles) and bone marrow in groups of patients that showed different, optimal or suboptimal (subopt.) responses to chemotherapy. Notes: data are presented as median and 25th, 75th percentile; created by the authors

miR-155 (рис. 4А) и miR-223 (рис. 4Б) в различных субстратах крови и костном мозге в группах пациентов с показаниями и без показаний к химиотерапии не выявлено значимых ассоциаций.

Проведено сравнение уровней экспрессии miR-155 и miR-223 в группах больных ХЛЛ в зависимости от наличия полученного ранее лечения для оценки возможного отсроченного влияния химиопрепаратов на уровни экспрессии miR. В группу ранее не получавших ПХТ (нелеченые больные), вошли 14 (33 %) пациентов; в группу получавших ПХТ – 29 (67 %) больных, среди которых были первично выявленные больные, а также пациенты с рецидивом заболевания, на момент забора материала получившие один или более курсов ПХТ, а также пациенты в ремиссии, завершившие терапию.

Сравнение уровня экспрессии у больных ХЛЛ, ранее получавших и не получавших ПХТ (рис. 5), показало, что для экспрессии miR-155 (рис. 5А) статистическая значимость различий не отмечена ни для одного субстрата (рис. 5А). При анализе экспрессии miR-223 (рис. 5Б) выявлено, что в лимфоцитах периферической крови у нелеченых больных ХЛЛ уровень miR-223 – 3,80 (0,16; 33,13) в 32 раза выше по сравнению с лечеными пациентами – 0,12 (0,01; 1,83; $p=0,04$) (рис. 5Б). Значимых различий в других исследованных субстратах крови и костном мозге не было выявлено.

В группе больных с показаниями к терапии 5 (23 %) пациентов достигли полной ремиссии, у 9 (41 %) больных наблюдалась частичная ремиссия, они были отнесены в группу с оптимальным ответом на терапию. Остальные пациенты составили группу больных с неоптимальным ответом на ПХТ: 3 (14 %) пациента достигли стабилизации заболевания после проведенной терапии, у 5 (23 %) пациентов было зафиксировано прогрессирование заболевания. Ответ на лечение является одним из показателей долгосрочного прогноза заболевания, в связи с чем были проанализированы уровни экспрессии miR-155 и miR-223 до начала лечения в зависимости от полученного ответа на терапию (рис. 6). При анализе экспрессии miR-155 (рис. 6А) и miR-223 (рис. 6Б) в различных субстратах крови и костном мозге в группах пациентов с разным ответом на ПХТ не выявлено статистически значимых ассоциаций.

Обсуждение

Проанализированы уровни экспрессии miR-155 и miR-223 в различных субстратах крови и костном мозге пациентов с ХЛЛ как в общей выборке, так и в зависимости от стадии заболевания, хромосомных aberrаций, показаний к ПХТ, применения терапии и ответа на ПХТ. Дизайн нашего исследования не предусматривал группу контроля (здоровых добровольцев). Обнаружено, что в лимфоцитах крови пациентов с ХЛЛ уровень miR-223

был выше у пациентов, не получавших терапию, по сравнению с пациентами, которые получили один или несколько курсов ПХТ. В группу пациентов, которые не получали ПХТ, вошли пациенты без показаний к терапии. Можно предположить, что эти больные имеют в целом более благоприятное течение опухолевого процесса, что отражает более высокий уровень miR-223.

Также более высокий уровень экспрессии miR-223 был во внеклеточных везикулах у больных с трисомией хромосомы 12, нормальным кариотипом или другими ХА, ассоциированными с промежуточным влиянием на прогноз ХЛЛ по сравнению с группой пациентов с неблагоприятными ХА (делеции 11q и 17p). Это частично противоречит литературным данным, но следует заметить, что наблюдаемая значимость различий слабая. Также представляет интерес, что уровень экспрессии miR-155 в лимфоцитах периферической крови на порядок выше, чем в плазме крови и во внеклеточных везикулах, что потенциально может свидетельствовать о предпочтительном измерении экспрессии miR-155 в лимфоцитах крови пациентов в случае использования этой miR в рамках диагностической панели молекулярных маркеров.

Многие miR, включая исследуемые miR-155 и miR-223, одновременно влияют на разные биологические процессы в клетке, нацеливаясь на широкий спектр мишеней, в том числе разнонаправленно действующих в отношении опухолевого процесса, а также могут модулироваться другими miR [2, 19]. miR-155 представляет собой транскрипт РНК из кластера интеграции В-клеток; обычно miR-155 характеризуют как проонкогенную и провоспалительную микроРНК [19]. miR-155 участвует в регуляции клеточного роста и пролиферации, инвазии, миграции, апоптоза и ангиогенеза при разных видах неоплазий, включая ХЛЛ [19–22]. Также miR-155 играет важную роль в гемопоэзе и функционировании иммунной системы, в том числе в созревании Т- и В-лимфоцитов и самообновлении гемопоэтических стволовых клеток [20, 21]. Мишенями miR-155 могут быть контрольные точки клеточного цикла [9].

Последовательность, кодирующая miR-223, располагается на X-хромосоме. miR-223 преимущественно экспрессируется гемопоэтическими клетками [23], критически важна для дифференцировки и активации гранулоцитов [24], являясь регулятором миелопоэза [23]. miR-223 является ключевым фактором гомеостаза иммунной системы и противовоспалительной miR, также регулирует сигнальные пути иммунных контрольных точек, процессы апоптоза и инвазии, клеточный цикл [2].

Возможно, при определенных обстоятельствах результирующий эффект miR-155 и miR-223 при ХЛЛ может отличаться от описанного в литературе

и отражать сложность происходящих изменений, связанных, с одной стороны, с динамикой патологического процесса, а с другой – с проводимой терапией. Триггерами изменений экспрессии miR-155 и miR-223 потенциально могут быть проведение ПХТ или другой специальной терапии, развитие рецидива, генетический фон, факторы образа жизни и сопутствующие заболевания. Полученные данные являются заделом для более масштабного исследования уровней miR-155 и miR-223 в группах пациентов с ХЛЛ, имеющих определенные биологические и клинические особенности, а также в разных компартментах патологического очага.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. *Target Oncol.* 2020; 15(3): 261–78. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x.
- Aziz F., Chakraborty A., Khan I., Monts J. Relevance of miR-223 as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Cancer. *Biology (Basel)*. 2022; 11(2): 249. doi: 10.3390/biology11020249.
- Pashangzadeh S., Moitalbezhad M., Vafashoar F., Khalvandi A., Mojtavani N. Implications the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.669382.
- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E., Bhagat G., Borges A.M., Boyer D., Calaminici M., Chadburn A., Chan J.K.C., Cheuk W., Chng W.J., Choi J.K., Chuang S.S., Coupland S.E., Czader M., Dave S.S., de Jong D., Du M.Q., Elenitoba-Johnson K.S., Ferry J., Geyer J., Gratzinger D., Guitart J., Gujral S., Harris M., Harrison C.J., Hartmann S., Hochhaus A., Jansen P.M., Karube K., Kempf W., Khoury J., Kimura H., Klapper W., Kovach A.E., Ku-mar S., Lazar A.J., Lazzi S., Leoncini L., Leung N., Leventaki V., Li X.Q., Lim M.S., Liu W.P., Louissaint A., Marcogliese A., Medeiros L.J., Michal M., Miranda R.N., Mitteldorf C., Montes-Moreno S., Morice W., Nardi V., Naresh K.N., Naikunam Y., Ng S.B., Oschlies I., Ott G., Parrens M., Pulitzer M., Rajkumar S.V., Rawstron A.C., Rech K., Rosenwald A., Said J., Sarkozy C., Sayed S., Saygin C., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Sohani A.R., Tooze R., Traverso-Glehen A., Vega F., Vergier B., Wechalekar A.D., Wood B., Xerri L., Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Erratum in: *Leukemia.* 2023; 37(9): 1944–51.
- Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А., Мухортова О.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Самоилова О.С., Стадник Е.А., Фалалева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Современная онкология. 2020; 22(3): 24–44. [Nikitin E.A., Bialik T.E., Zariiskii A.I., Iseber L., Kaplanov K.D., Lopatkina T.N., Lugovskaya S.A., Mukhortova O.V., Osmanov E.A., Poddubnaya I.V., Samoiloova O.S., Stadnik E.A., Falaleeva N.A., Baikov V.V., Kovrigina A.M., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Z.V., Gevorkian T.G. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern Oncology.* 2020; 22(3): 24–44. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385.
- Casabonne D., Benavente Y., Seifert J., Costas L., Armesto M., Arestin M., Besson C., Hosnijeh F.S., Duell E.J., Weiderpass E., Masala G., Kaaks R., Canzian F., Chirlaque M.D., Perduca V., Mancini F.R., Pala V., Trichopoulos A., Karakatsani A., La Vecchia C., Sánchez M.J., Tumino R., Gunter M.J., Amiano P., Panico S., Sacerdote C., Schmidt J.A., Boeing H., Schulze M.B., Barricarte A., Riboli E., Olsen A., Tjønneland A., Vermeulen R., Nieters A., Lawrie C.H., de Sanjosé S. Serum levels of hsa-miR-16-5p, hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-150-5p, hsa-miR-155-5p and hsa-miR-223-3p and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia in the EPIC study. *Int J Cancer.* 2020; 147(5): 1315–24. doi: 10.1002/ijc.32894.
- Mikulikova Z., Manukyan G., Turcsanyi P., Kudelka M., Urbanova R., Savara J., Ochodkova E., Brychtova Y., Molinsky J., Simkovic M., Starostka D., Novak J., Janca O., Dihel M., Ryznerova P., Mohammad L., Papajik T., Kriegova E. Deciphering the complex circulating immune cell microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia using patient similarity networks. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 322. doi: 10.1038/s41598-020-79121-4.

Заклучение

Проведен анализ уровней экспрессии miR-155 и miR-223 в различных субстратах крови и костном мозге пациентов с ПХТ в зависимости от стадии заболевания, хромосомных нарушений, показаний к ПХТ, применения и ответа на ПХТ. Результаты показали очень высокую межиндивидуальную гетерогенность уровня исследуемых miR, а также различия уровня miR-155 и miR-223 во внеклеточных везикулах пациентов в зависимости от хромосомных aberrаций и уровня miR-223 в лимфоцитах периферической крови в зависимости от проведения ПХТ.

- Cuthill K.M., Zhang Y., Pepper A., Boelen L., Coulter E., Asquith B., Devereux S., Macallan D.C. Identification of proliferative and non-proliferative subpopulations of leukemic cells in CLL. *Leukemia.* 2022; 36(9): 2233–41. doi: 10.1038/s41375-022-01656-4.
- Kaur G., Ruhela V., Rani L., Gupta A., Sriram K., Gogia A., Sharma A., Kumar L., Gupta R. RNA-Seq profiling of deregulated miRs in CLL and their impact on clinical outcome. *Blood Cancer J.* 2020; 10(1): 6. doi: 10.1038/s41408-019-0272-y.
- Grenda A., Filip A.A., Wąsik-Szczepanek E. Inside the chronic lymphocytic leukemia cell: miRNA and chromosomal aberrations. *Mol Med Rep.* 2022; 25(2): 65. doi: 10.3892/mmr.2022.12581.
- Davari N., Ahmadpour F., Kiani A.A., Azadpour M., Asadi Z.T. Evaluation of microRNA-223 and microRNA-125a expression association with STAT3 and Bcl2 genes in blood leukocytes of CLL patients: a case-control study. *BMC Res Notes.* 2021; 14(1): 21. doi: 10.1186/s13104-020-05428-0.
- Raeisi F., Mahmoudi E., Dehghani-Samani M., Hosseini S.S.E., Ghahfarrokhi A.M., Arshi A., Forghanparast K., Ghazanfari S. Differential Expression Profile of miR-27b, miR-29a, and miR-155 in Chronic Lymphocytic Leukemia and Breast Cancer Patients. *Mol Ther Oncolytics.* 2020; 16: 230–7. doi: 10.1016/j.omto.2020.01.004.
- Autore F., Ramassone A., Stirparo L., Pagotto S., Fresca A., Innocenti I., Visone R., Laurenti L. Role of microRNAs in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 12471. doi: 10.3390/ijms241512471.
- Anelli L., Zagaria A., Specchia G., Musto P., Albano F. Dysregulation of miRNA in Leukemia: Exploiting miRNA Expression Profiles as Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 7156. doi: 10.3390/ijms22137156.
- Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111(12): 5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906. Erratum in: *Blood.* 2008; 112(13): 5259.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko. Moscow, 2016. 324 p. (in Russian)].
- Tang F., Chu L., Shu W., He X., Wang L., Lu M. Selection and validation of reference genes for quantitative expression analysis of miRNAs and mRNAs in Poplar. *Plant Methods.* 2019; 15: 35. doi: 10.1186/s13007-019-0420-1.
- Li A.L., Chung T.S., Chan Y.N., Chen C.L., Lin S.C., Chiang Y.R., Lin C.H., Chen C.C., Ma N. microRNA expression pattern as an ancillary prognostic signature for radiotherapy. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 341. doi: 10.1186/s12967-018-1711-4.
- Hu J., Huang S., Liu X., Zhang Y., Wei S., Hu X. miR-155: An Important Role in Inflammation Response. *J Immunol Res.* 2022. doi: 10.1155/2022/7437281.
- Turk A., Calin G.A., Kunej T. MicroRNAs in Leukemias: A Clinically Annotated Compendium. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7): 3469. doi: 10.3390/ijms23073469.
- Papageorgiou S.G., Kontos C.K., Diamantopoulos M.A., Bouchla A., Glezou E., Bazani E., Pappa V., Scorilas A. MicroRNA-155-5p Overexpression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Is a Novel, Independent Molecular Biomarker of Poor Prognosis. *Dis Markers.* 2017. doi: 10.1155/2017/2046545.

22. Chen N., Feng L., Lu K., Li P., Lv X., Wang X. STAT6 phosphorylation upregulates microRNA-155 expression and subsequently enhances the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Lett.* 2019; 18(1): 95–100. doi: 10.3892/ol.2019.10294.
23. Yuan S., Wu Q., Wang Z., Che Y., Zheng S., Chen Y., Zhong X., Shi F. miR-223: An Immune Regulator in Infectious Disorders. *Front Immunol.* 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.781815.
24. Jiao P., Wang X.P., Luoreng Z.M., Yang J., Jia L., Ma Y., Wei D.W. miR-223: An Effective Regulator of Immune Cell Differentiation and Inflammation. *Int J Biol Sci.* 2021; 17(9): 2308–22. doi: 10.7150/ijbs.59876.
25. *miRBase*: the microRNA database [Internet]. The University of Manchester. [cited 2023 Aug 14]. URL: <https://mirbase.org>.
26. *The Nucleotide database* [Internet]. National Library of Medicine. [cited 2023 Aug 14]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/> M14486.
27. Kalinina T., Kononchuk V., Alekseenok E., Obukhova D., Sidorov S., Strunkin D., Gulyaeva L. Expression of Estrogen Receptor- and Progesterone Receptor-Regulating MicroRNAs in Breast Cancer. *Genes (Basel).* 2021; 12(4): 582. doi: 10.3390/genes12040582.
- Поступила/Received 15.01.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 21.02.2024
Принята к публикации/Accepted 26.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перепечаева Мария Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). E-mail mlperepechaeva@frcftm.ru. SPIN-код: 1641-9810. Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Горева Ольга Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2701-0046. Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Березина Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8681-4310. ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1004-0283. Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Гришанова Алевтина Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией чужеродных соединений, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1913-4413. Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

ВКЛАД АВТОРОВ

Перепечаева Мария Леонидовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, написание черновика статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Горева Ольга Борисовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка.

Березина Ольга Валерьевна: участие в разработке концепции, сбор и обработка материала.

Поспелова Татьяна Ивановна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания.

Гришанова Алевтина Юрьевна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

Финансирование

Работа поддержана бюджетным финансированием (проект FGMU-2022-0004, регистрационный номер 1021050601082-2-1.6.4;3.1.6).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по биомедицинской этике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2), протокол № 17 от 22.06.2023.

Информированное согласие

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

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

ABOUT THE AUTHORS

Maria L. Perepechaeva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). E-mail mlperepechaeva@frcftm.ru. Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Olga B. Goreva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Olga V. Berezina, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy, Haematology and Transfusiology of the FPC and PPV, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Tatiana I. Pospelova, MD, Professor, Head of the Department of Therapy, Haematology and Transfusiology of the FPC and PPV, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Alevtina Yu. Grishanova, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Alien Compounds, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria L. Perepechaeva: participation in the planning of the work; acquisition, analysis, and interpretation of the data; writing of the manuscript draft; editing of the final version of the paper.

Olga B. Goreva: participation in the planning of the work; acquisition, analysis, and interpretation of the data; statistical analysis.

Olga V. Berezina: participation in study conception; collection and processing of the material.

Tatiana I. Pospelova: conception of the study and development of its design and structure; analysis of the manuscript in terms of intellectual content.

Alevtina Yu. Grishanova: conception of the study and development of its design and structure; analysis of the manuscript in terms of intellectual content; critical revision with introduction of valuable intellectual content; approval of the manuscript for publication.

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

Funding

The work was supported by state funding (project no. FGMU2022-0004, registration No. 1021050601082-2-1.6.4;3.1.6).

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 Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia), protocol No. 17 dated June 22, 2023.

Voluntary informed consent

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

Acknowledgment

The work was performed using the equipment of the Core Facility “Proteomic Analysis”, supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-691).

Для цитирования: Калинин А.Ю., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. Визуализация контакта PD-L1-положительных и PD-1-положительных иммунных клеток в микроокружении рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 87–97. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-87-97

For citation: Kalinchuk A.Yu., Perelmuter V.M., Tashireva L.A. Visualization of PD-L1-positive and PD-1-positive immune cell contact in the breast cancer microenvironment. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 87–97. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-87-97

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КОНТАКТА PD-L1-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И PD-1-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК В МИКРООКРУЖЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ю. Калинин, В.М. Перельмутер, Л.А. Таширева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Функционирование иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1 в микроокружении рака молочной железы (РМЖ) может приводить к ускользанию опухоли от иммунного ответа. Однако неизвестно, как часто в ткани опухоли наблюдается контакт PD-L1 с PD-1, какие PD-L1-позитивные клетки преимущественно участвуют во взаимодействии и какую прогностическую значимость, в том числе у пациентов с иммунотерапией, оно имеет. **Цель исследования** – оценить частоту встречаемости ко-локализации PD-1-положительных и PD-L1-положительных клеток в микроокружении РМЖ вне проведения иммунотерапии, а также определить популяционную принадлежность данных клеток. **Материал и методы.** В исследование включено 25 пациентов с инвазивной карциномой молочной железы. С использованием мультиплексной TSA (tyramide signal amplification)-модифицированной иммуногистохимии в опухолевом микроокружении были визуализированы контакты иммунных клеток, одна из которых несет PD-1, а другая – PD-L1. Было оценено участие в таких взаимодействиях M1 макрофагов, M2 макрофагов, лимфоцитов и других иммунных клеток. **Результаты.** У половины больных РМЖ, включенных в исследование, в микроокружении обнаружены взаимодействия иммунных клеток, одна из которых несет PD-1, а другая – PD-L1. Наличие контактов клеток, несущих PD-1 и PD-L1, связано с уровнем TILs и соотношением количества PD-1+ и PD-L1+ клеток в микроокружении опухоли. Взаимодействие PD-1/PD-L1 было характерно в равной степени для пациенток как с положительным, так и с отрицательным PD-L1-статусом. В рассмотренных клеточных контактах в роли PD-L1+ клеток в подавляющем большинстве случаев выступали макрофаги. Лимфоциты скорее являлись PD-1-положительными клетками при контакте, чем клетками, несущими PD-L1. Кроме того, обнаружено, что безметастатическая выживаемость не сопряжена с наличием или отсутствием в опухолевом микроокружении ко-локализованных клеток, несущих PD-1 и PD-L1. **Заключение.** Ко-локализация иммунных клеток, несущих PD-1 и PD-L1, характерна для микроокружения РМЖ, и в таких взаимодействиях участвуют M1 и M2 макрофаги, CD3+ лимфоциты и другие иммунные клетки. Дальнейшие исследования требуются для установления прогностической значимости таких контактов.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроокружение, PD-1, PD-L1, макрофаги.

VISUALIZATION OF PD-L1-POSITIVE AND PD-1-POSITIVE IMMUNE CELL CONTACT IN THE BREAST CANCER MICROENVIRONMENT

A.Yu. Kalinchuk, V.M. Perelmuter, L.A. Tashireva

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

Abstract

Functioning of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in the microenvironment of breast cancer may lead to the tumor escape from the immune response. However, it is unknown how often PD-L1 binds to PD-1 in breast cancer patients, which PD-L1-positive cells are predominantly involved in the interaction, and what prognostic significance it has. **The objective of the study** was to assess the frequency of co-location of PD-1/PD-L1-positive cells in the microenvironment of breast cancer as well as to determine the population of these cells. **Material and Methods.** The study included 25 patients with invasive breast carcinoma. Interaction between cells carrying the PD-1 receptor and the PD-L1 ligand in the tumor microenvironment were visualized using multiplex TSA (tyramide signal amplification)-modified immunohistochemistry. Participation of M1 macrophages (CD68+CD163-CD3-CKAE1/3-), M2 macrophages (CD68+/-CD163+CD3-CKAE1/3-), lymphocytes (CD68-CD163-CD3+CKAE1/3-) and other immune cells in these interactions was assessed. **Results.** Half of the breast cancer patients included in the study had interactions of immune cells of the microenvironment, one of which carried PD-1, and the other carried PD-L1. The contact of cells carrying PD-1 and PD-L1 was associated with the level of TILs and the ratio of PD-1+ / PD-L1+ cells in the tumor microenvironment. The PD-1/PD-L1 interaction was found with similar frequency in PD-L1 positive and negative patients. In the cell contacts, macrophages acted as PD-L1+ cells in the vast majority of cases. Lymphocytes were PD-1-positive cells rather than PD-L1- carrying cells. In addition, it was found that metastasis-free survival was not associated with the presence or absence of co-localized cells carrying PD-1 and PD-L1 in the tumor microenvironment. **Conclusion.** Co-location of immune cells carrying PD-1 and PD-L1 occurs in breast cancer. M1 and M2 macrophages, CD3+ lymphocytes and other immune cells are involved in these interactions. However, further studies are needed to establish the prognostic significance of these contacts.

Key words: breast cancer, tumor microenvironment, PD-L1, PD-1, macrophages.

Введение

Избыточная активация механизмов иммунного ответа может привести к серьезным патологиям, поэтому в организме человека существуют регулирующие механизмы для поддержания гомеостаза, одним из которых является иммунная контрольная точка PD-1/PD-L1. Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1) является распространенным иммунодепрессантом на поверхности иммунных клеток и играет важную роль в подавлении иммунного ответа и развитии аутоolerантности. Взаимодействие между PD-1 и его лигандом PD-L1 ослабляет передачу сигналов Т-клеточного рецептора и подавляет активацию Т-клеток [1]. Экспрессия PD-L1 характерна для Т-клеток, В-клеток, дендритных клеток и макрофагов, а также для опухолевых клеток, которые используют данный физиологический механизм, чтобы избежать иммунной атаки. Центральным звеном противоопухолевого иммунного ответа считаются CD8+ Т-клетки. Взаимодействие PD-1-положительных CD8+ Т-клеток и PD-L1-положительных опухолевых клеток, как считается, приводит к неспособности CD8+ Т-клеток осуществлять противоопухолевые функции. В экспериментальных работах это приводило к уклонению опухоли от иммунного ответа и прогрессированию заболевания [2]. Вопрос о роли PD-L1 на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, остается спорным. Макрофаги являются одними из наиболее часто встречающихся клеток в микроокружении опухоли, поэтому функция PD-L1 в макрофагах представляет не меньший интерес. С одной стороны, считается, что связывание PD-L1-положительного макрофага и PD-1-положительной Т-клетки приводит к подавлению активности как

Т-клетки, так и макрофага [3]. С другой стороны, показано, что PD-L1, экспрессируемый на макрофагах, не ингибирует ответ Т-клеток, а защищает макрофаги от разрушения Т-клетками, в отличие от PD-L1, экспрессируемого на опухолевых клетках [4], связывание с которым приводит к такому эффекту. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что экспрессия PD-L1 макрофагами связана с их поляризацией в сторону проопухолевого фенотипа M2 [5].

Иммунотерапия, основанная на блокаде иммунных контрольных точек (ИКТ) PD-1/PD-L1, продемонстрировала многообещающие результаты в клинических испытаниях при различных видах рака [6–8], а экспрессия PD-L1 в опухоли или в микроокружении опухоли (при трижды негативном РМЖ) является одним из основных критериев назначения терапии ингибиторами ИКТ. Однако зачастую даже у пациентов с положительным PD-L1 статусом не наблюдается ожидаемой частоты объективного ответа на анти-PD-1/PD-L1 терапию [9]. В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных поиску причин не соответствующей ожиданиям эффективности иммунотерапии и, соответственно, более надежных предикторных маркеров ответа.

Визуализация контакта клеток считается наиболее достоверным методом для изучения их взаимодействия [10]. Неизвестно, как часто у больных РМЖ наблюдается связывание PD-L1 с PD-1, какие PD-L1-позитивные клетки преимущественно участвуют во взаимодействии и какую прогностическую значимость оно несет. Если учесть, что ко-локализованные макрофаги могут демонстрировать проопухолевый фенотип, то применение

анти-PD-1/PD-L1 терапии в таком случае может быть не только не эффективным, но и в некоторых случаях приводить к прогрессированию опухоли [11]. Изучение ко-локализации иммуноцитов в микроокружении тем более актуально при РМЖ, поскольку рекомендуемым прогностическим критерием эффективности терапии ингибиторами PD-L1 является доля иммуноцитов, но не опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1.

Цель исследования – оценить частоту встречаемости ко-локализации PD-1-положительных и PD-L1-положительных клеток в микроокружении РМЖ вне проведения иммунотерапии, а также определить популяционную принадлежность данных клеток.

Материал и методы

В исследование включены 25 пациенток (табл. 1) с гистологически верифицированным диагнозом инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (T1–4N0–3M0, возраст от 43 до 78 лет), проходивших лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. Пациентки получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Материалом исследования послужили срезы ткани первичной опухоли, предварительно фиксированной формалином и залитой парафином. Метод мультиплексной TSA-модифицированной иммуногистохимии (ИГХ) срезов ткани позволил

идентифицировать и подсчитать иммунные клетки в строме опухоли молочной железы. С помощью иммуостейнера BOND RXm (Leica, Germany) была проведена автоматическая депарафинизация, демаскировка и окраска ткани. Для окрашивания ткани были использованы первичные антитела anti-PD-1 (Cell Marque, USA, clone NAT105, 1:100), anti-CD68 (Agilent Dako, USA, clone KP1, 1:5), anti-PD-L1 (Ventana, USA, clone SP142, 1:50), anti-CD3 (Agilent Dako, USA, polyclonal, 1:5), anti-CD163 (Diagnostic Biosystems, USA, clone 10D6, 1:100), anti-pan-CK (Agilent Dako, USA, clone AE1/AE3, 1:20) и набор Opal 7-color Automation IHC Kit (Akoya Bioscience, USA). Для окрашивания ядер применяли ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI (Invitrogen, USA). Оценить в каждой клетке среза ткани экспрессию PD-1, CD68, CD3, CD163 и СКАЕ1/3 позволило создание комплексов маркер-Opal: PD-1 – Opal520 (1:150), CD68 – Opal540 (1:150), PD-L1 – Opal570 (1:150), CD3 – Opal620 (1:150), CD163 – Opal650 (1:150), СКАЕ1/3 – Opal690 (1:150). Окрашенные срезы ткани сканировали при 20-кратном увеличении с использованием автоматизированной системы для мультиплексного иммуофлуоресцентного анализа Vectra 3.0.3 (PerkinElmer, USA) и анализировали с помощью программного обеспечения для анализа изображений InForm (PerkinElmer, v2.4.2).

Таблица 1/Table 1

**Клинико-патологические характеристики пациентов
Clinicopathological characteristics of patients**

| Параметры/Parameters | Частота/Frequency | |
|--|---|-----------|
| Возраст/Age | <50 лет/years | 7 (28 %) |
| | >50 лет/years | 18 (72 %) |
| Менструальная функция/ Menstrual function | Сохранена/Saved | 8 (32 %) |
| | Менопауза/Menopause | 17 (68 %) |
| Неoadъювантная химиотерапия/ Neoadjuvant chemotherapy | Нет/No | 20 (80 %) |
| | Есть/Yes | 3 (12 %) |
| | Нет данных/No data | 2 (8 %) |
| Молекулярный подтип/ Molecular subtype | Люминальный А/Luminal A | 4 (16 %) |
| | Люминальный В (HER2-)/Luminal B (HER2-) | 16 (64 %) |
| | Трижды негативный/Triple negative | 4 (16 %) |
| | Нет данных/No data | 1 (4 %) |
| Лимфогенные метастазы/ Lymph node metastasis | Нет/No | 15 (60 %) |
| | Есть/Yes | 8 (32 %) |
| | Нет данных/No data | 2 (8 %) |
| Гематогенные метастазы/ Hematogenous metastasis | Нет/No | 19 (76 %) |
| | Есть/Yes | 5 (20 %) |
| | Нет данных/No data | 1 (4 %) |
| TILs | <10 % | 6 (24 %) |
| | >10 % | 19 (76 %) |
| PD-L1 | <1 % | 18 (72 %) |
| | >1 % | 7 (28 %) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Подсчет клеток на изображении был автоматизирован и проводился в десяти полях зрения. При этом M1 макрофагами считались клетки микроокружения опухоли, обладавшие фенотипом CD68+CD163-CD3-CKAE1/3-, M2 макрофагами – CD68+/-CD163+CD3-CKAE1/3-, лимфоцитами – CD68-CD163-CD3+CKAE1/3-. Опухолевые клетки имели фенотип CD68-CD163-CD3-CKAE1/3+. Под «другими» клетками понимали клетки микроокружения, которые не экспрессировали ни CD68, ни CD163, ни CD3. На всех клетках микроокружения была оценена экспрессия PD-1 и PD-L1. Количество PD-L1-положительных (PD-L1+) иммунных клеток, а также количество PD-1-положительных (PD-1+) иммунных клеток микроокружения было подсчитано у всех включенных в выборку пациентов и представлено в процентах от всех клеток микроокружения. Также было подсчитано соотношение количества PD-1+ клеток и PD-L1+ клеток микроокружения, показывающее, сколько PD-1+ клеток приходится на одну PD-L1+ клетку.

Помимо автоматизированного подсчета клеток проводилась визуальная оценка их расположения относительно друг друга. Ко-локализованными считались непосредственно контактирующие иммунные клетки, одна из которых несет рецептор PD-1, а вторая – лиганд PD-L1. Оценивались ко-локализации M1 макрофагов и CD3+ лимфоцитов, M2 макрофагов и CD3+ лимфоцитов, M1 и M2 макрофагов, M1 макрофагов и «других» клеток, M2 макрофагов и «других» клеток, CD3+ лимфоцитов и «других» клеток. Количество PD-L1+ клеток, ко-локализованных с PD-1+ клетками, было представлено в процентах от всех PD-L1+ клеток микроокружения опухоли.

Показатель TILs определялся как процент площади стромы, занятой мононуклеарными иммунными клетками, по сравнению с общей стромальной площадью, в соответствии с рекомендациями International TILs Working Group 2014. Уровень TILs считался высоким, если значения превышали установленный, согласно рекомендациям, порог в 10 % [12].

PD-L1 статус был определен в соответствии с рекомендациями по интерпретации теста VENTANA PD-L1 (SP142). При наличии заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоли иммунных клетках, покрывающих ≥ 1 % области опухоли, занимаемой опухолевыми клетками и интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой, PD-L1-статус считался положительным. При отсутствии какого-либо заметного окрашивания PD-L1 или при наличии заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоли иммунных клетках, покрывающих < 1 % области опухоли, занимаемой опухолевыми клетками и интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой, PD-L1-статус определялся как отрица-

тельный (Ventana Medical Systems Inc. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide (Oro Valley, AZ, USA)).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica 12 (StatSoft, USA) и Prism 8.0.1. (GraphPad, USA). Качественные данные были представлены в виде n/N (%). Сравнение двух групп по качественному признаку осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные не подчинялись нормальному распределению и были представлены в виде Me (Q₁; Q₃). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку был использован критерий Манна–Уитни. При проведении корреляционного анализа был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки выживаемости были использованы кривые Каплана–Майера и log rank-критерий.

Результаты

Частота встречаемости и количество ко-локализованных клеток микроокружения, несущих PD-1 и PD-L1

Лишь небольшая часть иммунных клеток микроокружения экспрессирует PD-1 или PD-L1, еще меньше из них контактирует друг с другом. Визуализация контакта рецептора PD-1 и лиганда PD-L1 является прямым свидетельством функционирования в опухоли иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1. Ко-локализация иммунных клеток, одна из которых несет лиганд PD-L1, а другая – рецептор PD-1, в микроокружении рака молочной железы обнаруживалась у 13 (52,0 %) пациенток. Только 3,6 (0,8; 4,9) % PD-L1+ клеток микроокружения РМЖ были ко-локализованы с PD-1+ клетками. Соотношение PD-1/PD-L1 было

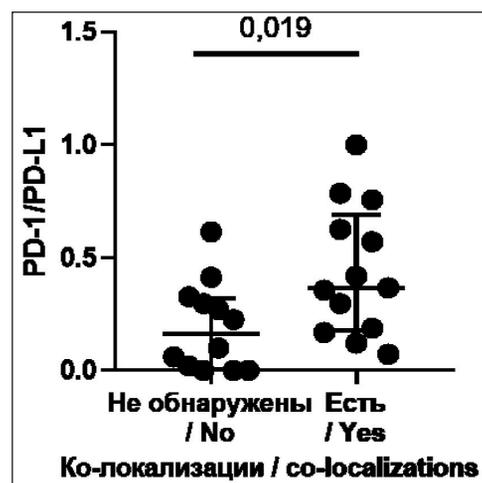


Рис. 1. Соотношение количества PD-1+ и PD-L1+ клеток в микроокружении у пациентов с ко-локализациями PD-1+ и PD-L1+ клеток и без них.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The ratio of the number of PD-1+ and PD-L1+ cells in the microenvironment in patients with and without co-localizations of PD-1+ and PD-L1+ cells. Note: created by the authors

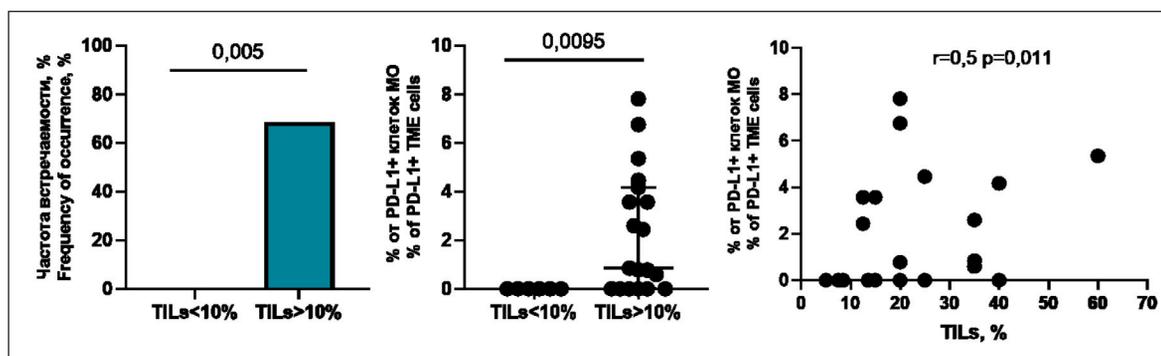


Рис. 2. Частоты встречаемости ко-локализаций клеток, несущих PD-1 и PD-L1, и количество PD-L1+ клеток, ко-локализованных с PD-1+ клетками, в зависимости от уровня TILs; корреляция количества ко-локализованных клеток и уровня TILs (коэффициент корреляции Спирмена). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Frequency of co-localization of cells carrying PD-1 and PD-L1, and the number of PD-L1+ cells co-localized with PD-1+ cells with relation to the level of TILs; correlation between the number of co-localized cells and the level of TILs (Spearman's correlation coefficient). Note: created by the authors

выше у больных с ко-локализациями, чем у пациенток без них (0,36 (0,07; 0,69 и 0,16 (0,005; 0,32); $p=0,019$) (рис. 1).

Связь между количеством ко-локализованных клеток микроокружения, несущих PD-1 и PD-L1, и уровнем TILs

Проведена оценка частоты встречаемости ко-локализации иммунных клеток с PD-1 и PD-L1 в зависимости от уровня TILs (рис. 2). Уровень TILs ниже 10 % (7,5 (7,5; 8,5) %) был у 6 (24 %) пациенток, выше 10 % (20,0 (15,0; 35,0) %) – у 19 (76 %) больных РМЖ. Анализ показал, что ко-локализации обнаруживались только у пациенток с уровнем TILs выше 10 % (в количестве 0,85 (0; 4,17) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения; $p=0,0095$). При этом между количеством ко-локализаций и уровнем TILs наблюдалась умеренная положительная корреляция ($r=0,5$; $p=0,011$).

Ко-локализации клеток микроокружения, несущих PD-1 и PD-L1, в случаях с положительным и отрицательным PD-L1 статусом опухоли

Важной представлялась оценка наличия ко-локализаций иммунных клеток, несущих PD-1 и

PD-L1, у пациенток с положительным и отрицательным PD-L1-статусом. Поскольку при оценке PD-L1 статуса рассчитывается количество PD-L1+ клеток на площадь всей ткани, в некоторых случаях с отрицательным PD-L1 статусом доля PD-L1+ клеток в расчете на площадь стромы может быть выше порогового значения в 1 %. Данные о количестве PD-L1+ клеток, а также PD-1+ клеток в группах пациентов с положительным и отрицательным PD-L1 статусом представлены в табл. 2. Количество PD-1+ клеток микроокружения, приходящееся на каждую PD-L1+ клетку, а также уровень TILs не различались в зависимости от PD-L1 статуса (табл. 2).

У пациенток с отрицательным PD-L1 статусом обнаруживались PD-L1+ иммунные клетки ко-локализованные с PD-1+ клетками (55,5 % (10/18)), причем с той же частотой, что и у больных с позитивным PD-L1 статусом (42,86 % (3/7), $p=0,673$). Доля ко-локализованных клеток также не различалась у пациенток с отрицательным и положительным PD-L1 статусом (1,6 (0; 4,2) и 0 (0; 0,8) % соответственно; $p=0,187$) (рис. 3).

Частота встречаемости и количество пар иммунных клеток микроокружения, взаимодействующих через PD-1/PD-L1, не различались в зависимости от PD-L1 статуса (рис. 4).

Таблица 2/ Table 2

**Характеристики микроокружения опухоли в зависимости от PD-L1 статуса
Characteristics of the tumor microenvironment depending on PD-L1 status**

| Параметры/Parameters | | Отрицательный PD-L1 статус/ Negative PD-L1 status (n=18) | Положительный PD-L1+ статус/ Positive PD-L1 status (n=7) | p |
|---|--|---|---|--------|
| Количество PD-L1+ клеток/ the number of PD-L1+ cells | % от всех клеток МО/ % of all TME cells | 4,1 (2,9; 8,8) | 18,0 (14,6; 18,5) | <0,001 |
| Количество PD-1+ клеток/ the number of PD-1+ cells | % of all TME cells | 0,9 (0,3; 3,1) | 4,8 (1,8; 9,1) | 0,005 |
| Соотношение PD-1/PD-L1/PD-1/PD-L1 ratio | | 0,26 (0,05; 0,58) | 0,29 (0,12; 0,41) | 0,615 |
| TILs, % | | 15,0 (8,25; 21,25) | 25,0 (13,5; 35,0) | 0,170 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

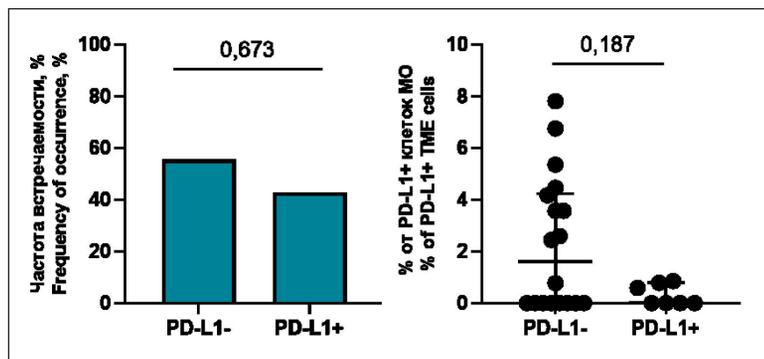


Рис. 3. Частота встречаемости ко-локализаций клеток, несущих PD-1 и PD-L1, и количество PD-L1+ клеток, ко-локализованных с PD-1+ клетками, в зависимости от PD-L1 статуса. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. The frequency of co-localization of cells carrying PD-1 and PD-L1, and the number of PD-L1+ cells co-localized with PD-1+ cells with relation to the PD-L1 status. Note: created by the authors

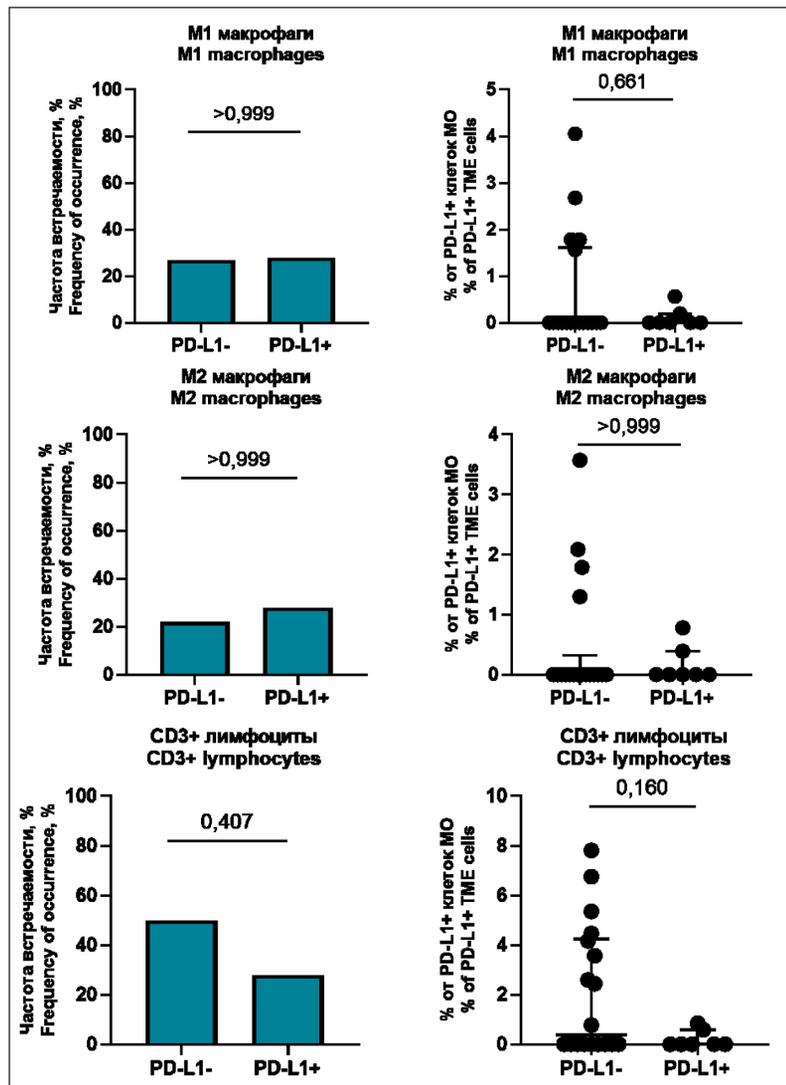


Рис. 4. Частоты встречаемости и количество ко-локализаций, включающих M1 макрофаги, M2 макрофаги или лимфоциты, в зависимости от PD-L1 статуса. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. The frequency and the number of co-localizations including M1 macrophages, M2 macrophages or lymphocytes with respect to PD-L1 status. Note: created by the authors

Ко-локализации PD-L1+ M1 макрофагов с PD-1+ клетками в случаях с отрицательным PD-L1 статусом обнаруживались у 27,7 % пациенток (5/18) и составляли 0 (0; 1,6) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения, в случаях с положительным PD-L1 – у 28,6 % пациенток (2/7) и составляли 0 (0; 0,2) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения (p>0,999; p=0,661). Ко-локализации PD-L1+ M2 макрофагов с PD-1+ клетками в случаях с отрицательным PD-L1 статусом обнаруживались

у 22,2 % (4/18) и составляли 0 (0; 0,3) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения, в случаях с положительным PD-L1 – 28,6 % (2/7), 0 (0; 0,4) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения (p>0,999; p>0,999). Ко-локализации PD-L1+ клеток с PD-1+ CD3+ лимфоцитами (или PD-L1+ CD3+ лимфоцитов с PD-1+ клетками) в случаях с отрицательным PD-L1 статусом обнаруживались у 50 % пациенток (9/18) и составляли 0,4 (0; 4,2) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения, в случаях с положитель-

Таблица 3/Table 3

Частоты встречаемости ко-локализаций в опухолевом микроокружении иммуноцитов с рецептором PD-1 и лигандом PD-L1

Frequency of co-localizations in the tumor microenvironment of immunocytes with PD-1 receptor and PD-L1 ligand

| Ко-локализации/Co-localizations | Частота/Frequency |
|---|-------------------|
| PD1-PDL1+ M1 макрофаги и PD1+PDL1- лимфоциты / PD1-PDL1+ M1 macrophages and PD1+PDL1- lymphocytes | 7 (28,0 %) |
| PD1-PDL1+ M2 макрофаги и PD1+PDL1- лимфоциты / PD1-PDL1+ M2 macrophages and PD1+PDL1- lymphocytes | 4 (16,0 %) |
| PD1-PDL1+ M2 макрофаги и PD1+PDL1- другие клетки / PD1-PDL1+ M2 macrophages and PD1+PDL1- other cells | 2 (8,0 %) |
| PD1+PDL1+ M2 макрофаги и PD1+PDL1+ другие клетки / PD1+PDL1+ M2 macrophages and PD1+PDL1+ other cells | 1 (4,0 %) |
| PD1+PDL1- лимфоциты и PD1-PDL1+ другие клетки / PD1+PDL1- lymphocytes and PD1-PDL1+ other cells | 7 (28,0 %) |
| PD1-PDL1+ лимфоциты и PD1+PDL1- другие клетки / PD1-PDL1+ lymphocytes and PD1+PDL1- other cells | 3 (12,0 %) |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

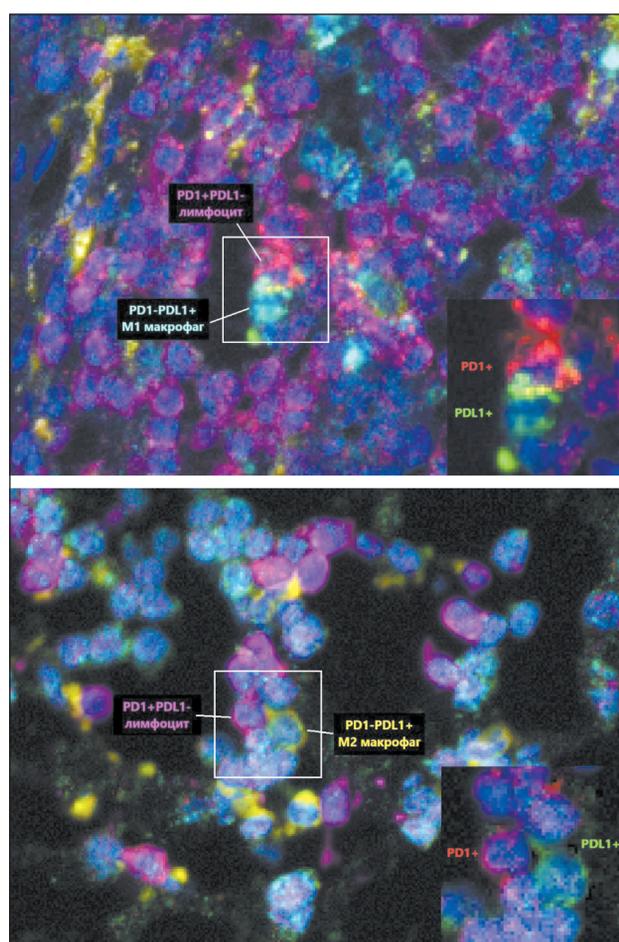


Рис. 5. TSA-модифицированная ИГХ, маркеры с присвоенными им псевдоцветами (CD68 – голубой, CD163 – желтый, CD3 – фиолетовый, PD-1 – красный, PD-L1 – зеленый), ×400.

Fig. 5. TSA-modified IHC, markers with pseudo-colors assigned to them (CD68 – cyan, CD163 – yellow, CD3 – magenta, PD-1 – red, PD-L1 – green), ×400. Note: created by the authors

ным PD-L1 – у 28,6 % пациенток (2/7) и составляли 0 (0; 0,6) % от всех PD-L1+ клеток микроокружения (p=0,407; p=0,160).

В табл. 3 и на рис. 5 представлены фенотипы ко-локализованных клеток и частоты их встречаемости. Макрофаги участвовали в рассмотренных клеточных контактах в роли клеток, несущих PD-L1. Для макрофагов, несущих PD-1, не были характерны контакты с клетками, несущими PD-L1. Наоборот, для лимфоцитов с экспрессией PD-1 ко-локализации были более характерны, чем для лимфоцитов с экспрессией PD-L1.

Межперсональные различия встречаемости ко-локализованных клеток микроокружения, несущих PD-1 и PD-L1

Кроме того, было оценено количество различных ко-локализаций клеток с рецептором и лигандом у каждого пациента (рис. 6). Не более трех различных пар ко-локализованных клеток присутствовало в микроокружении опухоли. У 3 из 13 пациентов были ко-локализованы только PD1-PDL1+ M1 макрофаги и PD1+PDL1- лимфоциты, а также PD1+PDL1- лимфоциты и PD1-PDL1+ «другие» клетки, у 2 из 13 пациентов – только PD1-PDL1+ M2 макрофаги и PD1+PDL1-лимфоциты, а также PD1+PDL1- лимфоциты и PD1-PDL1+ «другие» клетки. У 2 из 13 в микроокружении обнаруживались ко-локализации как M1 макрофагов (PD1-PDL1+ M1 макрофаги и PD1+PDL1- лимфоциты), так и M2 макрофагов (PD1-PDL1+ M2 макрофаги и PD1+PDL1- лимфоциты). У остальных пациентов комбинации ко-локализованных клеток варьировали. Кроме того, у 5 из 13 пациентов были ко-локализованы M1, но не M2 макрофаги, и у 4 из 13 – M2 макрофаги, но не M1.

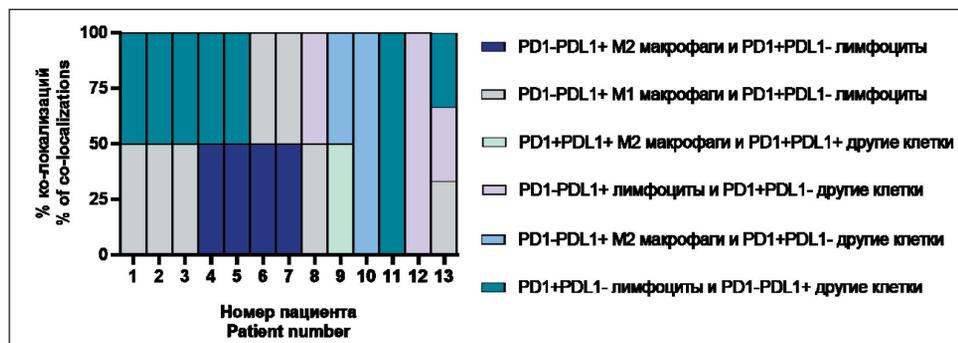


Рис. 6. Комбинации ко-локализаций у пациенток с ко-локализациями клеток, несущих PD-1 и PD-L1. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Combinations of co-localizations in patients with co-localizations of cells carrying PD-1 and PD-L1. Note: created by the authors

Оценка безметастатической выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия ко-локализаций клеток, несущих PD-1 и PD-L1, в опухолевом микроокружении

У включенных в исследование больных РМЖ безметастатическая выживаемость за весь срок наблюдения (медиана – 48 мес) при отсутствии ко-локализаций клеток с экспрессией PD-1 и PD-L1 в опухолевом микроокружении равнялась 83,3 % (10/12), а при наличии ко-локализаций PD-1 и PD-L1 – 76,9 % (10/13) (p=0,372) (рис 7). Таким образом, безметастатическая выживаемость не была сопряжена с наличием или отсутствием в опухолевом микроокружении ко-локализованных клеток, несущих PD-1 и PD-L1.

Обсуждение

Механизм действия иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1 известен давно, исследована прогностическая роль определения в опухоли и опухолевой строме экспрессии белка PD-L1 для течения заболевания и эффективности терапии, но к настоящему моменту накоплено много данных, демонстрирующих недостаточную прогностическую точность этого параметра. Положительный PD-L1 статус для больных РМЖ означает, что в микроокружении опухоли присутствует много PD-L1+ иммунных клеток, но не означает, что они взаимодействуют с PD-1+ клетками. В отличие от экспрессии PD-L1, визуализация контактов клеток в опухоли, одна из которых несет рецептор PD-1, а другая – лиганд PD-L1, напрямую указывает на функционирование контрольной точки PD-1/PD-L1. К настоящему моменту проведен ряд исследований, предлагающих методы визуализации в опухоли прямых контактов клеток, несущих PD-1 и PD-L1 [13].

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, ко-локализация PD-L1+ клеток микроокружения с PD-1+ клетками обнаруживается лишь у половины больных РМЖ, причём их количество равнялось 3–4 на 100 PD-L1+ клеток. Ко-локализации PD-1+ и PD-L1+ клеток являются достаточно редкими событиями, однако мы обнаружили закономерности, которые лежат в основе этих событий. Во-первых, непосредственный контакт PD-1+ и PD-L1+ клеток был обнаружен

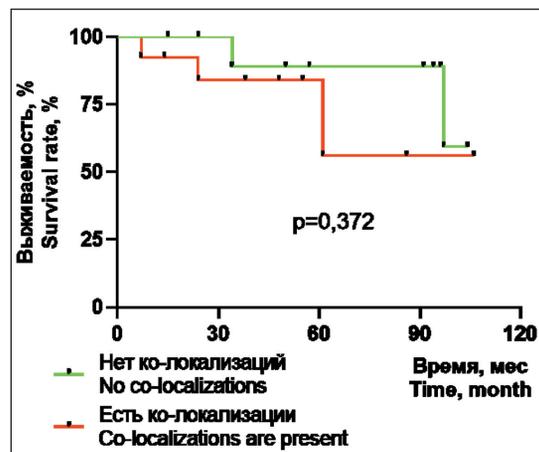


Рис. 7. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от наличия ко-локализаций клеток, несущих PD-1 и PD-L1. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. Metastasis-free survival of patients with breast cancer depending on the presence of co-localizations of cells carrying PD-1 and PD-L1. Note: created by the authors

только у больных РМЖ с уровнем TILs выше 10 %. Это можно объяснить тем, что при высоком уровне TILs иммунные клетки расположены в строме на меньшем расстоянии друг от друга, что повышает вероятность их непосредственного контакта. Во-вторых, в группе больных с обнаруженными ко-локализациями соотношение PD-1/PD-L1 было выше. Это указывает на то, что контакт PD-L1+ клеток с PD-1+ тем более вероятен, чем более PD-1+ клеток приходится на каждую PD-L1+ клетку.

Однако ко-локализации иммунных клеток, несущих PD-1 и PD-L1, в микроокружении обнаруживались в равном количестве в группах больных РМЖ с положительным и отрицательным PD-L1 статусом, несмотря на то, что при положительном PD-L1 статусе в микроокружении опухоли значительно больше PD-L1+ и PD-1+ клеток. Схожие результаты получены в исследовании J. Sánchez-Magraner et al. [14], в котором с помощью метода iFRET оценено взаимодействие в опухоли рецептора PD-1 и лиганда PD-L1. Взаимодействие PD-1/PD-L1 в опухоли при меланоме наблюдалось в равной степени при высокой и при низкой экспрессии PD-L1.

Стоит отметить, что само по себе значение PD-L1 статуса как прогностического маркера течения РМЖ является противоречивым, судя по литературным данным. Согласно метаанализу, положительный PD-L1 статус при РМЖ достоверно связан с более короткой общей выживаемостью, но при этом не имеет существенной связи с безметастатической выживаемостью [15]. Однако в другом исследовании PD-L1+ TILs были связаны с лучшей выживаемостью [16]. Но нет исследований, где бы изучалась прогностическая роль частоты контактов в опухоли клеток, несущих PD-1 и PD-L1, у больных РМЖ. Согласно полученным нами данным, безметастатическая выживаемость у больных РМЖ не сопряжена с наличием или отсутствием ко-локализованных клеток, несущих PD-1 и PD-L1.

Кроме того, нами обнаружено, что вне зависимости от PD-L1 статуса как M1, так и M2 макрофаги участвуют в рассмотренных взаимодействиях в качестве клеток, несущих лиганд PD-L1. M1 макрофаги играют важную роль в презентации антигена, секреции провоспалительных цитокинов и противоопухолевой резистентности, тогда как M2 макрофаги способствуют разрешению воспаления и развитию опухоли [17]. Согласно литературным данным, взаимодействие рецептора PD-1 и лиганда PD-L1 приводит к изменению функционального состояния контактирующих клеток. Считается, что связывание PD-L1, экспрессируемого на макрофагах с PD-1 на Т-клетках, приводит к подавлению активации Т-клеток и ускользанию опухолевых клеток от иммунитета. E. Peranzoni et al. показано, что при плоскоклеточном раке легкого в строме опухоли макрофаги контактируют с лимфоцитами, формируя длительные взаимодействия с CD8+ Т-клетками [18]. Истощение макрофагов ингибитором рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R), которое приводит к исключению контакта макрофагов и CD8+ Т-клеток в строме, в сочетании с анти-PD-1 у мышей усиливает миграцию и инфильтрацию CD8+ Т-клеток в опухоли [18].

Менее ясен результат взаимодействия PD-L1+ макрофагов и PD-1+ лимфоцитов для макрофагов. С одной стороны, это взаимодействие, вероятно, приводит к ингибированию их функции, поскольку результат взаимодействия PD-L1/PD-1 может считаться одинаковым для макрофагов и Т-клеток, учитывая, что это общий эффект лиганд-рецептор [3]. В таком случае существенное значение для эффекта терапии ИИКТ имел бы фенотип (противоопухолевый или проопухолевый) «разблокированных» клеток. С другой стороны, S. Singhal et al. показали, что PD-L1, экспрессируемый на макрофагах, не ингибирует ответ Т-клеток, а просто защищает макрофаги от разрушения Т-клетками, в отличие от PD-L1, экспрессируемого на опухолевых клетках [4]. G.P. Hartley et al. получены

результаты, указывающие на то, что PD-L1, экспрессирующийся на макрофагах, через путь mTOR стимулирует приобретение макрофагом иммуносупрессивного фенотипа [19]. Обработка PD-L1+ мышинных и человеческих макрофагов растворимым PD-1, растворимым CD80 и антителами к PD-L1 приводила к схожим результатам – наблюдалось повышение спонтанной пролиферации, а также экспрессии костимулирующих молекул и продукции провоспалительных цитокинов [19].

В настоящий момент нет единого мнения по поводу механизма влияния белка PD-L1 на функциональное состояние макрофагов, не полностью изучен результат взаимодействия PD-L1, экспрессирующегося на M1 и M2 макрофагах, с PD-1 других клеток и эффект ИИКТ, опосредованный действием на макрофаги.

Одна из сторон механизма действия анти-PD-1 или анти-PD-L1 иммунотерапии заключается в создании препятствия для функционирования иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1 и предотвращении таким путем ингибирования механизмов противоопухолевого иммунитета. Однако для эффективности этого механизма необходимо, чтобы иммунная контрольная точка изначально функционировала в опухоли. О возможности такого функционирования может свидетельствовать обнаружение в опухоли изначальной ко-локализации PD-1/PD-L1. По данным J. Sánchez-Magraner et al., у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших анти-PD-1- или анти-PD-L1-терапию, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были выше в тех случаях, когда взаимодействие PD-1/PD-L1 в опухоли встречалось чаще, но при этом не различалась в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 [20]. Это подтверждает, что наличие в опухоли ко-локализованных клеток, несущих PD-1 и PD-L1, свидетельствует в пользу работы иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1 точнее, чем положительный PD-L1 статус. Предполагается, что в опухолях с частым взаимодействием PD-1 и PD-L1 превалирует именно этот путь уклонения от разрушения иммунными клетками, и поэтому они с большей вероятностью реагируют на анти-PD-1- или анти-PD-L1- иммунотерапию.

Заключение

В микроокружении РМЖ обнаружены взаимодействия PD-1 и PD-L1 иммунных клеток, причем вероятность данного взаимодействия тем выше, чем выше уровень TILs и соотношение количества PD-1+ и PD-L1+ клеток в микроокружении опухоли. У пациенток с положительным и отрицательным PD-L1 статусом не различалось количество ко-локализаций PD-1+ и PD-L1+ клеток, приходящихся на PD-L1+ клетки микроокружения, вне зависимости от того, какие клетки (M1 макрофаги, M2 макрофаги или лимфоциты)

участвовали в таком взаимодействии. Не выявлено связи между наличием или отсутствием в опухолевом микроокружении ко-локализованных клеток, несущих PD-1 и PD-L1, и безметастатической выживаемостью. Значение ко-локализации

иммунных клеток микроокружения, несущих PD-1 и PD-L1, для реализации их функций и значимость параметров, характеризующих ко-локализацию, для предсказания эффекта терапии ИКТ требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol.* 2006; 27(4): 195–201. doi: 10.1016/j.it.2006.02.001.

2. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10(3): 727–42.

3. Lu D, Ni Z, Liu X, Feng S, Dong X, Shi X, Zhai J, Mai S, Jiang J, Wang Z, Wu H, Cai K. Beyond T Cells: Understanding the Role of PD-1/PD-L1 in Tumor-Associated Macrophages. *J Immunol Res.* 2019. doi: 10.1155/2019/1919082.

4. Singhal S, Stadanlick J, Annunziata M.J., Rao A.S., Bhojnagarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Cantu E., Danet-Desnoyers G., Ra H.J., Litzky L., Akimova T., Beier U.H., Hancock W.W., Albelda S.M., Eruslanov E.B. Human tumor-associated monocytes/macrophages and their regulation of T cell responses in early-stage lung cancer. *Sci Transl Med.* 2019; 11(479). doi: 10.1126/scitranslmed.aat1500.

5. Zhu Z, Zhang H, Chen B, Liu X, Zhang S, Zong Z, Gao M. PD-L1-Mediated Immunosuppression in Glioblastoma Is Associated With the Infiltration and M2-Polarization of Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.588552.

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

7. Schmid P, Adams S, Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H., Diéras V., Hegg R., Im S.A., Shaw Wright G., Henschel V., Molinero L., Chui S.Y., Funke R., Husain A., Winer E.P., Loi S., Emens L.A.; *IMpassion130 Trial Investigators.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(22): 2108–21. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.

8. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C., Chen J.S., Muro K., Kang W.K., Yeh K.H., Yoshikawa T., Oh S.C., Bai L.Y., Tamura T., Lee K.W., Hamamoto Y., Kim J.G., Chin K., Oh D.Y., Minashi K., Cho J.Y., Tsuda M., Chen L.T. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10111): 2461–71. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

9. Keenan T.E., Tolaney S.M. Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(4): 479–89. doi: 10.6004/jnccn.2020.7554.

10. Kamakura D., Asano R., Kawai H., Yasunaga M. Mechanism of action of a T cell-dependent bispecific antibody as a breakthrough immunotherapy against refractory colorectal cancer with an oncogenic mutation. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(1): 177–88. doi: 10.1007/s00262-020-02667-9.

11. Yamaguchi K., Tsuchihashi K., Tsuji K., Kito Y., Tanoue K., Ohmura H., Ito M., Isobe T., Ariyama H., Kusaba H., Akashi K., Baba E. Prominent PD-L1-positive M2 macrophage infiltration in gastric cancer

with hyper-progression after anti-PD-1 therapy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(19). doi: 10.1097/MD.00000000000025773.

12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S.; *International TILs Working Group 2014.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.

13. Larijani B., Miles J., Ward S.G., Parker P.J. Quantification of biomarker functionality predicts patient outcomes. *Br J Cancer.* 2021; 124(10): 1618–20. doi: 10.1038/s41416-021-01291-3.

14. Sánchez-Magraner L., Miles J., Baker C.L., Applebee C.J., Lee D.J., Elsheikh S., Lashin S., Withers K., Wats A.G., Parry R., Edmead C., Lopez J.I., Mehta R., Italiano A., Ward S.G., Parker P.J., Larijani B. High PD-1/PD-L1 Checkpoint Interaction Infers Tumor Selection and Therapeutic Sensitivity to Anti-PD-1/PD-L1 Treatment. *Cancer Res.* 2020; 80(19): 4244–57. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1117.

15. Cirqueira M.B., Mendonça C.R., Noll M., Soares L.R., de Paula Carneiro Cysneiros M.A., Paulinelli R.R., Moreira M.A.R., Freitas-Junior R. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Invasive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021; 13(23): 6090. doi: 10.3390/cancers13236090.

16. Huang W., Ran R., Shao B., Li H. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 178(1): 17–33. doi: 10.1007/s10549-019-05371-0.

17. Yunna C., Mengru H., Lei W., Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol.* 2020; 877. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.

18. Peranzoni E., Lemoine J., Vimeux L., Feuillet V., Barrin S., Kantari-Mimoun C., Bercovici N., Guérin M., Biton J., Ouakrim H., Régnier F., Lupo A., Alifano M., Damotte D., Donnadieu E. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(17): 4041–50. doi: 10.1073/pnas.1720948115.

19. Hartley G.P., Chow L., Ammons D.T., Wheat W.H., Dow S.W. Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Signaling Regulates Macrophage Proliferation and Activation. *Cancer Immunol Res.* 2018; 6(10): 1260–73. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0537.

20. Sánchez-Magraner L., Gumuzio J., Miles J., Quimi N., Martínez Del Prado P., Abad-Villar M.T., Pikabea F., Ortega L., Etxezarraga C., Martín-Algarra S., Lozano M.D., Saiz-Camin M., Egurola-Izquierdo M., Barredo-Santamaría I., Saiz-López A., Gomez-Mediavilla J., Segues-Merino N., Juaristi-Abauñz M.A., Urruticoechea A., Geraedts E.J., van Elst K., Claessens N.J.M., Italiano A., Applebee C.J., Del Castillo S., Evans C., Aguirre F., Parker P.J., Calleja V. Functional Engagement of the PD-1/PD-L1 Complex But Not PD-L1 Expression Is Highly Predictive of Patient Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2023. doi: 10.1200/JCO.22.01748.

Поступила/Received 21.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 26.04.2023

Принята к публикации/Accepted 17.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинчук Анна Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 3763-0291. Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

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 (Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

ВКЛАД АВТОРОВ

Калинчук Анна Юрьевна: набор клинического материала, анализ научной работы, статистическая обработка результатов исследования, написание статьи.

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

Таширева Любовь Александровна: разработка концепции проекта и дизайна работы, анализ 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

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10033) с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 29 от 23.12.2022.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Kalinchuk, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Vladimir M. Perelmuter, MD, 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.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anna Yu. Kalinchuk: data collection and analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: critical revision with valuable intellectual content.

Lyubov A. Tashireva: study conception, design and analysis.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10033). The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk National Research Medical Center.

Conflicts of interest

Prof. Perelmuter 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 Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 29 dated December 23, 2022.

Informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-98-108
УДК: 615.849.12:616-006(571.16)



Для цитирования: *Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Сухих Е.С., Лисин В.А., Новиков В.А.* Дистанционная нейтронная терапия в Томске: 40 лет на службе онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 98–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-98-108
For citation: *Staritseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Sukhikh E.S., Lisin V.A., Novikov V.A.* Fast neutron therapy in Tomsk: 40-year experience in cancer treatment. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 98–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-98-108

ДИСТАНЦИОННАЯ НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В ТОМСКЕ: 40 ЛЕТ НА СЛУЖБЕ ОНКОЛОГИИ

**Ж.А. Старцева¹, О.В. Грибова¹, В.В. Великая¹, Е.С. Сухих^{1,2}, В.А. Лисин¹,
В.А. Новиков¹**

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности нейтронной терапии (НТ) в лечении радиорезистентных злокачественных опухолей – слюнных желез, рецидивов рака молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** В исследование включено 130 больных раком слюнных желез, 125 больных с рецидивами РМЖ. Пациенты из групп исследования получали терапию быстрыми нейтронами на циклотроне У-120. Больным из групп сравнения/контроля проводилась терапия редкоизионизирующим видом излучения (электронная, дистанционная гамма-терапия). **Результаты.** *Группа больных раком слюнных желез:* отмечено значимое снижение частоты рецидивов в группе больных, получивших послеоперационный курс НТ по сравнению с группой контроля (21,1 vs 45 %, $p < 0,05$). Пятилетняя общая выживаемость в основной группе составила $73,8 \pm 9,5$ %, в контрольной группе – $43,2 \pm 9,4$ % ($p < 0,05$). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе составили $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной группе – $34,8 \pm 9,1$ % ($p < 0,05$). *Группа больных с рецидивами РМЖ:* отмечено значимое увеличение частоты полных регрессий в основной группе по сравнению с группой сравнения (91,8 vs 51,3 %, $p < 0,05$). Десятилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ в основной группе составила $77,4 \pm 8,7$ %, в группе сравнения – $44,7 \pm 8,8$ % ($p < 0,05$). **Заключение.** Исследование подтвердило высокую эффективность терапии быстрыми нейтронами в отношении злокачественных опухолей слюнных желез, а также рецидивного РМЖ. Нейтронная терапия не вызывает серьезных осложнений, способствует увеличению продолжительности жизни больных, а также снижению количества рецидивов после проведенного лечения по сравнению со стандартными методами лечения.

Ключевые слова: нейтронная терапия, рак слюнных желез, комбинированное лечение, лучевая терапия, быстрые нейтроны, рак молочной железы, рецидив.

FAST NEUTRON THERAPY IN TOMSK: 40-YEAR EXPERIENCE IN CANCER TREATMENT

Zh.A. Startseva¹, O.V.Gribova¹, V.V. Velikaya¹, E.S. Sukhikh^{1,2}, V.A. Lisin¹,
V.A. Novikov¹

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

²Tomsk Polytechnic University
30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of neutron therapy (NT) for salivary gland cancer and recurrent breast cancer. **Material and Methods.** The study included 130 patients with salivary gland cancer and 125 patients with recurrent breast cancer. Fast neutron therapy using U-120 cyclotron was given to the patients of the study group. Patients of the control group received standard radiotherapy (external beam radiotherapy). **Results.** Among patients with salivary gland cancer, a recurrence rate was significantly lower in patients who received a postoperative course of NT compared to patients of the control group (21.1 vs 45 %, $p < 0.05$). The five-year overall survival rates were 73.8 ± 9.5 % and 43.2 ± 9.4 % in the study group and the control group, respectively ($p < 0.05$). The five-year disease-free survival rates were 65.6 ± 7.5 % and 34.8 ± 9.1 % in the study and control groups, respectively ($p < 0.05$). In patients with recurrent breast cancer, a significant increase in the frequency of complete regression in the study group compared to the control group was observed (91.8 vs 51.3 %, $p < 0.05$). Ten-year survival rates in patients with no evidence of re-recurrence were 77.4 ± 8.7 % and 44.7 ± 8.8 % in the study group and the control group, respectively ($p < 0.05$). **Conclusion.** The study demonstrated efficacy of fast neutron therapy in patients with salivary gland cancer and recurrent breast cancer. Neutron therapy did not result in serious complications, improved survival of the patients and decreased the recurrence rate compared with standard radiotherapy.

Key words: neutron therapy, salivary gland cancer, combined treatment, radiation therapy, fast neutrons, breast cancer, local recurrence.

Введение

Нейтронная терапия (НТ) как один из методов дистанционной лучевой терапии берет свое начало в XX веке. За несколько десятилетий данный вид терапии претерпел немало взлетов и падений. Открытие уникальных особенностей взаимодействия высокоионизирующего излучения с биологической тканью послужило толчком к проведению не только экспериментальных, но и клинических исследований эффективности быстрых нейтронов [1].

Первые попытки использования быстрых нейтронов для лечения злокачественных опухолей были предприняты R. Stone (1938) вскоре после открытия нейтральной частицы. В серии работ, опубликованных в 1940–48 гг., была показана принципиальная возможность деструкции раковой опухоли под воздействием быстрых нейтронов, о чем свидетельствовали 18 больных, переживших пятилетний срок наблюдения. Однако излечение сопровождалось возникновением поздних лучевых повреждений нормальных тканей, вследствие чего автором был сделан вывод о недопустимости применения нейтронного излучения для лечения онкологических больных. Это задержало дальнейшее развитие нового направления клинической радиологии не менее чем на 20 лет [2].

Позже было установлено, что среди радиобиологических преимуществ высокоионизирующего излучения наиболее весомыми являются следующие: сравнительно более высокое значение линейной передачи энергии (ЛПЭ) нейтронной терапии вызывает двунитевые разрывы ДНК, которые репарируются в меньшей степени по сравнению с низкоионизирующим излучением; кислородный эффект менее выражен; нивелировка различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла.

Среди основоположников современной нейтронной терапии следует отметить M. Catterall, радиобиологические исследования которой явились толчком для возникновения интереса к применению быстрых нейтронов во всем мире [3, 4]. В различных городах Америки, Германии, Японии были созданы центры нейтронной терапии на базе университетов, где имелись технические циклотроны или нейтронные генераторы. На данный момент нейтронную терапию получили более 30 тысяч пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций. Однако медицинской аппаратуры, генерирующей нейтронное излучение и обладающей всеми необходимыми качествами высокоспециализированной радиологической техники, так и не создано [5].

К 2011 г. из сорока мировых центров, где проводилась дистанционная нейтронная терапия, осталось лишь восемь. Причины, с одной стороны, кроются в экономических и технических условиях использования радиотерапевтической аппаратуры. С другой стороны, возросла конкуренция с другими, более современными методиками лучевой терапии (протонная, терапия ионами углерода), что в итоге привело к снижению интереса к использованию быстрых нейтронов. В настоящее время есть данные о работе одного зарубежного центра нейтронной терапии – на базе медицинского центра университета Вашингтона (Сиэтл, США). Циклотрон Scanditronix MC 50 имеет изоцентрический гантри и многолепестковые коллиматоры, которые позволяют проводить конформную терапию нейтронами [6]. В России нейтронная терапия проводилась в трех центрах: НИИ онкологии г. Томска, МРНЦ г. Обнинска и Уральском центре нейтронной терапии в г. Снежинске [7–24].

В течение 40 лет и по настоящее время исследования по НТ продолжают в НИИ онкологии Томского НИМЦ. История создания терапевтического комплекса для нейтронной терапии уходит в 1979 г. Осенью 1979 г. во время визита в Томск проф. В.А. Анкудинова, руководителя одного из отделений лучевой терапии ВОНЦ (Всесоюзный онкологический научный центр), произошла его встреча с директором НИИ ядерной физики (НИИ ЯФ) при Томском политехническом институте (ТПИ) проф. А.Н. Диденко, в ходе которой обсуждался вопрос об участии ТПИ в обеспечении лучевой терапии в НИИ онкологии г. Томска. Проф. А.Н. Диденко предложил рассмотреть возможность организации на базе НИИ ЯФ службы нейтронной терапии. В то время зарубежные научные публикации свидетельствовали о высоком интересе исследователей к применению этого вида для лечения злокачественных новообразований. А.Н. Диденко сообщил, что НИИ ЯФ имеет возможность создать источник излучения для нейтронной терапии с применением циклотрона У-120.

В январе 1981 г. команда из 4 специалистов СФ ВОНЦ (Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научного центра) во главе с Б.Н. Зыряновым отправилась в Киев знакомиться с ведущимися там радиобиологическими исследованиями на аналогичном циклотроне, руководимыми к.м.н. В.Н. Летовым, которого в дальнейшем пригласили возглавить лабораторию радиобиологии в НИИ онкологии г. Томска. Изначально все разделы работ по созданию базы для нейтронной терапии находились в компетенции этой лаборатории.

Необходимые для проведения нейтронной терапии дозиметрические измерения были выполнены осенью 1983 г., а в конце декабря того же года проведены первые сеансы НТ. Работы по клиническим исследованиям эффективности нейтронной терапии при различных локализациях опухолевого

процесса возглавила приглашенная из Алма-Аты на должность руководителя отделения радиологии СФ ВОНЦ к.м.н. Л.И. Мусабаева.

Своевременное решение организационных и технических вопросов позволило состояться нейтронной терапии в НИИ онкологии г. Томска. Будучи новым направлением в лучевой терапии злокачественных новообразований не только для Томска, но и для всей страны, нейтронная терапия при своем становлении привлекла широкое внимание общественности и прессы. С тех пор нейтронная терапия остается научным знаменем НИИ онкологии.

В течение нескольких десятилетий после начала проведения нейтронной терапии в Томске велись клинические исследования, расширялся список показаний к применению, разрабатывались программы лечения больных со злокачественными опухолями различных локализаций, а также изучались изменения нормальных тканей при НТ и создавались комплексные программы по предупреждению и лечению лучевых реакций и повреждений окружающих органов и тканей. В 2011–15 гг. были изучены цитогенетические эффекты НТ (совместные исследования с НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ) у больных с рецидивами РМЖ и опухолями слюнных желез. Впервые зарегистрирован мутагенный эффект нейтронной терапии в лимфоцитах. Значимое повышение отдельных цитогенетических показателей поднимает вопрос о возможности использования последних с целью индикации лучевой нагрузки при лечении быстрыми нейтронами [25].

По результатам проведенной за 40 лет работы получено более 50 патентов на изобретения, издано 4 монографии, защищено 6 докторских и 7 кандидатских диссертаций. В настоящее время в НИИ онкологии Томского НИМЦ продолжают исследования, посвященные изучению эффективности терапии быстрыми нейтронами в самостоятельном, комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями области головы и шеи, местнораспространенными и рецидивными формами рака молочной железы. По-прежнему актуальными остаются определение четких показаний к назначению курса нейтронной/нейтронно-фотонной терапии, а также радиобиологические исследования по анализу отдаленных последствий использования плотноионизирующего излучения.

В статье представлены значимые результаты текущих научных исследований, проводимых в НИИ онкологии Томского НИМЦ и посвященных изучению эффективности дистанционной нейтронной терапии в лечении радиорезистентных опухолей различных локализаций.

Материал и методы

Медико-биологический комплекс расположен в отдельном блоке здания и состоит из процедур-

ного помещения для проведения лучевой терапии, врачебной комнаты для подготовки больных к облучению, пультовой и помещения для дозиметрического контроля.

Топометрическая предлучевая подготовка больных включала в себя спиральную компьютерную томографию, оконтуривание очага и критических органов на планирующей системе XiO с последующим расчетом изодозного распределения и показателей запланированного курса нейтронной терапии.

Злокачественные опухоли слюнных желез

В основную группу включены больные раком больших слюнных желез (n=90), возрастная медиана – 56 лет. Среди гистологических вариантов преобладали аденокарциномы (26,7%), мукоэпидермоидный (23,3%) и аденокистозный рак (15,5%). По местной распространенности преимущественно диагностировались опухоли T3 и T4 стадии (72,2%), с наличием регионарных метастазов (32,2%). На первом этапе всем больным проводилось хирургическое вмешательство в объеме паротидэктомии или стандартных операций (удаление пораженной железы), при необходимости с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. У 21 больного раком околоушной слюнной железы паротидэктомия дополнялась резекцией ствола и ветвей лицевого нерва. Больным, у которых лицевой нерв не вовлекался в опухолевый процесс, выполнялась органосохраняющая операция с выделением основного ствола и препаровкой ветвей лицевого нерва (n=44).

В послеоперационном периоде после заживления раны больным основной группы проводилась нейтронно-фотонная лучевая терапия. Разовая очаговая доза (РОД) быстрых нейтронов составляла 1,6–2,4 Гр, СОД – 6,4–7,2 Гр, что по изоэффекту составляло 28–38 Гр в пересчете на стандартный курс лучевой терапии. Облучение осуществлялось статическим пучком с 1–2 полей. Нейтронная терапия дополнялась стандартной гамма-терапией до курсовой очаговой дозы 50–60 Гр с учетом факторов прогноза (стадия, гистология, вовлеченность лицевого нерва и т.д.).

В контрольной группе (n=40) – возрастная медиана 53 года – преобладали мукоэпидермоидный рак (35%) и аденокарциномы (32,5%). По местной распространенности в 65% случаев диагностирована T3 стадия опухолевого процесса, метастазы в лимфоузлы шеи выявлялись у 50% больных. На первом этапе выполнялись оперативные вмешательства аналогичного с основной группой объема. Основным отличием между сравниваемыми группами был вид ионизирующего излучения, который применялся для лечения в адьювантном режиме. В группе контроля пациентам после заживления послеоперационной раны проводился курс стандартной дистанционной гамма-терапии до СОД 50–60 Гр. Группы больных раком слюнных желез

были репрезентативны по основным клинико-морфологическим параметрам.

Рецидивы рака молочной железы

В исследование включено 125 больных с местными рецидивами РМЖ T2–4N0–3M0, возрастная медиана – 52 года. Средний срок наблюдения составил $10 \pm 2,7$ года.

Основная группа (n=86) – нейтронная или нейтронно-фотонная терапия на область местного рецидива РМЖ (с 2007 по 2022 г.). Среди гистологических подтипов преобладали тройной негативный (38,4%), нелюминальный Her2-позитивный (22,1%) и люминальный В Her2-позитивный (19,8%) РМЖ. Люминальный А подтип РМЖ отмечен у 5,8%, люминальный В Her2-негативный – у 13,9% больных.

Радиорезистентность рецидивной опухоли у 78 (90,7%) больных основной группы была обусловлена ранее проводимой по поводу первичного РМЖ фотонной или электронной лучевой терапией. Ранее у 73 (84,9%) больных РМЖ T2N1–2M0, T3–4N0M0 была проведена послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока стандартными фракциями, у 5 (5,8%) больных РМЖ T3–4N0–2M0 – предоперационная ДЛТ на область молочной железы и зоны лимфооттока – крупными фракциями. У 8 (9,3%) больных послеоперационная ДЛТ по поводу первичной стадии РМЖ T2N0M0 не проводилась. Кроме того, у 19 (22,1%) больных местный рецидив опухоли был повторным (после ранее проведенной электронной терапии на область первичного рецидива РМЖ). В связи с этим в зоне предыдущего облучения у некоторых больных отмечался фиброз кожи, поэтому при назначении нейтронной или нейтронно-фотонной терапии дополнительно использовали лечебно-профилактические методы для снижения местных постлучевых осложнений.

В зависимости от распространенности местного рецидива РМЖ применяли от одного до трех полей облучения. Площадь облучения варьировала от 96 до 300 см². Разовая очаговая доза быстрых нейтронов составила 1,6–1,8 Гр. За весь курс лечения больным с местными рецидивами рака молочной железы было проведено 3–5 сеансов НТ с интервалом 48 и 72 ч. Нейтронную терапию в СОД 30–40 изоГр получили 28 пациенток, нейтронно-фотонную терапию в СОД 55–60 изоГр – 58 больных. Показаниями к смешанной нейтронно-фотонной терапии (НФТ) являлись большая распространенность рецидивной опухоли по передней грудной стенке, а также опухолевая инвазия подлежащей ткани (подкожно-жировой клетчатки, прилежащих ребер). Фотонная терапия (на аппаратах ТераТрон 1,25 МэВ или на ЛУ 6 МэВ, РОД 2,0 Гр, СОД 20–30 Гр) проводилась сразу после завершения нейтронной терапии.

Группа сравнения (n=39) – электронная терапия (ЭТ) на область местного рецидива РМЖ (с 2007 по 2009 г.). Гистологические подтипы РМЖ: тройной негативный – 35,9 %, не люминальный Her2-позитивный – 20,5 %, люминальный А – 17,9 %, люминальный В Her2-позитивный – 15,4 %, люминальный В Her2-негативный – 10,3 % больных.

На момент установления первичного диагноза РМЖ у 36 (92,3 %) больных с местными рецидивами ранее применялась лучевая терапия: у 34 (87,2 %) с учетом стадии Т2N1–2M0, Т3–4N0–3M0 – послеоперационная ДЛТ на область передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока, в 2 (5,1 %) случаях при Т3–4N0–2M0 – предоперационная ДЛТ крупными фракциями на область молочной железы и зоны лимфооттока. У 3 (7,7 %) больных со стадией Т2N0M0 послеоперационная ДЛТ не проводилась.

Рецидив РМЖ у всех больных был первичным. Электронная терапия на область местного рецидива РМЖ проводилась на малогабаритном бетатроне (ПМБ – 7 МэВ), РОД 3,0 Гр, ежедневно 5 раз в нед, 16 сеансов, СОД 48 Гр, что соответствует 60 изоГр. В зависимости от размера рецидивной опухоли применялось от 1 до 3 полей облучения, коллиматор 6×8 см.

Для представления характеристик клинических групп использовалась описательная статистика. Анализ отдаленных результатов лечения проводился с помощью метода Каплана–Мейера, сравнение выживаемости в двух и более группах – с помощью теста long-rank со статистически значимым показателем $p < 0,05$. Наблюдения считались цензурированными до момента наступления события: смерти (общая выживаемость), возникновения рецидива (безрецидивная выживаемость), диагностирования отдаленного метастаза (безметастатическая выживаемость). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Злокачественные опухоли слюнных желез

Общая пятилетняя выживаемость в основной группе составила $73,8 \pm 9,5 \%$, в группе контроля – $43,2 \pm 9,4 \%$ (рис. 1), безрецидивная выживаемость – $65,6 \pm 7,5 \%$ и $34,8 \pm 9,1 \%$ соответственно (рис. 2). Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В основной группе после комбинированного лечения с послеоперационным курсом НТ рецидивы опухоли возникли у 19 (21,1 %) больных: на 1-м году наблюдения – 11 случаев, на 2-м году – 5 случаев

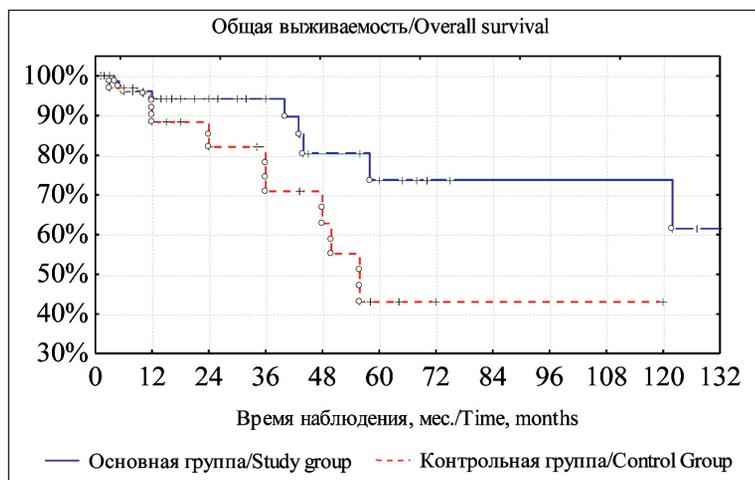


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Overall survival of patients with salivary gland cancer after combined modality treatment. Note: created by the authors

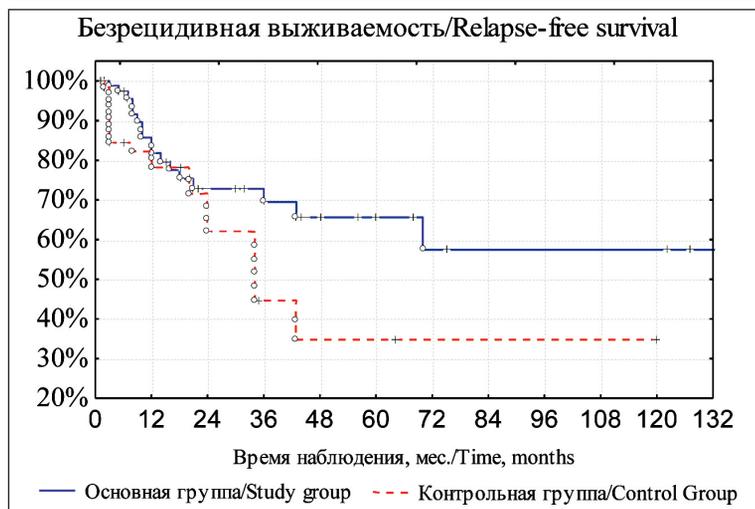


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Relapse-free survival of patients with salivary gland cancer after combined modality treatment. Note: created by the authors

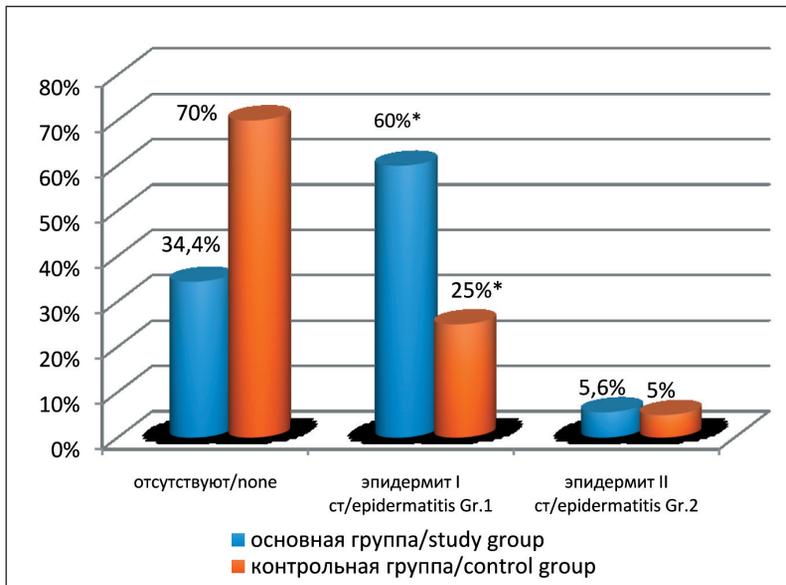


Рис. 3. Частота и характер местных лучевых реакций кожи на полях облучения у больных раком слюнных желез после комбинированного лечения. Примечания: * – различия между группами статистически значимы ($p=0,022$); рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Frequency and type of radiation-induced skin reactions in patients with salivary gland cancer after combined modality treatment.
Notes: * – the difference between the groups is statistically significant ($p=0.022$); created by the authors

и по одному случаю – на 3, 4 и 5-м годах наблюдения. Количество рецидивов в контрольной группе составило 18 (45 %): на 1-м году наблюдения – 8 случаев, на 2-м году – 6 случаев, по 2 случая – на 3-м, 4-м годах наблюдения. Различия в частоте рецидивов статистически значимы ($p<0,05$).

Особенности распределения дозы быстрых нейтронов определяют характер местных лучевых реакций, из которых самым частым проявлением являются эпидермиты, частота которых в основной группе составила 65,6 %, в группе контроля – 30 % (рис. 3) ($p=0,022$). В основной группе лучевой дерматит I степени наблюдался у 60 % пациентов, II степени – у 5,6 %, отсутствие лучевых реакций зарегистрировано у 34,4 % больных. В группе контроля также самым частым видом острых лучевых реакций был эпидермит I степени, который проявлялся в виде эритемы кожи на полях облучения, его частота составила 25 %. Лучевой дерматит II степени отмечен у 5 % больных, кожные реакции отсутствовали у 70 % пациентов.

При анализе данных о поздних лучевых повреждениях кожи и подкожной клетчатки не зарегистрировано значимых различий в частоте осложнений между группами. В основной группе поздние лучевые осложнения наблюдались в 42,2 %, в контрольной – в 20 % ($p=0,056$). Поздние осложнения I степени в группе исследования возникли у 34,4 %, II степени – у 7,8 % больных. В группе контроля у 20 % пациентов наблюдались поздние постлучевые осложнения только I степени.

Местные лучевые реакции со стороны слизистых проявлялись эпителитами полости рта, фарингитами. В группе контроля частота эпителиитов I–II степени составила 20 %. В основной группе частота осложнений со стороны слизистых была несколько ниже – 16,7 %. Симптомы общей лучевой реакции, включая слабость, головокружение, тошноту, наблюдались у 26 (28,8 %) больных

основной и у 7 (17,5 %) больных контрольной группы, различия не значимы ($p=0,194$). Как правило, симптомы умеренной степени выраженности нарастали в течение нескольких часов после сеанса НТ, купировались назначением симптоматической терапии и не приводили к перерыву в лечении.

Таким образом, нейтронная терапия, ранее подтвердившая свою эффективность в лечении неоперабельных опухолей слюнных желез, доказала свою безопасность и эффективность и в комбинированном лечении злокачественных опухолей слюнных желез, большая часть которых имела значительную местную распространенность. Целесообразность применения НТ в послеоперационном периоде подтверждена снижением частоты рецидивов, повышением показателей общей и безрецидивной выживаемости при отсутствии выраженных побочных реакций и повреждений нормальных тканей и критических органов.

Рецидивы рака молочной железы

Частота полной регрессии местного рецидива РМЖ после НТ и НФТ составила 91,8 %, что значимо выше, чем после ЭТ – 51,3 % ($p<0,05$). У 80 (93 %) больных основной группы возобновления рецидивной опухоли не отмечалось. Лишь у 6 (7 %) больных после НФТ возник повторный местный рецидив РМЖ вне зоны облучения (краевой). В группе с ЭТ повторные местные рецидивы РМЖ развились непосредственно в области облучения у 15 (38,4 %) больных. Десятилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ после НТ и НФТ составила $77,4 \pm 8,7$ %, после ЭТ – $44,7 \pm 8,8$ % (рис. 4). Различия статистически значимы ($p<0,05$).

Переносимость нейтронной и нейтронно-фотонной терапии была удовлетворительной. Лучевые реакции кожи наблюдались у 24 (27,9 %) больных: у 9 (10,5 %) – после НТ на область мест-

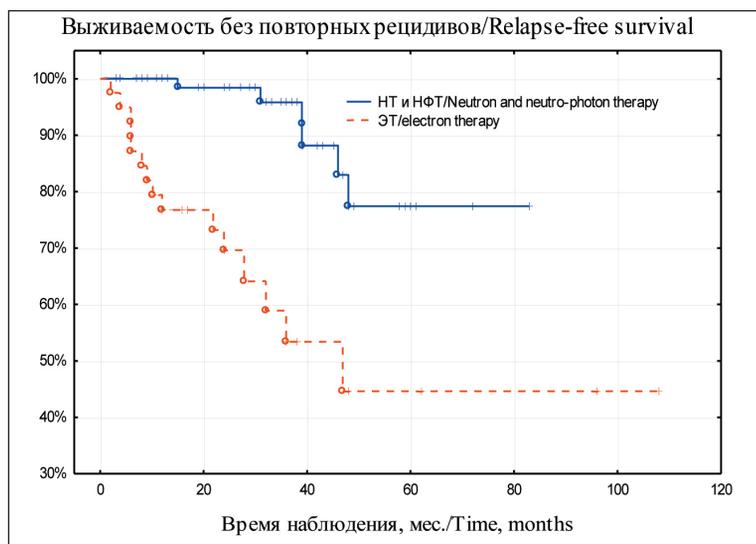


Рис. 4. Выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ в основной группе и группе сравнения. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. Survival of patients with no evidence of recurrence of breast cancer in the study group and the control group. Note: created by the authors

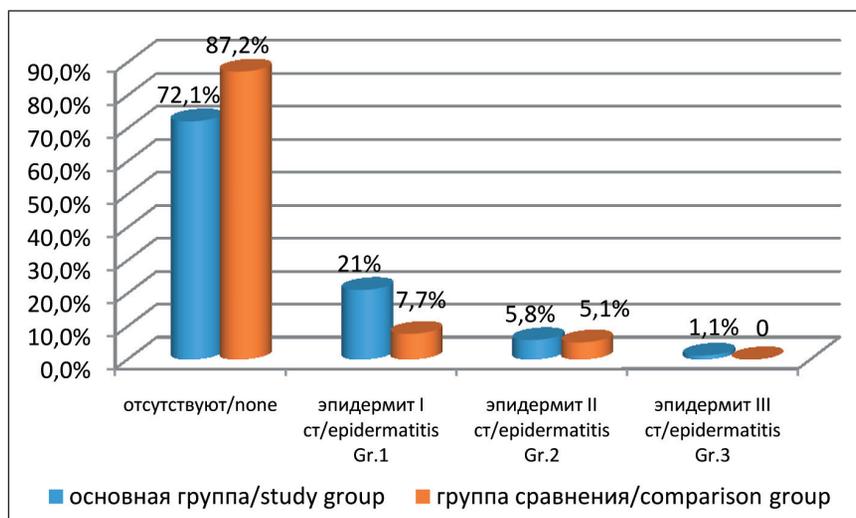


Рис. 5. Частота и характер местных лучевых реакций кожи на полях облучения у больных с местными рецидивами РМЖ в зависимости от вида ионизирующего излучения ($p>0,05$). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. The frequency and nature of local radiation-induced skin reactions in patients with local recurrence of breast cancer, depending on the type of ionizing radiation ($p>0.05$). Note: created by the authors

ного рецидива РМЖ, у 15 (17,4 %) – после НФТ. С учетом распространенности рецидивной опухоли у всех 24 больных площадь облучения при нейтронной терапии составляла 200–300 см².

Лучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки в сроки от 1 до 3 лет отмечались только в случае смешанной нейтронно-фотонной терапии на область местного рецидива РМЖ и диагностированы у 13 (15,1 %) больных, из них у 7 (8,1 %) в виде очаговой атрофии и телеангиоэктазий, у 3 (3,5 %) – в виде выраженного фиброза, лучевые язвы – у 3 (3,5 %) больных (по шкале RTOG/EORTC, 1995 г.). Лучевые пневмониты диагностированы у 27 (31,4 %) больных с местными рецидивами РМЖ: у 6 (7 %) – после НТ, у 21 (24,4 %) – после НФТ. Лучевые пневмофиброзы I степени отмечались у 9 (10,5 %) пациенток с местными рецидивами РМЖ, II степени – у 5 (5,8 %), III степени – у 1 (1,2 %) больной. С целью коррекции лучевых повреждений легких всем больным проводилось лечение с использованием антибактериальных и гормональных препаратов с положительным эф-

фектом. В группе сравнения после электронной терапии лучевые реакции кожи отмечались у 5 (12,8 %) из 39 больных с местными рецидивами РМЖ. При анализе данных о частоте и степени лучевых реакций кожи в обеих группах исследования значимых различий не отмечено ($p>0,05$) (рис. 5). Лучевые пневмониты и пневмофиброзы после электронной терапии не наблюдались, что обусловлено гомогенным облучением очага поражения с резким спадом дозы в критических точках, чем и достигается максимальное щажение окружающих здоровых тканей.

Таким образом, применение быстрых нейтронов у достаточно сложного контингента пациентов с местными радиорезистентными рецидивами РМЖ обеспечивало местный контроль над развитием повторных рецидивов, способствовало улучшению десятилетней безрецидивной и общей выживаемости при наличии небольшой частоты местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

Заключение

Обобщая изложенный материал, стоит отметить, что использование плотноионизирующего излучения может сыграть решающую роль в лечении ряда злокачественных новообразований. Также нейтронная терапия может играть важную роль в паллиативной помощи, улучшая качество жизни больных. Данные литературы и представленные результаты исследования подтверждают актуальность создания аппаратуры медицинского назначения, генерирующей нейтронные пучки, которая будет оснащена всеми приспособлениями, необходимыми для радиологической техники, – подвижной диафрагмой, защитными блоками и прочими устройствами. Поэтому с целью обеспечения более высоких показателей конформности, а также расширения спектра показаний к проведению нейтронной терапии совместно с Технологическим референсным центром ионизирующего излучения в радиологии, лучевой терапии и ядерной медицине Инженерной школы ядерных

технологий ТПУ в будущем планируется модернизация пучка быстрых нейтронов НИИЯФ ТПУ, переход от 2D-планирования к 3D-планированию на базе КТ-, МРТ-сканов, а также с применением ОФЭКТ, разработка программного обеспечения для проведения расчетов параметров облучения с переходом от ВДФ модели к ЛКМ и учетом не только предписанной поглощенной дозы, но и распределения дозы по объему мишени с информацией ГДО (гистограмма доза-объем), радиочувствительности конкретного гистотипа опухоли и т.д. Несмотря на многочисленные трудности, метод лечения больных с применением быстрых нейтронов в клинической онкологии находит пути, чтобы занять свою нишу в многочисленном арсенале противоопухолевых средств. Авторы надеются, что проспективные радиобиологические и физико-математические исследования позволят продолжить клиническое использование быстрых нейтронов в онкологии, определяя данное направление как приоритетное.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Rockhill J.K., Laramore G.E.* Neutron Radiotherapy. Clinical Radiation Oncology. 3rd edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2011. 1660 p.
2. *Brennan J.T., Phillips T.L.* Evaluation of past experience with fast neutron teletherapy and its implications for future applications. *Eur J Cancer* (1965). 1971; 7(2): 219–25. doi: 10.1016/0014-2964(71)90020-x.
3. *Catterall M., Bewly D.K.* Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London: Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.
4. *Catterall M.* Neutron therapy at Hammersmith Hospital 1970 to 1985. A re-examination of results. *Strahlenther Onkol.* 1989; 165(4): 298–301.
5. *Wagner F.M., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H.* Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities. *J. of Instrumentation.* 2012; 7: C03041. doi: 10.1088/1748-0221/7/03/C03041.
6. *Macomber M.W., Tarabakdar E.S., Mayr N.A., Laramore G.E., Bhatia S., Tseng Y.D., Liao J., Arbutckle T., Nghiem P., Parvathaneni U.* Neutron Radiation Therapy for Treatment of Refractory Merkel Cell Carcinoma. *Int J Part Ther.* 2017; 3(4): 485–91. doi: 10.14338/IJPT-17-00003.1.
7. *Мусабаева Л.И., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В.* Способ нейтронно-фотонной терапии неоперабельных форм анапластического рака щитовидной железы. Патент № 2344851 РФ. Заявл. 30.07.2007; Опубли. 27.01.2009. [*Musabaeva L.I., Gribova O.V., Choyzonov E.L., Dubskiy S.V.* Method for inoperable forms of thyroid anaplastic carcinoma. The patent of the Russian Federation No 2344851 RU. 27.01.2009. (in Russian)].
8. *Дубский С.В., Кицманюк З.Д., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л.* Способ комбинированного лечения недифференцированного рака щитовидной железы. Патент № 2194550 РФ. Заявл. 17.07.2000; Опубли. 20.12.2002. [*Dubskiy S.V., Kitsmanjuk Z.D., Musabaeva L.I., Choyzonov E.L.* Method for treating the cases of non-differentiated thyroid gland carcinoma. The patent of the Russian Federation No 2194550 RU. 20.12.2002. (in Russian)].
9. *Мусабаева Л.И., Великая В.В., Жогина Ж.А., Лисин В.А.* Способ профилактики местного рецидива у больных местнораспространенным раком молочной железы T2-4N1-3M0-1 с неблагоприятными прогностическими признаками. Патент № 2444386 РФ. Заявл. 22.06.2010; Опубли. 10.03.2012. [*Musabaeva L.I., Velikaya V.V., Zhogina Zh.A., Lysin V.A.* Method for local recurrence prevention in patients suffering locally advanced breast cancer T2-4N1-3M0-1 with unfavourable prognosis. The patent of the Russian Federation No 2444386 RU. 10.03.2012. (in Russian)].
10. *Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Лисин В.А.* Способ комбинированного лечения злокачественных новообразований околушной слюнной железы. Патент № 2206277 РФ. Заявл. 13.04.2001; Опубли. 20.06.2003. [*Choyzonov E.L., Musabaeva L.I., Lysin V.A.* Method for combined treatment malignant neoplasms of periauricular salivary gland. The patent of the Russian Federation No 2206277 RU. 20.06.2003. (in Russian)].
11. *Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л.* Способ комбинированного лечения злокачественных новообразований околушной слюнной железы с послеоперационной нейтронной терапией. Патент № 2145893 РФ. Заявл. 24.06.1998; Опубли. 27.02.2000. [*Musabaeva L.I., Choyzonov E.L.* Method of combined treatment of malignant tumors of parotid gland with postoperative neutron therapy. The patent of the Russian Federation No 2145893 RU. 27.02.2000. (in Russian)].
12. *Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А.* Способ лечения местных рецидивов рака молочной железы. Патент № 2286818 РФ. Заявл. 25.05.2004; Опубли. 10.11.2006. [*Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Velikaya V.V., Lysin V.A.* Method for treating local relapses of mammary cancer. The patent of the Russian Federation No 2286818 RU. 10.11.2006. (in Russian)].
13. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М.* Способ нейтронно-фотонной терапии местнораспространенного рака молочной железы. Патент № 2186591 РФ. Заявл. 04.02.1997; Опубли. 10.08.2002. [*Musabaeva L.I., Lysin V.A., Slonimskaja E.M.* Method for neutron-photon therapy of locally spread mammary gland cancer. The patent of the Russian Federation No 2186591 RU. 10.08.2002. (in Russian)].
14. *Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Бушманова Т.Г., Лисин В.А., Ясенчук Ю.Ф.* Способ комбинированного лечения злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух. Патент № 2153903 РФ. Заявл. 09.09.1997; Опубли. 10.08.2000. [*Novikov V.A., Musabaeva L.I., Bushmanova T.G., Lysin V.A., Jassenchuk Ju.F.* Method of combined treatment of malignant neoplasms of nasal cavity and accessory nasal sinuses. The patent of the Russian Federation No 2153903 RU. 10.08.2000. (in Russian)].
15. *Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А.* Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. М., 2021. 328 с. [*Choyzonov E.L., Lysin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A.* Neutron therapy for malignant neoplasms of the head and neck. Moscow, 2021. 328 p. (in Russian)].
16. *Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Грибова О.В., Лисин В.А., Авдеенко М.Н.* Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований слюнных и щитовидной железы с применением быстрых нейтронов 6,3 МэВ. Нейтронная терапия злокачественных новообразований. Томск, 2008. С. 43–117. [*Choyzonov E.L., Musabaeva L.I., Gribova O.V., Lysin V.A., Avdeenko M.V.* Combined treatment and radiotherapy of salivary and thyroid glands cancer using fast neutrons 6.3 MeV. Neutron therapy of cancer. Tomsk, 2008. P. 43–117. (in Russian)].
17. *Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А.* Методические основы предупреждения лучевых реакций у пациентов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 44–51. [*Choyzonov E.L., Lysin V.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A.* Methodological approaches to prevention of radiation-induced skin reactions in neutron-photon therapy for malignant neoplasms. *Siberian Journal of Oncology.* 2019; 18(2): 44–51. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.
18. *Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А.* Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(2): 44–51. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.

ческий журнал. 2016; 15(3): 67–71. [Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(3): 67–71. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71.

19. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонев Е.Л., Новиков В.А., Лисин В.А. Применение быстрых нейтронов в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Вопросы онкологии. 2015; 61(1): 149–53. [Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Novikov V.A., Lisin V.A. The use of fast neutrons in treatment of malignant tumors of the head and neck. Problems in Oncology. 2015; 61(1): 149–53. (in Russian)].

20. Novikov V., Musabaeva L., Gribova O. Combined modality treatment including neutron therapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Adv Mat Res. 2015; 1084: 365–8. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1084.365.

21. Gribova O., Musabaeva L., Choynzonov E., Novikov V. Neutron and neutron-photon therapy for head and neck cancer. Adv Mat Res. 2015; 1084: 409–12. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1084.409.

22. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013; 58(2): 53–61. [Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Melnikov A.A. Neutron therapy on U-120 cyclotron. Medical Radiology and Radiation Safety. 2013; 58(2): 53–61. (in Russian)].

23. Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Адьювантная нейтронная терапия в комплексном лечении

больных первично-метастатическим раком молочной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022; 67(5): 64–8. [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Goldberg V.E., Popova N.O. Adjuvant neutron therapy in combined modality treatment of patients with primary-metastatic breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022; 67(5): 64–8. (in Russian)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-64-68.

24. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Лисин В.А. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 2(1): 27–32. [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Lisin V.A. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019; 2(1): 27–32. (in Russian)]. doi: 10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32.

25. Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В., Уразова Л.Н., Мусабаева Л.И., Великая В.В., Грибова О.В., Лебедев И.Н., Чойнзонев Е.Л., Старцева Ж.А. Динамика хромосомных aberrаций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2012; 4: 52–6. [Melnikov A.A., Vasilyev S.A., Smolnikova E.V., Urazova L.N., Musabaeva L.I., Velikaya V.V., Gribova O.V., Ledebev I.N., Choynzonov E.L., Startseva Zh.A. Dynamics chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes of patients with malignant neoplasms in neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2012; 4: 52–6. (in Russian)].

Поступила/Received 26.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 22.01.2024

Принята к публикации/Accepted 29.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Грибова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.

Великая Виктория Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6959-6382. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

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

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1431-3965. Researcher ID (WOS): D-8732-2012. Author ID (Scopus): 7005068461. ORCID: 0000-0001-5379-8990.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9350-3617. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

ВКЛАД АВТОРОВ

Старцева Жанна Александровна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Грибова Ольга Вячеславовна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Великая Виктория Валерьевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Сухих Евгения Сергеевна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи.

Лисин Валерий Андреевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Новиков Валерий Александрович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Старцева Ж.А. (доктор медицинских наук, профессор РАН) и Новиков В.А. (доктор медицинских наук) 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 (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 6 от 10.02.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna A. Startseva, MD, Professor, Head of the Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Olga V. Gribova, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gribova79@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.

Viktoria V. Velikaya, MD, DSc, Senior Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

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

Valeriy A. Lisin, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8732-2012. Author ID (Scopus): 7005068461. ORCID: 0000-0001-5379-8990.

Valery A. Novikov, MD, DSc, Chief Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna A. Startseva: study conception and design, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Olga V. Gribova: study conception and design, statistical data analysis, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Viktoria V. Velikaya: study conception and design, statistical data analysis, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Evgeniya S. Sukhikh: study conception and design, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, drafting of manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Valery A. Lisin: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Valery A. Novikov: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Startseva Zh.A. and Dr. Novikov V.A. are the 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.

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. 6 dated February 10, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Комаров М.И., Жумабаев Н.К., Климов А.В., Аракелян Г.А., Матвеев А.В., Хачатурян А.В., Земскова В.Ю., Матвеев В.Б. Первый опыт робот-ассистированной резекции почки у больных почечно-клеточным раком. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 109–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-109-119

For citation: Komarov M.I., Zhumabaev N.K., Klimov A.V., Arakelyan G.A., Matveev A.V., Khachatryan A.V., Zemskova V.Y., Matveev V.B. The initial experience of robot-assisted nephron-sparing surgery in patients with renal cell cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 109–119. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-109-119

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

М.И. Комаров¹, Н.К. Жумабаев^{1,2}, А.В. Климов^{1,2}, Г.А. Аракелян¹,
А.В. Матвеев¹, А.В. Хачатурян¹, В.Ю. Земскова¹, В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель исследования – анализ собственной серии роботических резекций почки, выполненных полностью интракорпорально при использовании робота DaVinci Si. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены первые 37 пациентов, перенесших робот-ассистированные резекции почки в период с мая 2020 по декабрь 2022 г. **Результаты.** Для оценки эффективности хирургического лечения больных почечно-клеточным раком, получивших хирургическое лечение в объеме робот-ассистированной резекции опухоли почки, проанализировано 3 параметра, отвечающих требованиям трифекты. Трифекта оценивалась в обычном варианте по критериям, принятым в международном стандарте, «квадрофекта» же, включающая в дополнение к трифекте сохранение в послеоперационном периоде (3–7-е сут) >90 % скорости клубочковой фильтрации (рассчитанной по Cockcroft–Gault), учитывалась без оценки стадии хронической почечной недостаточности через год после операции, чем, вероятно, и обусловлен высокий уровень ее достижения – 54,1 %. Положительный край резекции встретился у 1 (2,7 %) пациента. Тепловая ишемия, длительностью более 25 мин, применена в 8 (21,6 %) случаях. Осложнения в послеоперационном периоде Clavien–Dindo II и выше возникли у 1 (2,7 %) пациента. Трифекта и квадрофекта достигнуты в 78,4 и 54,1 % соответственно. Для анализа фактора опыта хирургов группа из 37 прооперированных пациентов была разделена на две подгруппы: первые 20 роботических резекций почки и последующие роботические резекции почки. Обе подгруппы статистически не различались по полу, возрасту и расчетному значению RENAL. При анализе длительности вмешательства и кровопотери во время операции в зависимости от опыта хирургов выявлены значимые различия ($p=0,035$ и $p=0,007$ соответственно). **Заключение.** Учитывая опыт хирургов в области лапароскопических вмешательств при опухолевом поражении почечной паренхимы, результаты роботических резекций почки у 37 пациентов представляются авторам более чем удовлетворительными и успешными. Накопленный после 20 выполненных роботических резекций почки опыт хирургов позволяет достоверно уменьшить время операции и снизить кровопотерю. Методика роботической резекции опухолей почечной паренхимы применима и требует дальнейшего совершенствования.

Ключевые слова: резекция почки, робот-ассистированные операции, Да Винчи, рак почки.

THE INITIAL EXPERIENCE OF ROBOT-ASSISTED NEPHRON-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CANCER

M.I. Komarov¹, N.K. Zhumabaev^{1,2}, A.V. Klimov^{1,2}, G.A. Arakelyan¹,
A.V. Matveev¹, A.V. Khachatryan¹, V.Y. Zemskova¹, V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Purpose of the study: analysis of our experience in performing robotic-assisted nephron-sparing surgeries using the Da robotic system. **Material and Methods.** The retrospective study included the first 37 consecutive patients who underwent robot-assisted partial nephrectomy from May 2020 to December 2022. **Results.** To assess the surgical outcomes in patients undergoing partial nephrectomy, three parameters associated with trifecta achievement were analyzed. The trifecta was assessed according to the standard criteria, whereas the quadfecta, which in addition to the trifecta included preservation of >90 % of the glomerular filtration rate (calculated according to Cockcroft–Gault) in the postoperative period (3–7 days), did not assess the stage of chronic renal failure one year after surgery, thus probably demonstrating the high percentage of its achievement (54.1 %). A positive surgical margin was observed in 1 (2.7 %) patients. Warm ischemia time of more than 25 minutes was used in 8 patients (21.6 %). Complications in the postoperative period (Clavien–Dindo II and higher) were observed in 1 (2.7 %) patient. Trifecta and quadfecta rates were 78.4 % and 54.1 %, respectively. To analyze the surgeons' experience, 37 renal cell cancer patients were divided into two subgroups with first 20 and subsequent robotic partial nephrectomies. There were no differences in gender, age and calculated RENAL value between 2 subgroups. Depending on the surgeons' experience, statistically significant differences in the duration of surgery ($p=0.035$) and blood loss during surgery ($p=0.007$) were found. **Conclusion.** Considering the extensive experience of surgeons in the field of laparoscopic surgery for tumors of the renal parenchyma, the outcomes of robotic partial nephrectomies performed in 37 patients seem to be satisfactory and successful. The accumulated experience of surgeons after 20 robotic-assisted nephron-sparing surgeries makes it possible to significantly reduce surgery time and blood loss. The technique of robotic-assisted partial nephrectomy requires further improvements.

Key words: partial nephrectomy, robot-assisted surgery, Da Vinci, kidney cancer.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации за 2021 г. рак почки занимает 11-е место (3,8 %). У мужчин он встречается чаще (4,7 %), чем у женщин (3,1 %). У всех заболевших раком почки до 30 лет заболевание обнаружено в 3,2 %, в возрастной группе 30–59 лет – в 4,4 %. Этот показатель значительно выше у мужчин 30–59 лет и составляет 7,1 % [1]. Частота выявления почечно-клеточного рака (ПКР) варьируется во всем мире. Из факторов риска наиболее значимыми являются курение, ожирение и артериальная гипертензия. Накопленные данные свидетельствуют об этиологической роли физической активности, употребления алкоголя и профессионального воздействия трихлорэтилена в развитии ПКР. Считается, что генетические факторы в комбинации с воздействием окружающей среды влияют на риск развития ПКР [2, 3].

Резекция почки и радикальная нефрэктомия являются методом выбора при раке почки, но нефрэктомия – фактор риска развития хронической

болезни почек (ХБП) или усугубления существующей ХБП. Резекция почки является операцией выбора для лечения образований размером менее 7 см, в последние годы нефрон-сберегающие операции все чаще проводятся при более крупных и сложных почечных образованиях [4, 5]. В настоящее время нефрон-сберегающая хирургия является золотым стандартом лечения пациентов с небольшими опухолевыми образованиями. В США количество резекций почек, выполняемых с использованием минимально инвазивного роботизированного подхода, превысило количество операций, выполняемых «открытым» доступом [6]. Роботизированные вмешательства полностью сохраняют преимущества малоинвазивной хирургии: уменьшение операционной травмы, быстрое восстановление после операции, сокращение времени пребывания в стационаре, уменьшение интраоперационной кровопотери, хороший косметический результат [4–8]. Робот-ассистированная резекция почки, впервые описанная M.T. Gettman et al. в 2004 г., обеспечивает лучшую визуализация

Таблица 1/Table 1

Описательная статистика количественных переменных (n=37)
Descriptive statistics of quantitative variables (n=37)

| Показатели/Indicators | M ± SD / Me | 95 % ДИ / Q1–Q3 | min | max |
|---|-------------|-----------------|-----|------|
| Возраст, лет, M ± SD/Age, years, M ± SD | 55 ± 14 | 51–60 | 25 | 79 |
| RENAL, Me | 5 | 4–6 | 4 | 8 |
| Размер – 1 см, Me/Size – 1 cm, Me | 3 | 2–4 | 1 | 6 |
| Размер – 2 см, Me/Size – 2 cm, Me | 2 | 2–3 | 1 | 6 |
| Размер – 3 см, Me/Size – 3 cm, Me | 2 | 2–2 | 0 | 6 |
| Гемоглобин, M ± SD/Hemoglobin, M ± SD | 129 ± 19 | 123–136 | 90 | 161 |
| Длительность операции (мин), Me/ Operation duration (min), Me | 150 | 120–190 | 90 | 280 |
| Время пережатия, мин, M ± SD/Clamping time. min, M ± SD | 18 ± 12 | 14–22 | 0 | 47 |
| Кровопотеря во время операции мл, Me/ Blood loss during surgery ml, Me | 100 | 50–200 | 0 | 2000 |
| Койко-дни после операции, Me/Days after surgery, M | 7 | 5–12 | 2 | 20 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

зоны операции за счет увеличения изображения и его объемности, прецизионное управление рабочими инструментами, полную свободу движений, аналогичную кисти хирурга в открытой хирургии [9, 10]. Скорость обучения робот-ассистированной резекции почки намного выше, чем при лапароскопическом доступе, освоение техники возможно при выполнении 25 операций [11–14].

Цель исследования – анализ собственной серии роботических резекций почки, выполненных полностью интракорпорально при использовании робота DaVinci SI.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены первые 37 пациентов, перенесших робот-ассистированные резекции почки в период с мая 2020 по декабрь 2022 г. Средний возраст составил 55 ± 14 лет (табл. 1). У всех пациентов диагностированы опухоли почечной паренхимы: справа – у 20 (54,1 %), слева – у 17 (45,9 %) (табл. 2). Оценивались такие показатели, как возраст, пол, стадия, размеры опухолевого узла, уровень гемоглобина в крови до операции, продолжительность операции, время ишемии, интраоперационная кровопотеря, длительность пребывания в стационаре. Кроме того, оценивались хирургические аспекты вмешательства: расположение опухолевого узла относительно полюсов почки, гистотип и степень злокачественности удаленной опухоли, степень сложности резекции по RENAL, вид интраоперационного гемостаза, опыт хирургов (количество роботических резекций почки), послеоперационные осложнения, сопутствующая патология.

Для оценки эффективности роботической резекции опухоли почки применены понятия трифекта и квадрофекта. Достижение трифекты рассчитывалось по наличию 3 факторов: отрицательного хирургического края, отсутствию послеопераци-

онных осложнений и времени тепловой ишемии ≤25 мин. Рассчитать пентафекту не представлялось полностью возможным по причине не достигнутого годового наблюдения пациентов после роботической резекции для оценки стадии хронической болезни почек. Поэтому пентафекта заменена нами на квадрофекту, включавшую в дополнение к трифекте сохранение в послеоперационном периоде (3–7-е сут) >90 % скорости клубочковой фильтрации (рассчитанной по Cockcroft–Gault).

Хирургическое пособие выполнялось двумя оперирующими хирургами, докинг осуществлялся командой ассистентов под руководством оперирующего хирурга. Время, потраченное на докинг, умышленно не оценивалось по причине множества технических затруднений, связанных с малым опытом в начале освоения этой методики. Пациент располагался на операционном столе на боку, в положении, аналогичном при выполнении лапароскопической резекции почки. Троякары устанавливались в стандартной конфигурации с учетом стороны поражения и расположения опухолевого узла в почечной паренхиме [15, 16]. Оперативное вмешательство начинали с ревизии брюшной полости для исключения видимых метастазов и свободной жидкости. Далее с помощью роботических монополярных ножниц рассекали париетальный листок брюшины латеральнее восходящей/нисходящей ободочной кишки. Ободочную кишку смещали медиально. После мобилизации почечных сосудов почку полностью или частично выделяли из паранефрия и приводили в положение с удобным для манипуляции расположением опухоли. На почечную артерию накладывали сосудистый зажим типа «бульдог», создавая тепловую ишемию у 32 пациентов, у 5 больных выполнили безишемическую резекцию почки. С помощью ножниц и биполярного инструмента производилась энуклео-резекция опухолевого образования в пределах

Описательная статистика категориальных переменных
Descriptive statistics of categorical variables

| Показатели/Indicators | | Количество/ Number | 95 % ДИ |
|---|--|-----------------------|-----------|
| Пол/ Gender | Мужчины/Male | 21 (56,8 %) | 39,5–72,9 |
| | Женщины/Female | 16 (43,2 %) | 27,1–60,5 |
| Возрастные группы/Age groups | До 40 лет/up to 40 years | 9 (24,3 %) | 11,8–41,2 |
| | 41–60 лет/years | 9 (24,3 %) | 11,8–41,2 |
| | 61–99 лет/years | 19 (51,4 %) | 34,4–68,1 |
| Т-стадия/ T-stage | T1a | 29 (78,4 %) | 61,8–90,2 |
| | T1b | 8 (21,6 %) | 9,8–38,2 |
| Сторона поражения/Affected side | Правая/Right | 20 (54,1 %) | 36,9–70,5 |
| | Левая/Left | 17 (45,9 %) | 29,5–63,1 |
| Треть почки/Third of the kidney | Верхняя/Upper | 10 (27,0 %) | 13,8–44,1 |
| | Средняя/Middle | 17 (45,9 %) | 29,5–63,1 |
| | Нижняя/Lower | 10 (27,0 %) | 13,8–44,1 |
| Гистологическая структура опухоли/ Histological structure of the tumor | Светлоклеточный рак/Clear cell carcinoma | 25 (67,6 %) | 50,2–82,0 |
| | Низкоклеточная опухоль в кисте/ Low-grade tumor in a cyst | 2 (5,4 %) | 0,7–18,2 |
| | Онцитомы/Oncocytoma | 4 (10,8 %) | 3,0–25,4 |
| | Папиллярный рак/Papillary carcinoma | 3 (8,1 %) | 1,7–21,9 |
| | Ангиомиолипома/Angiomyolipoma | 3 (8,1 %) | 1,7–21,9 |
| | Незлокачественная/Not malignant | 9 (24,3 %) | 11,8–41,2 |
| G | Низкоклеточная/Low-grade | 5 (13,5 %) | 4,5–28,8 |
| | Среднезлокачественная/Moderately malignant | 20 (54,1 %) | 36,9–70,5 |
| | Высококлеточная/High-grade | 3 (8,1 %) | 1,7–21,9 |
| RENAL | RENAL 4 | 11 (29,7 %) | 15,9–47,0 |
| | RENAL 5 | 12 (32,4 %) | 18,0–49,8 |
| | RENAL 6 | 12 (32,4 %) | 18,0–49,8 |
| | RENAL 8 | 2 (5,4 %) | 0,7–18,2 |
| Расположение в почке/ Location in the kidney | Интрапаренхиматозная/Intraparenchymal | 31 (83,8 %) | 68,0–93,8 |
| | Экстрапаренхиматозная/Extraparenchymal | 6 (16,2 %) | 6,2–32,0 |
| ECOG | 1 | 36 (97,3 %) | 85,8–99,9 |
| | 2 | 1 (2,7 %) | 0,1–14,2 |
| Вид гемостаза/Type of hemostasis | Ушивание/Suturing | 33 (89,2 %) | 74,6–97,0 |
| | Ушивание с губкой/Suturing with a sponge | 4 (10,8 %) | 3,0–25,4 |
| Опыт хирургов/Experience of surgeons | Первые 20 операций/First 20 operations | 20 (54,1 %) | 36,9–70,5 |
| | Более 20 операций/More than 20 operations | 17 (45,9 %) | 29,5–63,1 |
| Послеоперационные осложнения/ Postoperative complications | Отсутствие/None | 36 (97,3 %) | 85,8–99,9 |
| | Кровотечение/Bleeding | 1 (2,7 %) | 0,1–14,2 |
| Гипертоническая болезнь/Hypertension | Отсутствие/None | 27 (73,0 %) | 55,9–86,2 |
| | Наличие/Availability | 10 (27,0 %) | 13,8–44,1 |
| Сахарный диабет/Diabetes mellitus | Отсутствие/None | 30 (81,1 %) | 64,8–92,0 |
| | Наличие/Availability | 7 (18,9 %) | 8,0–35,2 |
| Операции из-за осложнений/ Operations due to complications | Не было/None | 36 (97,3 %) | 85,8–99,9 |
| | Были/Availability | 1 (2,7 %) | 0,1–14,2 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

визуально не измененных тканей. Гемостаз ложа резекции в некоторых случаях дополнялся коагуляцией с целью дополнительной абластики. Дефекты чашечно-лоханочной системы и зияющие крупные сосуды ушивались нитью PDS или капролон 4-0 или 3-0. Дефект паренхимы ушивали непрерывным швом атравматическими нитками PDS 2-0 по технике «Slide and clip» с использованием пласти-

ковых клипс размера «L». У 4 пациентов в ложе резекции под швы установили гемостатический материал Surgicell. После ушивания паренхимы сосудистый зажим удаляли, среднее время пережатия почечной артерии составило 18 ± 12 мин. Паранефральную клетчатку ушивали непрерывным швом. Операционный материал эвакуировали из брюшной полости через отверстие порта в

подвздошной области (при необходимости разрез увеличивали до нужных размеров в зависимости от величины опухоли).

Для статистической обработки сформирован кодификатор в программе Excel, в который были внесены пред- и послеоперационные показатели каждого пациента. Продолжительность жизни рассчитывалась для каждого пациента от даты хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или контакта с лечащим врачом. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

В большинстве случаев опухолевое поражение локализовалось в среднем сегменте почки – у 17 (45,9 %) больных. Поражение верхнего и нижнего сегментов встречалось в 10 (27 %) и 10 (27 %) случаях соответственно. Медиана размера опухолевого очага – 3 см (2–4), интрапаренхиматозное расположение опухолевого узла встречалось чаще – 31 (83,8 %), чем экстрапаренхиматозное расположение, – 6 (16,2 %) случаев. Медиана суммы баллов по шкале RENAL составила 5 баллов (4–6), при этом значение RENAL-8 диагностировано у 2 (5,4 %) пациентов. В большинстве случаев встречалась T1a стадия опухоли по TNM классификации – в 28 (77,8 %), T1b стадия – в 8 (22,2 %) случаях, значения N и M у всех больных классифицированы как 0. Большинство пациентов при обращении для хирургического лечения никаких жалоб не предъявляли – 30 (81,1 %). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь – у 10 (27 %), сахарный диабет – у 7 (18,9 %) пациентов. Предоперационное состояние 36 (97,3 %) пациентов расценивалось как ECOG-1, у 1 (2,7 %) пациента – как ECOG-2. Всем 37 (100 %) пациентам выполнена роботическая резекция почки без конверсии, «руки помощи» или перехода на лапароскопический доступ. Медиана

продолжительности операции с момента подключения всех манипуляторов и камеры до момента ушивания кожных разрезов составила 150 мин. Продолжительность пережатия почечной артерии у 32 пациентов – 18 ± 12 (среднее значение) мин. Медиана интраоперационной кровопотери – 100 мл. Продолжительность нахождения в стационаре варьировала от 2 до 20 сут, медиана составила 7 сут. Осложнение, потребовавшее хирургического вмешательства, произошло у одного пациента и заключалось в кровотечении из паренхимы почки в зоне резекции. При этом было обнаружено отделяемое геморрагического характера по страховому дренажу в объеме 150 мл через 40 мин после перевода пациента в палату. На экстренной операции шов укреплен повторным прошиванием атравматической нитью 2-0. Повторная операция выполнялась лапароскопическим доступом.

При анализе лабораторных данных до и после операции выявлено незначительное повышение креатинина в послеоперационном периоде. Медиана уровня креатинина в крови до операции составила 87 мкмоль/л, после операции – 92 мкмоль/л. Также отмечалось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ): до операции медиана СКФ составляла 74 мл/мин, после операции – 71 мл/мин (табл. 3).

Для оценки эффективности хирургического лечения больных почечно-клеточным раком, получивших хирургическое лечение в объеме робот-ассистированной резекции опухоли почки, было проанализировано три параметра, отвечающих требованиям трифекты. Положительный край резекции встречался у 1 (2,7 %) из 37 пациентов. Тепловая ишемия длительностью более 25 мин применена в 8 (21,6 %) случаях. Осложнения в послеоперационном периоде Clavien–Dindo II и выше возникли у 1 (2,7 %) пациента (табл. 4). Следует отметить, что у одного из 37 пациентов положительны два критерия: пережатие почечной артерии более 25 мин и осложнения в послеоперационном периоде Clavien–Dindo >II. Из 37 пациентов, подвергнутых робот-ассистированной резекции почки, трифекты не достигли 8 (21,6 %) пациентов. Критериев квадрофекты не достигли 17 (45,9 %) пациентов (табл. 4), у 3 из них положительны по два критерия – тепловая ишемия более 25 мин и снижение СКФ >10 %.

Трифекта и квадрофекта достигнуты в 78,4 и 54,1 % соответственно. Трифекта оценивалась в обычном варианте по критериям, принятым в международном стандарте, квадрофекта же учитывалась без оценки стадии хронической почечной недостаточности через год после операции, чем, вероятно, и обусловлен высокий уровень ее достижения (54,1 %).

Для анализа изменения опыта хирургов группа из 37 прооперированных пациентов была разделена на две подгруппы: первые 20 роботических

Таблица 3/Table 3

Показатели лабораторной оценки функции почек (n=37)
Indicators of laboratory assessment of renal function (n=37)

| Показатели/Indicators | M ± SD | 95 % ДИ | Min | Max |
|---|---------|---------|-----|-----|
| Креатинин до операции, мкмоль/л/Creatinine before surgery, μmol/l | 87 ± 19 | 80–93 | 60 | 123 |
| Креатинин после операции, мкмоль/л/Creatinine after surgery, μmol/l | 92 ± 23 | 84–99 | 55 | 153 |
| СКФ до опер, мл/мин/1,73м ² / GFR before surgery, ml/min/1.73 m ² | 74 ± 14 | 70–79 | 47 | 103 |
| СКФ после опер, мл/мин/1,73м ² / GFR after surgery, ml/min/1.73 m ² | 71 ± 16 | 66–76 | 45 | 110 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Показатели ТРИФЕКТЫ и «квадрофекты»
Indicators TRIFECTS and “quadrofects”

| Показатели/Indicators | Категории/ Categories | Количество/ Number | 95 % ДИ |
|--|----------------------------------|--------------------|-----------|
| Край резекции опухоли/Tumor resection margin | R1 | 1 (2,7 %) | 0,1–14,2 |
| | R0 | 36 (97,3 %) | 85,8–99,9 |
| Сохранение СКФ/Maintaining GFR | <90 % | 11 (29,7 %) | 15,9–47,0 |
| | >90 % | 26 (70,3 %) | 53,0–84,1 |
| Тепловая ишемия/Warm ischemia | > 25 мин/min | 8 (21,6 %) | 9,8–38,2 |
| | ≤ 25 мин/min | 29 (78,4 %) | 61,8–90,2 |
| Послеоперационные осложнения/Postoperative complications | Clavien–Dindo>II | 1 (2,7 %) | 0,1–14,2 |
| | Нет осложнений/ No complications | 36 (97,3 %) | 85,8–99,9 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

резекций почки и последующие роботические резекции почки. Обе подгруппы статистически не различаются по полу, возрасту и расчетному значению RENAL. При анализе значительных различий между группами по положительному краю резекции, виду гемостаза, послеоперационным осложнениям, количеству койко-дней не отмечено (табл. 5). Однако при оценке времени операции выявлено значимое преимущество в группе более 20 операций (табл. 5), в показателях длительности операции в зависимости от опыта хирургов между подгруппами выявлены значимые различия ($p=0,035$). Также достоверная разница в группах в зависимости от опыта хирургов отмечена по объему интраоперационной кровопотери, медиана – 125 vs 50 мл (табл. 6).

Обсуждение

В статье представлены результаты роботической резекции опухоли почки у 37 пациентов. Установлено, что роботизированная резекция почки является эффективным и минимально инвазивным методом лечения больных с почечными новообразованиями. Важно отметить, что роботическая хирургия является относительно новым методом лечения, который находится в процессе изучения. Наша работа подтверждает, что роботизированная резекция опухоли почки является безопасной и эффективной процедурой, которая может быть рекомендована для лечения больных с опухолями

почек T1a-T1b стадии. Была достигнута полная сохранность нефронов у всех пациентов, что является важным фактором для предотвращения ХБП. Кроме того, роботическая хирургия имеет такие преимущества, как быстрое восстановление после операции, сокращение времени пребывания в стационаре и малый объем интраоперационной кровопотери.

Следует отметить, что наша работа является первым шагом в понимании преимуществ роботизированной хирургии для лечения почечных новообразований. В процессе исследования подтверждено, что, помимо большей прецизионности и меньшей травматичности, роботизированная резекция опухоли почки обладает существенными преимуществами в плане качества жизни пациентов. На основании наших результатов можно предположить, что роботизированная резекция опухоли почки может стать стандартной процедурой для лечения небольших почечных образований. Однако необходимо учитывать, что должны быть проведены дополнительные исследования для подтверждения этих результатов на более крупной выборке пациентов и оценки долгосрочных последствий роботической резекции опухоли почки и ее влияния на качество жизни пациентов на отдаленные сроки после операции.

Важно отметить, что результаты нашего исследования подтверждают и расширяют результаты предыдущих работ, в которых также изучено

Таблица 5/Table 5

Описательная статистика категориальных переменных в зависимости от опыта хирургов
Descriptive statistics of categorical variables by surgeon experience

| Показатели/Indicators | Категории/ Categories | Опыт хирургов/Experience of surgeons | | p |
|---|---|--|---|-------|
| | | Первые 20 операций/ First 20 operations | Более 20 операций/ More than 20 operations | |
| Пол/Gender | Мужчины/Male | 13 (65,0 %) | 8 (47,1 %) | 0,331 |
| | Женщины/Female | 7 (35,0 %) | 9 (52,9 %) | |
| T- стадия/T-stage | T1a | 15 (75,0 %) | 14 (82,4 %) | 0,701 |
| | T1b | 5 (25,0 %) | 3 (17,6 %) | |
| Сторона поражения/ Affected side | Правая/Right | 12 (60,0 %) | 8 (47,1 %) | 0,517 |
| | Левая/Left | 8 (40,0 %) | 9 (52,9 %) | |
| Треть почки/ Third of the kidney | Верхняя/Upper | 3 (15,0 %) | 7 (41,2 %) | 0,173 |
| | Средняя/Average | 10 (50,0 %) | 7 (41,2 %) | |
| | Нижняя/Lower | 7 (35,0 %) | 3 (17,6 %) | |
| Гистологическая структура опухоли/ Histological structure of the tumor | Светлоклеточный рак/ Clear cell carcinoma | 14 (70,0 %) | 11 (64,7 %) | 0,940 |
| | Низкоккачественная опухоль в кисте/Low-grade tumor in a cyst | 1 (5,0 %) | 1 (5,9 %) | |
| | Онкоцитомы/Oncocytoma | 2 (10,0 %) | 2 (11,8 %) | |
| | Папиллярный рак/Papillary carcinoma | 2 (10,0 %) | 1 (5,9 %) | |
| | Ангиомиолипома/Angiomyolipoma | 1 (5,0 %) | 2 (11,8 %) | |
| G | Незлокачественная/Not malignant | 4 (20,0 %) | 5 (29,4 %) | 0,751 |
| | Низкоккачественная/Low-grade | 2 (10,0 %) | 3 (17,6 %) | |
| | Среднезлокачественная/ Moderately malignant | 12 (60,0 %) | 8 (47,1 %) | |
| | Высококкачественная/High-grade | 2 (10,0 %) | 1 (5,9 %) | |
| RENAL | RENAL 4 | 5 (25,0 %) | 6 (35,3 %) | 0,915 |
| | RENAL 5 | 7 (35,0 %) | 5 (29,4 %) | |
| | RENAL 6 | 7 (35,0 %) | 5 (29,4 %) | |
| | RENAL 8 | 1 (5,0 %) | 1 (5,9 %) | |
| Расположение в почке/ location in the kidney | Интрапаренхиматозная/ Intraparenchymal | 18 (90,0 %) | 13 (76,5 %) | 0,383 |
| | Экстрапаренхиматозная/ Extraparenchymal | 2 (10,0 %) | 4 (23,5 %) | |
| ECOG | 1 | 19 (95,0 %) | 17 (100,0 %) | 1,000 |
| | 2 | 1 (5,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| Вид гемостаза/ Type of hemostasis | Ушивание/Suturing | 19 (95,0 %) | 14 (82,4 %) | 0,315 |
| | Ушивание с губкой/Suturing with a sponge | 1 (5,0 %) | 3 (17,6 %) | |
| Послеоперационные осложнения/ Postoperative complications | Отсутствие/None | 19 (95,0 %) | 17 (100,0 %) | 1,000 |
| | Кровотечение/Bleeding | 1 (5,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| Гипертоническая болезнь/ Hypertension | Отсутствие/Absence | 16 (80,0 %) | 11 (64,7 %) | 0,460 |
| | Наличие/Availability | 4 (20,0 %) | 6 (35,3 %) | |
| Сахарный диабет/ Diabetes mellitus | Отсутствие/Absence | 16 (80,0 %) | 14 (82,4 %) | 1,000 |
| | Наличие/Availability | 4 (20,0 %) | 3 (17,6 %) | |
| Операции из-за осложнений/ Operations due to complications | Не было/None | 19 (95,0 %) | 17 (100,0 %) | 1,000 |
| | Были/Availability | 1 (5,0 %) | 0 (0,0 %) | |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

применение роботизированной резекции опухоли почки [17]. Доказано, что роботическая хирургия является безопасной и эффективной процедурой для лечения почечных новообразований. Так, в исследовании, проведенном в клинике Мейо

(Mayo Clinic) в 2019 г., изучены данные 50 пациентов и получены сходные результаты. Была достигнута высокая сохранность функции почки у всех пациентов, отмечены такие преимущества малоинвазивной хирургии, как сокращение сро-

Описательная статистика количественных переменных в зависимости от опыта хирургов
Descriptive statistics of quantitative variables by surgeon experience

| Показатели/Indicators | Опыт хирургов/Experience of surgeons | | P |
|---|--|---|--------|
| | Первые 20 операций/ First 20 operations | Более 20 операций/ More than 20 operations | |
| Возраст, лет, Ме [Q1–Q3]/Age, years, Ме [Q1–Q3] | 52 [42; 62] | 64 [61; 65] | 0,131 |
| RENAL, Ме [Q1–Q3] | 5 [5; 6] | 4 [4; 6] | 0,109 |
| Размер – 1 см, Ме [Q1–Q3]/Size – 1 cm, Ме [Q1–Q3] | 3 [2; 4] | 3 [2; 4] | 0,591 |
| Размер – 2 см, Ме [Q1–Q3]/Size – 2 cm, Ме [Q1–Q3] | 2 [2; 3] | 2 [2; 3] | 0,245 |
| Размер – 3 см, Ме [Q1–Q3]/Size – 3 cm, Ме [Q1–Q3] | 2 [2; 3] | 2 [2; 2] | 0,112 |
| Гемоглобин, М (SD)/Hemoglobin, M (SD) | 132 ± 17 | 126 ± 20 | 0,345 |
| Креатинин до операции, Ме [Q1–Q3]/ Creatinine before surgery, Ме [Q1–Q3] | 78 [0; 88] | 68 [60; 102] | 0,866 |
| Креатинин после операции, М (SD)/ Creatinine after surgery, M (SD) | 94 ± 32 | 86 ± 19 | 0,367 |
| Длительность операции (мин), М (SD)/ Duration of operation (min), M (SD) | 170 ± 51 | 139 ± 31 | 0,035* |
| Время пережатия (мин), М (SD)/ Clamping time min, M (SD) | 20 ± 14 | 16 ± 9 | 0,341 |
| Кровопотеря во время операции мл, Ме [Q1–Q3]/ Blood loss during surgery ml, Ме [Q1–Q3] | 125 [100; 200] | 50 [20; 100] | 0,007* |
| Койко-дни после операции, М (SD)/ Inpatient days after surgery, M (SD) | 9 ± 4 | 9 ± 5 | 0,935 |
| Индекс массы тела, М (SD)/Body mass index, M (SD) | 28 ± 4 | 29 ± 5 | 0,511 |

Примечания: * – различия статистически значимы (p<0,05); таблица составлена авторами.

Note: * – differences are statistically significant (p<0.05); created by the authors.

ков пребывания в стационаре и меньший объем интраоперационной кровопотери [14, 18].

В нашем исследовании под положительные критерии трифекты и квадрофекты подошли 29 (78,4 %) и 20 (54,1 %) пациентов, перенесших робот-ассистированные резекции почки. Вероятно, такой высокий показатель обусловлен малым размером удаленной опухоли (медиана – 3 см) и невысокой сложностью проведенных резекций по шкале RENAL (медиана – 5 баллов). Так, в исследовании Р.Р. Погосян и соавт. [19], в которое включен 41 пациент, перенесший робот-ассистированную резекцию почки, трифекта составила 23 (60 %). Следует отметить, что все пациенты были отобраны по критерию стадии опухолевого процесса T1b. Также зависимость трифекты и пентафекты от размеров опухоли продемонстрирована в исследовании R. Castellucci et al. [20], в котором при оценке когорты из 123 пациентов трифекта достигнута в 72,9 % случаев у больных с диаметром опухолевого узла менее 4 см, в то время как у пациентов с опухолью более 4 см трифекта составила 44,7 %, а пентафекта – 23,4 и 10,5 % соответственно.

Сравнение результатов нашего исследования с предыдущими работами подтверждает схожесть

результатов и подчеркивает преимущества роботической резекции опухоли почки как безопасной, эффективной и минимально инвазивной процедуры при лечении больных с опухолевым поражением почечной паренхимы. Для оценки эффективности и последствий этого вмешательства, особенно у пациентов с высоким нефрометрическим индексом, необходимы дальнейшие исследования на более крупной выборке и более длительное наблюдение за больными,

Заключение

Учитывая богатый опыт хирургов в области лапароскопических вмешательств у пациентов с опухолевым поражением почечной паренхимы, результаты роботических резекций почки, проведенных у 37 пациентов, представляются нам более чем удовлетворительными и успешными. Накопленный опыт после 20 роботических резекций почки позволяет достоверно уменьшить время операции и снизить кровопотерю. Методика роботической резекции опухолей почечной паренхимы применима и требует дальнейшего освоения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
2. *Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S.A., Bray F., Coleman J., Gore J.L., Sun M., Wood C., Russo P.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75(1): 74–84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
3. *Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S.* Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(5): 245–57. doi: 10.1038/nrurol.2010.46.
4. *Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S., Giles R.H., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Kuusk T., Lam T.B., Marconi L., Merseburger A.S., Powles T., Staehler M., Tahbaz R., Volpe A., Bex A.* European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 75(5): 799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
5. *White V., Marco D.J.T., Bolton D., Davis I.D., Jefford M., Hill D., Prince H.M., Millar J.L., Winship I.M., Coory M., Giles G.G.* Trends in the surgical management of stage 1 renal cell carcinoma: findings from a population-based study. *BJU Int.* 2017; 120 Suppl 3: 6–14. doi: 10.1111/bju.13889.
6. *Cheung H., Wang Y., Chang S.L., Khandwala Y., Del Giudice F., Chung B.I.* Adoption of Robot-Assisted Partial Nephrectomies: A Population-Based Analysis of U.S. Surgeons from 2004 to 2013. *J Endourol.* 2017; 31(9): 886–92. doi: 10.1089/end.2017.0174.
7. *Гулиев Б.Г.* Робот-ассистированная повторная резекция рецидивных опухолей почки. *Онкоурология.* 2023; 19(1): 37–45. [*Guliev B.G.* Robot-assisted repeat resection of recurrent kidney tumors. *Cancer Urology.* 2023; 19(1): 37–45. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45.
8. *Ghani K.R., Sukumar S., Sammon J.D., Rogers C.G., Trinh Q.D., Menon M.* Practice patterns and outcomes of open and minimally invasive partial nephrectomy since the introduction of robotic partial nephrectomy: results from the nationwide inpatient sample. *J Urol.* 2014; 191(4): 907–12. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.099.
9. *Benway B.M., Bhayani S.B., Rogers C.G., Dulabon L.M., Patel M.N., Lipkin M., Wang A.J., Stifelman M.D.* Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol.* 2009; 182(3): 866–72. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.037.
10. *Gettman M.T., Blute M.L., Chow G.K., Neururer R., Bartsch G., Peschel R.* Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology.* 2004; 64(5): 914–8. doi: 10.1016/j.urology.2004.06.049.
11. *Patel V.R., Shah K.K., Thaly R.K., Lavery H.* Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: The Ohio State University technique. *J Robot Surg.* 2007; 1(1): 51–9. doi: 10.1007/s11701-007-0018-x.
12. *Tsai S.H., Tseng P.T., Sherer B.A., Lai Y.C., Lin P.Y., Wu C.K., Stoller M.L.* Open versus robotic partial nephrectomy: Systematic review and meta-analysis of contemporary studies. *Int J Med Robot.* 2019; 15(1). doi: 10.1002/itcs.1963.
13. *Caruso R.P., Phillips C.K., Kau E., Taneja S.S., Stifelman M.D.* Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *J Urol.* 2006; 176(1): 36–9. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00499-X.
14. *Pierorazio P.M., Patel H.D., Feng T., Yohannan J., Hyams E.S., Allaf M.E.* Robotic-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes and evaluation of learning curve. *Urology.* 2011; 78(4): 813–9. doi: 10.1016/j.urology.2011.04.065.
15. *Cha E.K., Lee D.J., Del Pizzo J.J.* Current status of robotic partial nephrectomy (RPN). *BJU Int.* 2011; 108(6 Pt 2): 935–41. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10556.x.
16. *Robotic Urology.* Third edition. Ed. by John H., Wiklund P. Springer International Publishing AG. 2018. doi:10.1007/978-3-319-65864-3.
17. *Мосоян М.С., Шанава Г.Ш., Симомян А.М., Гулев Е.С., Айсина Н.А.* Робот-ассистированная резекция почки с нулевой ишемией у коморбидных пациентов. Экспериментальная и клиническая урология 2023; 16(2): 52–7. [*Mosoyan M.S., Shanava G.Sh., Simonyan A.M., Gilev E.S., Aysina N.A.* Robot-assisted partial nephrectomy with zero ischemia in comorbid patients. 2023; 16(2): 52–7. (in Russian)]. doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-2-52-57.
18. *Bajajia E.M., Myers A.A., Haehn D.A., Kahn A.E., Ball C.T., Thiel D.D.* Independent external validation of a nomogram to define risk categories for a significant decline in estimated glomerular filtration rate after robotic-assisted partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2021; 28(1): 75–9. doi: 10.1111/iju.14404.
19. *Погосян Р.Р., Малхасян В.А., Семенякин И.В., Прокопович М.А., Пушкарь Д.Ю.* Робот-ассистированная резекция почки при опухолях T1b: результаты трифекты. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2019; 7(2): 15–23. [*Pogoyan R.R., Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Prokopovich M.A., Pushkar D.Yu.* Robot-assisted partial nephrectomy for T1b tumors: Trifecta results. *Clin Experiment Surg.* Petrovsky J. 2019; 7(2): 15–23. (in Russian)]. doi: 10.24411/2308-1198-2019-12002.
20. *Castellucci R., Primiceri G., Castellan P., Marchioni M., D'Orta C., Berardinelli F., Neri F., Cindolo L., Schips L.* Trifecta and Pentafecta Rates After Robotic Assisted Partial Nephrectomy: Comparative Study of Patients with Renal Masses <4 and ≥4 cm. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28(7): 799–803. doi: 10.1089/lap.2017.0657.

Поступила/Received 22.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 07.02.2024

Принята к публикации/Accepted 12.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комаров Максим Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3670-0880.

Жумабаев Нурлан Кыстаубекович, аспирант, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; аспирант отделения онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0649-3734.

Климов Алексей Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0727-2976.

Аракелян Геворг Арменович, кандидат медицинских наук, врач-онколог урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3528-1466.

Матвеев Алексей Всеволодович, врач-онколог урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0009-3280-1674.

Хачатурян Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Земскова Виктория Юрьевна, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0004-9144-2214.

Матвеев Всеволод Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением онкоурологии, заместитель директора по научной и инновационной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7748-9527.

ВКЛАД АВТОРОВ

Комаров Максим Игоревич: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

Жумабаев Нурлан Кыстаубеквич: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

Климов Алексей Вячеславович: сбор и обработка материала.

Аракелян Геворг Арменович: сбор и обработка материала.

Матвеев Алексей Всеволодович: сбор и обработка материала.

Хачатурян Александр Владимирович: сбор и обработка материала.

Земскова Виктория Юрьевна: сбор и обработка материала.

Матвеев Всеволод Борисович: концепция и дизайн исследования, написание 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

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 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 13 от 20.11.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maxim I. Komarov, MD, PhD, Researcher, Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3670-0880.

Nurlan K. Zhumabaev, MD, Postgraduate, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; Postgraduate, Department of Urologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0649-3734.

Alexey V. Klimov, MD, PhD, Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Assistant, Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0727-2976.

Gevorg A. Arakelyan, MD, PhD, Oncologist, Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3528-1466.

Alexey V. Matveev, MD, Oncologist, Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0009-3280-1674.

Alexander V. Khachatryan, MD, PhD, Researcher, Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Victoria Y. Zemskova, MD, Postgraduate, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0004-9144-2214.

Vsevolod B. Matveev, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urologic Oncology, Deputy Director for Scientific and Innovation Work, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7748-9527.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maxim I. Komarov: concept and design of the study, writing of the manuscript.

Nurlan K. Zhumabaev: study concept and design, writing of the manuscript.

Alexey V. Klimov: data collection and analysis.

Gevorg A. Arakelyan: data collection and analysis.

Alexey V. Matveev: data collection and analysis.

Alexander V. Khachatryan: data collection and analysis.

Victoria Y. Zemskova: data collection and analysis.

Vsevolod B. Matveev: study concept and design, study supervision.

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia), protocol No. 13 dated November 20, 2023.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129
УДК: 616-006.04-033.2-08



Для цитирования: *Хачатурян А.В., Булычкин П.В.* Абскопальный эффект: механизм возникновения и перспективы применения в терапии метастатических форм злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 120–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129

For citation: *Khachatryan A. V., Bulychkin P. V.* The abscopal effect: mechanism of occurrence and prospects of using it in therapy of metastatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 120–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129

АБСКОПАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ: МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.В. Хачатурян, П.В. Булычкин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Абскопальный эффект (АЭ) в онкологической практике известен на протяжении 70 лет, однако до последнего времени его клиническая значимость была относительно невелика. Развитие препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа привело к активному изучению этого феномена. В настоящее время имеются данные об улучшении выживаемости среди пациентов, у которых регистрировался абскопальный эффект, что открывает новые перспективы лечения онкологических заболеваний различных стадий. В этом обзоре представлены сведения о механизмах абскопального эффекта, экспериментальные и клинические данные, текущие ограничения и возможные перспективы. **Цель исследования** – изучить современную концепцию возникновения абскопального эффекта, оценить перспективы применения в терапии метастатических форм злокачественных опухолей. **Материал и методы исследования.** Проведен поиск публикаций в системе Pubmed с 2010 по 2023 г., найдено 286 статей, 72 из них использованы для написания обзора. **Результаты.** Согласно данным, представленным в этих статьях, в эпоху широкого применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) для терапии злокачественных новообразований абскопальный эффект представляется эффективным терапевтическим подходом, имеющим широкие перспективы применения в лечении пациентов с метастатическими формами рака. **Заключение.** С появлением иммунной терапии частота АЭ возросла, а одновременное использование ИКТИ с лучевой терапией (ЛТ) продемонстрировало улучшение выживаемости даже у пациентов с распространенными стадиями заболевания. Требуется дополнительные исследования для создания стандартизированных протоколов лечения, включая определение оптимальной дозы и времени проведения ЛТ, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии различными ИКТИ. Кроме того, необходим поиск клинических и лабораторных предикторов АЭ, которые бы могли позволить индивидуализировать подход к лечению.

Ключевые слова: абскопальный эффект, злокачественные новообразования, моноклональные антитела, лучевая терапия, иммунотерапия, иммуноопосредованный противоопухолевый ответ.

THE ABSCOPAL EFFECT: MECHANISM OF OCCURRENCE AND PROSPECTS OF USING IT IN THERAPY OF METASTATIC CANCER

A.V. Khachatryan, P.V. Bulychkin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The abscopal effect in oncology has been known for 70 years, but until recently its clinical significance was rather low. The development of immune response checkpoint inhibitors has led to an active study of this phenomenon. There is now evidence of improved survival among patients, in whom the abscopal effect has been documented, opening new perspectives for the treatment of cancers at different stages. This review presents data on the mechanisms of the abscopal effect, experimental and clinical data, current limitations and possible perspectives. **The aim of the study** was to investigate the current concept of the abscopal effect occurrence and to evaluate the prospects of using the abscopal effect in therapy of metastatic cancer. **Material and Methods.** We searched publications in Pubmed system from 2010 to 2023. Of 286 publications, 72 were used for writing the review. **Results.** In the era of widespread use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for cancer therapy, the abscopal effect appears to be an effective therapeutic approach with broad prospects of application in the treatment of patients with metastatic cancer. **Conclusion.** The incidence of the abscopal effect has increased with the advent of immune therapy, and the use of ICIs with radiation therapy (RT) has shown improved survival even in patients with advanced disease. More research is needed to establish standardized treatment protocols, including the optimal dose and timing of RT, as well as the efficacy and safety of combination therapy with different classes of ICIs. Further search for clinical and laboratory abscopal effect predictors, which could allow personalized treatment approaches, is required.

Key words: abscopal effect, malignant tumours, monoclonal antibodies, radiation therapy, immunotherapy, immune-mediated antitumour response.

Введение

Несмотря на развитие программ скрининга, злокачественные новообразования (ЗНО) продолжают оставаться одной из ведущих причин смерти в мире. В настоящее время лечение онкологических заболеваний является мультимодальным. Для лечения различных видов ЗНО используется широкий арсенал различных методов лечения [1]. Их можно условно разделить на традиционные и «новые». Наиболее широко используемыми традиционными методами лечения являются хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия (ЛТ), которые чаще всего используются в комбинации. К новым методам лечения можно отнести моноклональные антитела, гормональную терапию, блокаторы фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF-препараты), иммунотерапию и некоторые другие группы препаратов [2].

Практически половина всех пациентов со ЗНО подвергается ЛТ в рамках различных схем лечения [3]. Ионизирующее излучение приводит к разрушению молекулярной структуры ДНК или формированию высокоэнергетических молекул, повреждающих опухолевые клетки [4]. Накопленные вследствие радиоактивного излучения повреждения приводят к программной гибели клетки – апоптозу или некроптозу [4–5]. В настоящее время используется несколько видов ЛТ. Наиболее распространенной является дистанционная ЛТ, которая с помощью линейного ускорителя позволяет облучать область опухоли и минимизировать повреждение окружающих здоровых тканей. Традиционно считалось, что эффект ЛТ ограничивается лишь областью воздействия, однако в 1953 г. была опубликована работа R.H. Mole, в которой впервые был описан феномен противоопухолевой регрессии в местах, которые не подверглись облучению [6]. Данное явление названо

абскопальным эффектом (АЭ). В дальнейшем АЭ был описан в единичных клинических случаях, которые касались различных видов рака. В литературе представлены клинические случаи АЭ при гепатоцеллюлярной карциноме, аденокарциномах легких, почечно-клеточном раке, меланоме, а также различных вариантах лейкозов и лимфом.

Патогенез абскопального эффекта

Исходно считалось, что ЛТ обладает иммуносупрессивными свойствами вследствие чувствительности лимфоцитов к ЛТ [7]. При облучении всего тела перед трансплантацией стволовых клеток костного мозга нередко отмечается лимфоцитопения. Показано, что различные типы лимфоцитов имеют неодинаковую степень чувствительности к радиации. При этом В-клетки и наивные Т-клетки обладают высокой радиочувствительностью, в то время как Т-клетки памяти, НК-клетки и Treg-клетки более устойчивы к излучению [8–10]. Однако исследования, посвященные АЭ, выявили, что именно стимуляция иммунной системы является одним из основных механизмов активации противоопухолевого ответа после ЛТ.

В экспериментальных работах на модели фибросаркомы показано, что для эффективного контроля опухолевого роста с помощью ЛТ у мышей с нормальной функцией Т-лимфоцитов требовалась меньшая доза излучения по сравнению с мышами с подавленной функцией. Кроме этого, риск развития метастатического поражения был выше у мышей с пониженным количеством Т-лимфоцитов [11]. В дальнейшем эти данные подтверждены S. Demaria et al., по данным которых ответ опухоли на ЛТ в комбинации с Flt3-L (лигандом, стимулирующим продукцию дендритных клеток) зависел от функции Т-лимфоцитов, мыши с Т-клеточным иммунодефицитом продемонстрировали отсут-

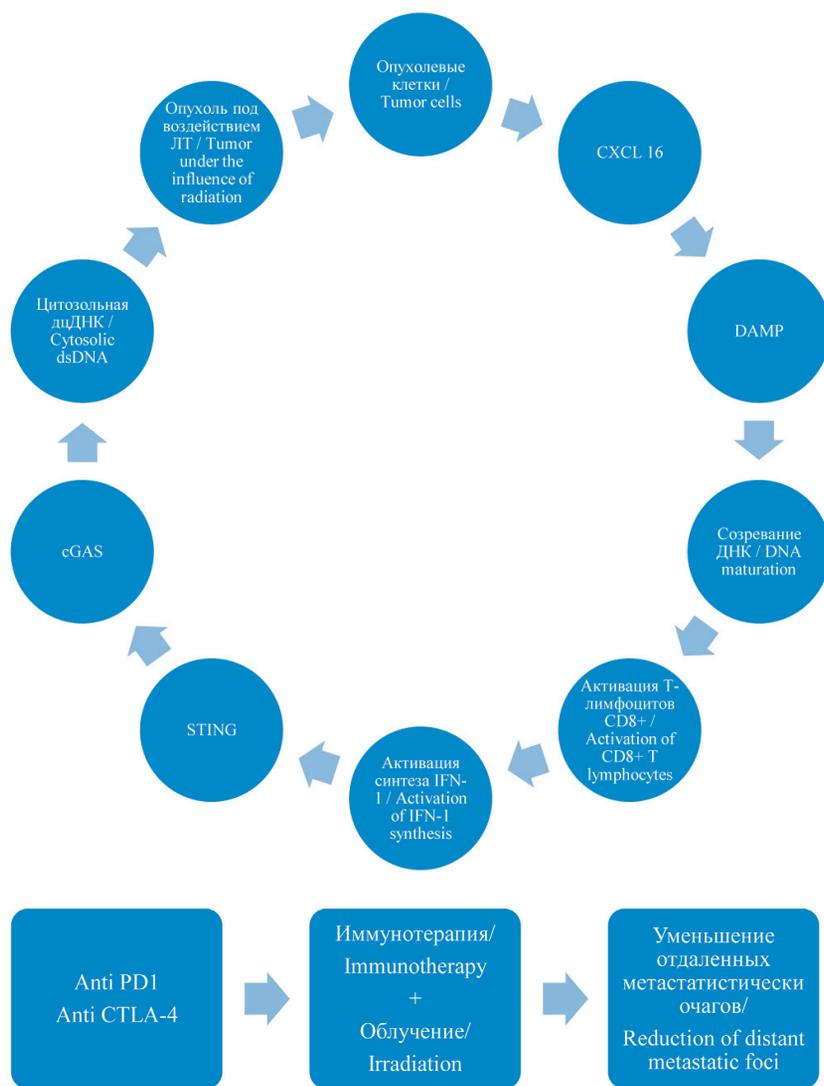


Рис. 1. Схема патогенеза абскопального эффекта при лучевой терапии:

сGAS – циклическая; GMP-AMP – синтаза; STING – стимулятор гена интерферона; IFN-1 – интерферон 1; ДК – дендритные клетки; DAMP – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Scheme of pathogenesis of the abscopal effect during radiation therapy: cGAS – cyclic; GMP-AMP – synthase; STING – stimulator of interferon genes; IFN-1 – interferon 1; DC – dendritic cells; DAMPs – damage-associated molecular patterns. Note: created by the authors

Рис. 2. Схема абскопального эффекта на фоне комбинированной терапии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Scheme of the abscopal effect during combination therapy. Note: created by the authors

ствии противоопухолевого ответа на фоне комбинированной терапии [12].

Иммуноопосредованный противоопухолевый ответ основан на совместной работе различных звеньев иммунной системы (рис. 1, 2). Первичный противоопухолевый ответ опосредован дендритными клетками (ДК), которые осуществляют презентацию антигена, тем самым активируя Т-клетки [13]. Продемонстрировано, что гибель клеток, вызванная ЛТ, приводит к усилению презентации антигенов ДК и стимуляции Т-лимфоцитов с помощью Toll-Like Receptor 4 (*TLR4*) и интерферона 1-го типа (*IFN-1*) [14–15]. Еще одним важным звеном межклеточного взаимодействия является молекула клеточной адгезии *ICAM-1* [16]. Исследования, в которых проводилась количественная оценка с помощью ПЭТ, продемонстрировали, что повышенная экспрессия *ICAM-1* связана с лучшим ответом на ЛТ и более высокой частотой АЭ [17]. В другой работе выявлена положительная корреляция количества *CD8+* и экспрессии *ICAM-1*. В этой же работе была подтверждена связь АЭ с

иммунной системой путем ингибирования *ICAM-1* и применения анти-*CD8+* аутоантител, что приводило к нивелированию АЭ после ЛТ [18]. Важным элементом эффективного противоопухолевого ответа является изменение микроокружения опухоли и высвобождение радиационно-индуцированных хемокинов. Активация продукции хемокинов, в частности *CXCL16*, приводит к увеличению миграции и инфильтрации опухолевого микроокружения цитотоксическими Т-лимфоцитами [19]. В свою очередь, повышение продукции *CXCL12* приводит к хемотаксису проонкогенных *CD11b+* миелоидных клеток и ослаблению частоты возникновения апоптоза [20–21].

Некоторые работы продемонстрировали отрицательный вклад бета-адренэргической стимуляции на формирование АЭ. Норадrenalин приводит к уменьшению активации Т-лимфоцитов, а блокада бета-адренорецепторов ведет к увеличению экспрессии рецепторов *CXCR3/CXCL9*, способствующих миграции Т-лимфоцитов в область опухоли. Применение бета-блокатора пропранолола при-

водило к значимому увеличению концентрации молекул (*IFN γ* +, *GzmB*+, *TNFA*+ и *T-bet*+), способствующих активации CD8+ Т-лимфоцитов [22].

Еще одним звеном, которое играет важную роль в возникновении АЭ, является высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (*damage-associated molecular pattern – DAMP*). Эти молекулы высвобождаются в ответ на некроптоз или иммунное повреждение опухолевых клеток вследствие облучения [23]. Такими молекулами являются кальретикулин, белок high-mobility group box 1 (*HMGB1*), белки теплового шока, аденозин-5-фосфат [24]. Макрофаги активно выделяют *HMGB1*, в то время как при некроптозе происходит пассивное увеличение концентрации, которая приводит к активации CD8+ Т-клеток и увеличению *IFN- γ* , что, в свою очередь, приводит к дополнительному некротическому повреждению опухолевых клеток [25]. Презентация антигенов происходит посредством *TLR* рецепторов [26].

Одним из основных механизмов противоопухолевого ответа ЛТ является прямое разрушение связей двухцепочечной ДНК и формирование свободных радикалов, которые вторично приводят к структурным нарушениям ДНК опухолевой клетки [27]. Двухцепочечные разрывы приводят к наиболее серьезным нарушениям функционирования клетки и запуску запрограммированной смерти клетки. Цитозольные ферменты, в частности циклической GMP-AMP-синтазы (*cGAS*), которая связывается с двухцепочечной ДНК, приводят к возникновению каскада реакций, с увеличением продукции *IFN I* типа через активацию *cGAS-STING* сигнального пути [28]. По данным экспериментальных исследований, выраженность активации *cGAS-STING* в значительной степени зависит от дозы излучения.

Регуляция данного эффекта осуществляется в основном за счет продукции экзонуклеазы *TREX1*, которая влечет ослабление противоопухолевого иммунного ответа. Было продемонстрировано, что экспрессия *TREX1* зависела от пороговых значений дозы облучения. В экспериментальной работе схема облучения 8 Гр \times 3 не приводила к увеличению экспрессии *TREX1*, в отличие от разовой дозы 20 и 30 Гр [29]. Применение препаратов анти-CTLA-4 в комбинации с различными дозами радиации на модели аденокарциномы молочной железы продемонстрировало различные эффекты. АЭ на фоне анти-CTLA-4 отмечался только у мышей, получающих дозу облучения по схеме 8 Гр \times 3, в то время как разовое облучение 30 Гр не приводило к АЭ [30].

Влияние режима облучения на частоту абскопального эффекта

Наличие одной-единственной «идеальной» дозы облучения, которая является предиктором АЭ, противоречат некоторые клинические исследова-

ния. В работе, посвященной оценке различных доз облучения на фоне пембролизумаба у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) или меланомой, фракционированная схема (8 Гр \times 3) и разовая доза 17 Гр в равной степени приводили к возникновению АЭ даже в случаях с предшествующей резистентностью к анти-PD-1 препаратам [31].

Имеются данные о частоте возникновения АЭ на фоне комбинированного применения высоких и низких доз облучения. У мышей с 344SQ аденокарциномой легкого использование высокодозной стереотаксической ЛТ (Н-ХРТ) первичного очага (12 Гр 3 раза) в комбинации с низкодозовым облучением отдаленных метастазов (1 Гр 2 раза) на фоне анти-PD1 + анти-CTLA-4-терапии продемонстрировало улучшение онкологических исходов по сравнению с монотерапией анти-PD1 + анти-CTLA-4. Использование комбинированного протокола привело к увеличению инфильтрации опухолевых очагов НК-клетками и макрофагов M1, ассоциированных с опухолью [32]. Данный подход получил название RadScopal. Аналогичные результаты были получены в работе, посвященной комбинированной терапии RadScopal + анти-PD-1 + анти-TIGIT [33].

Радиационное повреждение не всегда приводит к непосредственному некроптозу и апоптозу вследствие прямого повреждения ДНК. ЛТ способна изменять фенотип клеток, который повышает уязвимость опухоли для клетки иммунной системы. Происходит повышенная выработка иммуногенных антигенов (*MHC1*, *MUC1*, *CEA*) и активация соответствующих специфических CD8+ Т-лимфоцитов [34–35].

На данный момент в исследованиях по оценке АЭ в рамках изолированной ЛТ представлено небольшое количество клинических случаев. Так, в систематическом обзоре Y. Abuodeh et al. [36] описано всего 46 клинических случаев АЭ на фоне лучевой терапии без использования ИИКТ. В настоящее время продолжают исследования протокола прицельного облучения гипоксического сегмента опухоли SBRT-PATHY. В пилотном исследовании, включающем 33 пациентов, продемонстрированы обнадеживающие результаты. В ходе исследования с помощью ПЭТ и контрастной КТ определялась переходная область между некротическим ядром и периферической гиперваскуляризированной зоной. Облучение переходной зоны осуществлялось по протоколу 10–12 Гр от 1 до 3 фракций, при этом облучение отдаленных лимфатических узлов не выполнялось для оценки АЭ. После 9-месячного наблюдения ответ на ЛТ в переходной области отмечался у 96 %, АЭ – у 52 % пациентов, выживаемость без прогрессирования составляла 87 %, общая выживаемость – 70 %. Возможно, что такой подход является перспективным для применения в клинической практике, однако

требуется подтверждение полученных данных в более крупных исследованиях [37].

Исследование по оценке интраоперационного облучения при лампэктомии (TARGIT-IORT) продемонстрировало результаты по выживаемости, сравнимые с дистанционной ЛТ, однако интересным открытием работы являлось то, что в группе TARGIT-IORT локальный рецидив не ухудшал выживаемость, в отличие от группы пациентов с дистанционной ЛТ. Авторы предполагают, что одним из возможных объяснений является интраоперационная травма в комбинации с лучевым повреждением и сопутствующей активацией иммунного ответа, которые в конечном итоге выражаются в АЭ на протяжении довольно длительного времени: средняя выживаемость после выявления местных рецидивов в группе TARGIT-IORT составила 8,7 года, а в группе дистанционной ЛТ – 6,1 года [38]. Эти данные указывают на необходимость индивидуализации дозы ЛТ для каждого вида опухоли, и даже относительно одного типа опухоли продолжают исследования, которые направлены на поиск оптимальной дозы, позволяющей достигнуть максимальный иммуногенный ответ.

Абскопальный эффект в эру иммунной терапии

Опухолевые клетки способны вырабатывать механизмы, снижающие активность иммунного противоопухолевого ответа, в частности, это активация сигнального пути *PD-1* путем взаимодей-

ствия с лигандом *PD-L1*, который располагается на мембране опухолевой клетки [39]. Частота встречаемости данного лиганда в значительной степени зависит от вида опухоли и составляет 20–50 % от всех опухолей [40–41]. Другим наиболее важным рецептором, который приводит к ингибированию активности Т-лимфоцитов, является цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) [42]. Исследования в данной области привели к созданию целого ряда препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ), позволяющих преодолевать резистентность опухоли к воздействию иммунной системы [38]. К таким препаратам относятся моноклональные антитела к PD-1, PD-L1 и CTLA-4 [43]. Следствием ингибирования этих рецепторов является потеря опухолевой клеткой инструментов ускользания от иммунного ответа организма и активации противоопухолевого ответа [44]. Исследования по частоте АЭ при иммунной терапии представлены в таблице.

Абскопальный эффект на фоне анти-CTLA-4-терапии

До клинические и клинические исследования продемонстрировали эффективность анти-CTLA-4-терапии. В частности, при метастатической меланоме терапия ипилимумабом приводила к эффективному контролю заболевания и улучшению выживаемости, в связи с чем FDA одобрило применение данного препарата в клинической практике [44–46]. Использование анти-CTLA-4

Таблица/Table

Частота абскопального эффекта на фоне комбинированной терапии ИИКТ и ЛТ
Frequency of the abscopal effect during combined therapy with ISCs and RT

| Исследование/Study | Опухоль/Tumor | Год/Year | Системная терапия/ЛТ/ Systemic therapy/RT | Частота АЭ/ AE frequency |
|------------------------|---|----------|--|-----------------------------|
| NCT02474186 [45] | Несколько типов/ Several types | 2015 | Терапия GM-CSF и химиотерапия/ GM-CSF therapy and chemotherapy; 35 Гр/10 фракций/35 Gy/10 fractions | 27 |
| ChiCTR-1900027768 [46] | Рак легкого/ Lung cancer | 2021 | Ниволумаб/Nivolumab; 4–50 Гр/5 фракции и гипофракционная брахитерапия/ 4–50 Gy/5 fractions and hypofractional brachytherapy | 45,2 |
| NCT02239900 [47] | Несколько типов/ Several types | 2019 | Ипилимумаб/Ipilimumab; 50–60 Гр/4–10 фракций/50–60 Gy/4–10 fractions | 26 |
| NCT03450967 [48] | Плоскоклеточный рак головы и шеи/ Squamous cell carcinoma of the head and neck | 2021 | Дурвалумаб и тремелимумаб/ Durvalumab and tremelimumab; Стереотаксическая радиохирургия/ Stereotactic radiosurgery | 27,3 |
| NCT02492568 [49] | Рак легкого/ Lung cancer | 2021 | Пембразумаб/Pembrasumab; 24 Гр/3 фракции или 50 Гр/4 фракции, или 45 Гр/15 фракций/ 24 Gy/3 fractions or 50 Gy/4 fractions or 45 Gy/15 fractions | 41,7 |

Примечания: GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; таблица составлена авторами.

Notes: GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; created by the authors.

является перспективным и при других типах солидных опухолей, в частности метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРПЖ) [47].

Однако монотерапия CTLA-4 связана с достаточно значительными аутоиммунными побочными эффектами, такими как дерматит, колит, гепатит и гипофизит. По данным метаанализа [48], риск значительных побочных эффектов составляет 24 %, а общая частота побочных эффектов достигает 61 % и в значительной степени зависит от дозы препарата. В связи с этим комбинированное применение ЛТ и блокады CTLA-4, при котором эффект может быть достигнут на более низких дозах препаратов без сопутствующей гиперстимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, является перспективным методом. В нескольких исследованиях продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов с меланомой, резистентной к химиотерапии. Использование комбинированной ЛТ и ипилимумаба привело к частичному или полному ответу у всех пациентов и увеличению выживаемости до 13 мес vs 3 мес в контрольной группе [49]. Однако данные о частоте АЭ в группах комбинированной терапии ЛТ + ипилимумаб и монотерапии ипилимумабом не продемонстрировали увеличение частоты АЭ, что может быть обусловлено небольшим размером выборки и требует более крупных исследований [50].

Метаанализ 16 проспективных и ретроспективных исследований продемонстрировал, что медиана частоты возникновения АЭ составляет 26,5 %. Несмотря на различные ограничения данного метаанализа (включение ретроспективных и отсутствие рандомизированных исследований), продемонстрирована четкая тенденция к увеличению частоты АЭ на фоне ипилимумаба в комбинации с ЛТ. Также отмечается увеличение общей выживаемости на фоне терапии ипилимумаб + ЛТ по сравнению с монотерапией ипилимумабом (19 vs 11 мес). Суммарная частота побочных эффектов была сопоставима с результатами монотерапии ипилимумабом [51].

Абскопальный эффект на фоне анти-PD-1/PD-L1-терапии

Применение анти-PD-1/PD-L1 в комбинации с лучевой терапией также является перспективным методом лечения. В его основе лежит взаимодействие лиганда PD-L1 опухолевых клеток с рецептором PD-1 на лимфоцитах, которое в итоге приводит к активации апоптоза клеток иммунной системы [52]. В исследовании пембролизумаба у пациентов с НМРЛ применение стереотаксической ЛТ приводило к удвоению частоты ответа на терапию (с 18 до 36 %); следует отметить, что в данной работе не достигнуты показатели статистической достоверности по общей выживаемости [53].

Несмотря на многообещающие результаты, имеются данные о повышенной частоте побочных эф-

фектов на фоне терапии при мышечно-инвазивном/метастатическом раке мочевого пузыря. Работа продемонстрировала повышенную токсичность препарата при совместном использовании с ЛТ, в связи с чем исследование было остановлено. Среди больных, получивших пембролизумаб в дозе 100 мг 2 раза в нед с последующей ЛТ через 2 нед в дозе 36 Гр × 6 фракций, у 3 пациентов наблюдались тяжелые симптомы повреждения мочевыводящей системы (цистит, гематурия). Кроме этого, у 1 пациента возникла перфорация прямой кишки. В связи с небольшим числом пациентов невозможно до конца быть объективными в оценке частоты побочных эффектов, но авторами исследования говорится о соблюдении осторожности при назначении пембролизумаба в сочетании ЛТ, а также даны рекомендации по изменению протокола при проведении дальнейших исследований со снижением дозы ЛТ до 24 Гр × 4 фракции с возможным увеличением до 30 Гр × 5 фракций при удовлетворительной переносимости [54].

При лечении меланомы показатели токсичности находились в пределах допустимых значений. Частота побочных эффектов III степени составила 4 %, а наличие АЭ коррелировало с ответом в месте облученной опухоли ($r=0,89$; $p<0,0001$) [55].

Прямого сравнения эффективности анти-PD-1 и анти-CTLA-4 нет, имеются лишь ретроспективные данные, которые демонстрируют преимущество анти-PD-1 с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования (23 vs 63 % через 18 мес), без значимой разницы в уровне токсичности. При этом частота АЭ между группами была статистически не значима [56]. Однако большое количество исследований в настоящее время остаются неопубликованными, что затрудняет объективную оценку вклада данного вида терапии [57–58].

Также ожидаются результаты исследований, в которых проводилась оценка комплексной терапии анти-PD-1 + анти-CTLA-4 и ЛТ. Предварительные сведения об эффективности комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимуабом в сочетании с ЛТ (30–50 Гр за 5 фракций) у пациентов с НМРЛ не показали увеличение частоты побочных эффектов, однако данных пока недостаточно, чтобы сделать вывод о вкладе метода в общую выживаемость [59]. При комбинированной терапии тремелимуаб + дурвалумаб у пациентов с рецидивом мелкоклеточного рака легких добавление ЛТ не дало положительного вклада в общую выживаемость [60].

Продолжаются исследования других перспективных молекул, которые могли бы вызывать модуляцию иммунной системы и формирование АЭ у пациентов с различными видами опухолей. Такие данные получены в отношении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). В работе E.B. Golden et al. использова-

ние комбинации химиолучевой терапии и GM-CSF 125 мкг/м² приводило к возникновению АЭ у пациентов с различными видами метастатических опухолей. Общая выживаемость у пациентов с АЭ значительно превышала показатели больных без АЭ (20,98 vs 8,33 мес) [61]. Полученные результаты позволяют считать этот вид терапии перспективным, однако гетерогенность исследования и небольшое количество пациентов не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности. Ожидаются результаты сразу нескольких исследований, в которых оценивается эффективность GM-CSF у пациентов с раком легких и глиобластомой [62].

В онкологической практике абскопальный эффект остается достаточно непредсказуемым событием. В настоящее время нет доказанных предикторов его возникновения и прогнозирования эффективного ответа при комбинированной терапии ИИКТ и ЛТ. Как было продемонстрировано ранее, экспрессия таких маркеров иммунного ответа, как *TREX1* и *INF-β*, может потенциально предсказывать АЭ и отслеживать эффективность данной терапии, однако в исследованиях нет информации о роли этих молекул. Также есть информация о вкладе сигнального пути p53 и возможной *in vivo* оценке вероятности АЭ [63].

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических работ, сохраняются вопросы, на которые предстоит ответить в будущем. Одним из таких вопросов остается оптимальное время введения ИКТИ при применении ЛТ. Экспериментальные работы указывают на более высокую эффективность при введении ИКТИ до или одновременно с ЛТ, однако есть данные, что отсроченное введение также возможно и не влияет на исходы [30]. Значимо более плохой прогноз отмечался у мышей, которые получали ИКТИ через 7 дней после ЛТ, в то время как введение ИКТИ одновременно с ЛТ и на 5-е сут после облучения давало аналогичные результаты [64].

Роль абскопального эффекта в онкоурологии

Онкоурология является одной из перспективных областей, в которой использование комбинированной терапии ИКТИ и ЛТ может улучшить результаты лечения. В настоящее время есть небольшое количество исследований и клинических случаев, которые бы демонстрировали роль АЭ в лечении данной группы пациентов. Исследования, посвященные применению анти-CTLA-4 при метастатическом ГРПЖ, продемонстрировали противоречивые данные. В пилотном исследовании отмечалось значимое снижение уровня ПСА (более 50 %) на фоне ипилимумаба (анти-CTLA-4) и ЛТ у больных с ГРПЖ, однако в данном случае не проводилась оценка различных параметров выживаемости и частоты АЭ, в связи с чем невозможно оценить эффективность данной комбинации

[47]. В исследовании S.F. Slovin et al. контроль заболевания удалось достичь у 7 из 10 пациентов. Общая выживаемость при комбинированной терапии составила 17,4 мес, однако исследование не позволяет в настоящее время оценить ее преимущества по сравнению с монотерапией [65]. В другом исследовании комбинация ЛТ + ипилимумаб не продемонстрировала улучшения общей выживаемости, несмотря на то, что группы значительно различались по уровню простатспецифического антигена (ПСА) и показателям выживаемости без прогрессирования [66].

В рамках лечения почечно-клеточного рака также зарегистрированы случаи АЭ на фоне комбинированной терапии. Всего, по данным систематического обзора литературы, в настоящее время опубликовано 20 клинических случаев, в которых на фоне иммунной терапии отмечалось усиление АЭ [67]. Эффективность комбинированной терапии при наличии АЭ продемонстрирована у пациентки с врожденной лейомиомой и метастатическим почечно-клеточным раком. В данном случае после ЛТ на фоне терапии пембролизумабом дважды отмечалось значительное уменьшение размера опухоли и метастатических очагов [68, 69]. Анализ продемонстрировал высокий уровень экспрессии *PD-L1* и низкую степень экспрессии *PD-1* и *Foxp3* [70, 71]. Данный клинический случай демонстрирует еще одну возможную область применения комбинированной терапии [72].

По результатам анализа статей, представленных в данном обзоре, можно сделать вывод о широких перспективах применения абскопального эффекта в терапии метастатических злокачественных опухолей. Важными шагами в данном направлении являются введение в клиническую практику ИКТИ, а также понимание механизмов абскопального эффекта как результата комбинированного применения ЛТ и ИКТИ.

Заключение

Преодоление иммунной резистентности опухоли является одним из самых перспективных направлений в клинической онкологии. С появлением иммунной терапии частота АЭ возросла, а одномоментное использование ИКТИ с ЛТ продемонстрировало улучшение выживаемости даже у пациентов с распространенными стадиями заболевания. Требуется проведение дополнительных исследований для создания стандартизированных протоколов лечения, включая определение оптимальной дозы и времени проведения ЛТ, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии различными классами ИКТИ в клинической практике. Кроме этого, требуется продолжить поиск клинических и лабораторных предикторов АЭ, которые бы могли позволить индивидуализировать подход к лечению.

ЖИТЕПАТҮПА/REFERENCES

1. *Debela D.T., Muzazu S.G., Heraro K.D., Ndalama M.T., Mesele B.W., Haile D.C., Kitui S.K., Manyazewal T.* New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021; 9. doi: 10.1177/20503121211034366.
2. *Charmsaz S., Collins D.M., Perry A.S., Prencipe M.* Novel Strategies for Cancer Treatment: Highlights from the 55th IACR Annual Conference. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8): 1125. doi: 10.3390/cancers11081125.
3. *Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M.* The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer.* 2005; 104(6): 1129–37. doi: 10.1002/cncr.21324. Erratum in: *Cancer.* 2006; 107(3): 660.
4. *Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D.* Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012; 327(1–2): 48–60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
5. *Chen H., Han Z., Luo Q., Wang Y., Li Q., Zhou L., Zuo H.* Radiotherapy modulates tumor cell fate decisions: a review. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 196. doi: 10.1186/s13014-022-02171-7.
6. *Mole R.H.* Whole body irradiation: radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953; 26(305): 234–41. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
7. *Wirsdörfer F., Jendrossek V.* The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung. *Front Immunol.* 2016; 7: 591. doi: 10.3389/fimmu.2016.00591.
8. *Belka C., Ottinger H., Kreuzfelder E., Weinmann M., Lindemann M., Lepple-Wienhues A., Budach W., Grosse-Wilde H., Bamberg M.* Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. *Radiother Oncol.* 1999; 50(2): 199–204. doi: 10.1016/s0167-8140(98)00130-3.
9. *Yao Z., Jones J., Kohrt H., Strober S.* Selective resistance of CD44hi T cells to p53-dependent cell death results in persistence of immunologic memory after total body irradiation. *J Immunol.* 2011; 187(8): 4100–8. doi: 10.4049/jimmunol.1101141.
10. *Kachikwu E.L., Iwamoto K.S., Liao Y.P., DeMarco J.J., Agazaryan N., Economou S.J., McBride W.H., Schae D.* Radiation enhances regulatory T cell representation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 1128–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.034.
11. *Slone H.B., Peters L.J., Milas L.* Effect of Host Immune Capability on Radiocurability and Subsequent Transplantability of a Murine Fibrosarcoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1979; 63(5): 1229–35. doi: 10.1093/jnci/63.5.1229.
12. *Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., Formenti S.C.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(3): 862–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
13. *Marciscano A.E., Anandasabapathy N.* The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol.* 2021; 52. doi: 10.1016/j.smim.2021.101481.
14. *Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A., Obeid M., Ortiz C., Criollo A., Mignot G., Maiuri M.C., Ullrich E., Saulnier P., Yang H., Amigorena S., Ryffel B., Barrat F.J., Saftig P., Levi F., Lidereau R., Nogues C., Mira J.P., Chompret A., Joulin V., Clavel-Chapelon F., Bourhis J., André F., Delaloge S., Tursz T., Kroemer G., Zitvogel L.* Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007; 13(9): 1050–9. doi: 10.1038/nm1622.
15. *Burnette B.C., Liang H., Lee Y., Chlewicki L., Khodarev N.N., Weichselbaum R.R., Fu Y.X., Auh S.L.* The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res.* 2011; 71(7): 2488–96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2820.
16. *Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R.* ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(3): 787–99. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.
17. *Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W.* ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005; 106(2): 584–92. doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
18. *Zhao Y., Zhang T., Wang Y., Lu D., Du J., Feng X., Zhou H., Liu N., Zhu H., Qin S., Liu C., Gao X., Yang Z., Liu Z.* ICAM-1 orchestrates the abscopal effect of tumor radiotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(14). doi: 10.1073/pnas.2010333118.
19. *Matsumura S., Wang B., Kawashima N., Braunstein S., Badura M., Cameron T.O., Babb J.S., Schneider R.J., Formenti S.C., Dustin M.L., Demaria S.* Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol.* 2008; 181(5): 3099–107. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3099.
20. *Kozin S.V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G.* Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res.* 2010; 70(14): 5679–85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446.
21. *Koch C., Fischer N.C., Puchert M., Engele J.* Interactions of the chemokines CXCL11 and CXCL12 in human tumor cells. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 1335. doi: 10.1186/s12885-022-10451-4.
22. *Chen M., Qiao G., Hylander B.L., Mohammadpour H., Wang X.Y., Subjeck J.R., Singh A.K., Repasky E.A.* Adrenergic stress constrains the development of anti-tumor immunity and abscopal responses following local radiation. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1821. doi: 10.1038/s41467-020-15676-0.
23. *Bao X., Xie L.* Targeting purinergic pathway to enhance radiotherapy-induced immunogenic cancer cell death. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 222. doi: 10.1186/s13046-022-02430-1.
24. *Rapoport B.L., Anderson R.* Realizing the Clinical Potential of Immunogenic Cell Death in Cancer Chemotherapy and Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 959. doi: 10.3390/ijms20040959.
25. *Liao Y., Liu S., Fu S., Wu J.* HMGB1 in Radiotherapy: A Two Headed Signal Regulating Tumor Radiosensitivity and Immunity. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 6859–71. doi: 10.2147/OTT.S253772.
26. *Kono K., Mimura K., Kiessling R.* Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy: molecular mechanisms and a clinical translation. *Cell Death Dis.* 2013; 4(6). doi: 10.1038/cddis.2013.207.
27. *Lippert T.P., Greenberg R.A.* The abscopal effect: a sense of DNA damage is in the air. *Journal of Clinical Investigation.* 2021; 131(9). doi: 10.1172/JCI148274.
28. *Li A., Yi M., Qin S., Song Y., Chu Q., Wu K.* Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13045-019-0721-x.
29. *Vanpouille-Box C., Alard A., Aryankalayil M.J., Sarfraz Y., Diamond J.M., Schneider R.J., Inghirami G., Coleman C.N., Formenti S.C., Demaria S.* DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15618.
30. *Dewan M.Z., Galloway A.E., Kawashima N., Dewyngaert J.K., Babb J.S., Formenti S.C., Demaria S.* Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(17): 5379–88. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0265.
31. *Maitly A., Mick R., Huang A.C., George S.M., Farwell M.D., Lukens J.N., Berman A.T., Mitchell T.C., Bauml J., Schuchter L.M., O'Hara M., Lin L.L., Demichele A., Christodouleas J.P., Haas N.B., Patsch D.M., Hahn S.M., Minn A.J., Wherry E.J., Vonderheide R.H.* A phase I trial of pembrolizumab with hypofractionated radiotherapy in patients with metastatic solid tumours. *Br J Cancer.* 2018; 119(10): 1200–7. doi: 10.1038/s41416-018-0281-9.
32. *Barsoumian H.B., Ramapriyan R., Younes A.I., Caetano M.S., Menon H., Comeaux N.I., Cushman T.R., Schoenhals J.E., Cadena A.P., Reilly T.P., Chen D., Masrourpour F., Li A., Hong D.S., Diab A., Nguyen Q.N., Glitza I., Ferrarotto R., Chun S.G., Cortez M.A., Welsh J.* Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-000537.
33. *Barsoumian H.B., Sezen D., Menon H., Younes A.I., Hu Y., He K., Puebla-Osorio N., Wasley M., Hsu E., Patel R.R., Yang L., Cortez M.A., Welsh J.W.* High Plus Low Dose Radiation Strategy in Combination with TIGIT and PD1 Blockade to Promote Systemic Antitumor Responses. *Cancers (Basel).* 2022; 14(1): 221. doi: 10.3390/cancers14010221.
34. *Malamas A.S., Gameiro S.R., Knudson K.M., Hodge J.W.* Sublethal exposure to alpha radiation (223Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through calreticulin-mediated immunogenic modulation. *Oncotarget.* 2016; 7(52): 86937–47. doi: 10.18632/oncotarget.13520.
35. *Punnamitnont A., Kannisto E.D., Matsuzaki J., Odunsi K., Yendamuri S., Singh A.K., Patnaik S.K.* Sublethal Radiation Affects Antigen Processing and Presentation Genes to Enhance Immunogenicity of Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2573. doi: 10.3390/ijms21072573.
36. *Abuodeh Y., Venkat P., Kim S.* Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016; 40(1): 25–37. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2015.10.001.
37. *Tubin S., Popper H.H., Brcic L.* Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT)-based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiat Oncol.* 2019; 14(1): 21. doi: 10.1186/s13014-019-1227-y.
38. *Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarini S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Blanc-Onfroy M.L., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McReady D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D., Tobias J.S.* New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. *Br J Cancer.* 2021; 125(3): 380–9. doi: 10.1038/s41416-021-01440-8.

39. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10(3): 727–42.

40. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013; 39(1): 1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.

41. Yu H., Boyle T.A., Zhou C., Rimm D.L., Hirsch F.R. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(7): 964–75. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.014. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2017; 12 (1): 157–9.

42. Salama A.K., Hodi F.S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(14): 4622–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2232.

43. Селедцов В.И., Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П. Иммунотерапия в комплексном лечении опухолевых заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21(2): 118–29. [Seledtsov V.I., Seledtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P. Immunotherapy in the complex treatment of tumor diseases. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(2): 118–29. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-118-129.

44. Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2017; 4(3): 51–65. [Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. *Research and Practical Medicine Journal.* 2017; 4(3): 51–65. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5.

45. Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzio F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 795–803. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6.

46. Ye H., Pang H., Shi X., Ren P., Huang S., Yu H., Wu J., Lin S. Nivolumab and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced Lung Cancer: ABSCOPAL-1 Clinical Trial. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.657024.

47. Bahig H., Aubin F., Stagg J., Gologan O., Ballivy O., Bissada E., Nguyen-Tan F.P., Soulières D., Guertin L., Filion E., Christopoulos A., Lambert L., Tehfe M., Ayad T., Charpentier D., Jamal R., Wong P. Phase I/II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 68. doi: 10.1186/s12885-019-5266-4.

48. Kim H., Ahn M.J., Oh D., Park S., Jung H.A., Lee S.H., Park K., Ahn Y.C. Phase II trial of combined durvalumab plus tremelimumab with proton therapy to boost the abscopal effect for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *JCO.* 2021; 39(15s). doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6034.

49. Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., Hobbs B.P., Peulen H.M.U., Aerts J.G.J.V., Bahce I., Niemeijer A.L.N., Chang J.Y., de Groot P.M., Nguyen Q.N., Comeaux N.I., Simon G.R., Skoulidis F., Lin S.H., He K., Patel R., Heymach J., Baas P., Welsh J.W. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(5): 467–75. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021; 9(3).

50. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1290.

51. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R., Garje R., Chandra A.B. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel).* 2020; 12(3): 738. doi: 10.3390/cancers12030738.

52. Small E.J., Tchekmedyan N.S., Rini B.I., Fong L., Lowy I., Allison J.P. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(6): 1810–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2318.

53. Bertrand A., Kostine M., Barnette T., Truchetet E., Schaeferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13: 211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.

54. Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K., Ferrari de Andrade L., Wucherpfennig K.W., Heguy A., Imai N., Gnjaic S., Emerson R.O., Zhou X.K., Zhang T., Chachoua A., Demaria S. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med.* 2018; 24(12): 1845–51. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2.

55. Theurich S., Rothschild S.L., Hoffmann M., Fabri M., Sommer A., Garcia-Marquez M., Thelen M., Schill C., Merki R., Schmid T., Koerberle D., Zippelius A., Baues C., Mauch C., Tigges C., Kreuter A., Borggrefe J., von Bergwelt-Baildon M., Schlaak M. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(9): 744–54. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0156.

56. Chicas-Sett R., Morales-Orue I., Rodriguez-Abreu D., Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017; 9: 5–11. doi: 10.1016/j.ctro.2017.12.004.

57. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A.J., Brown J.A., Nunes R., Greenfield E.A., Bourque K., Bousset V.A., Carter L.L., Carreno B.M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A.H., Freeman G.J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001; 2(3): 261–8. doi: 10.1038/85330.

58. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., van der Noort V., de Vries J.F., Aerts J.G.J.V., Dumoulin D.W., Bahce I., Niemeijer A.N., de Langen A.J., Monkhorst K., Baas P. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1276–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.

59. Tree A.C., Jones K., Hafeez S., Sharabiani M.T.A., Harrington K.J., Lalondrelle S., Ahmed M., Huddart R.A. Dose-limiting Urinary Toxicity With Pembrolizumab Combined With Weekly Hypofractionated Radiation Therapy in Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(5): 1168–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.070.

60. Roger A., Finet A., Boru B., Beauchet A., Mazeron J.J., Otzmeguine Y., Blom A., Longvert C., de Maleissye M.F., Fort M., Funck-Brentano E., Saïag P. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. *Oncoimmunology.* 2018; 7(7). doi: 10.1080/2162402X.2018.1442166.

61. Chen D., Menon H., Verma V., Guo C., Ramapriyan R., Barsoumian H., Younes A., Hu Y., Wasley M., Cortez M.A., Welsh J. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000492. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).

62. Gerber D.E., Urbanic J.J., Langer C., Hu C., Chang I.F., Lu B., Movsas B., Jeraj R., Curran W.J., Bradley J.D. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Cisplatin and Etoposide Plus Thoracic Radiotherapy Followed by Nivolumab or Placebo for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (RTOG 3505). *Clin Lung Cancer.* 2017; 18(3): 333–9. doi: 10.1016/j.clcc.2016.10.009.

63. Bozorgmehr F., Hommertgen A., Krisam J., Lasitschka F., Kuon J., Maenz M., Huber P.E., König L., Kieser M., Debus J., Thomas M., Rieken S. Fostering efficacy of anti-PD-1-treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer – study protocol of the FORCE trial. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1074. doi: 10.1186/s12885-019-6205-0.

64. Bassetti M.F., Sethakorn N., Lang J.M., Schehr J.L., Schultz Z., Morris Z.S., Matkowskyj K.A., Eickhoff J.C., Morris B., Traynor A.M., Duma N., Campbell T.C., Baschnagel A., Leal T. Outcomes and safety analysis of a phase IB trial of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to all sites of oligometastatic non-small cell lung cancer combined with durvalumab and tremelimumab. *JCO.* 2021; 39(15s). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21212.

65. Pakkala S., Higgins K., Chen Z., Sica G., Steuer C., Zhang C., Zhang G., Wang S., Hossain M.S., Nazha B., Beardslee T., Khuri F.R., Curran W., Lonial S., Waller E.K., Ramalingam S., Owonikoko T.K. Durvalumab and tremelimumab with or without stereotactic body radiation therapy in relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-001302.

66. Leary R., Gardner R.B., Mockbee C., Roychowdhury D.F. Boosting Abscopal Response to Radiotherapy with Sargramostim: A Review of Data and Ongoing Studies. *Cureus.* 2019; 11(3). doi: 10.7759/cureus.4276.

67. Strigari L., Mancuso M., Ubertini V., Soriani A., Giardullo P., Benassi M., D'Alessio D., Leonardi S., Soddu S., Bossi G. Abscopal effect of radiation therapy: Interplay between radiation dose and p53 status. *Int J Radiat Biol.* 2014; 90(3): 248–55. doi: 10.3109/09553002.2014.874608. Erratum in: *Int J Radiat Biol.* 2015; 91(3): 294.

68. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J., Stratford I.J., Poon E., Morrow M., Stewart R., Jones H., Wilkinson R.W., Honeychurch J., Illidge T.M. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014; 74(19): 5458–68. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.

69. Slovin S.F., Higano C.S., Hamid O., Tejwani S., Harzstark A., Alunkal J.J., Scher H.I., Chin K., Gagnier P., McHenry M.B., Beer T.M. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic

castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multi-center phase I/II study. *Ann Oncol.* 2013; 24(7): 1813–21. doi: 10.1093/annonc/mdt107.

70. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I., Fizazi K., Bossi A., van den Eertwegh A.J., Krainer M., Houede N., Santos R., Mahammedi H., Ng S., Maio M., Franke F.A., Sundar S., Agarwal N., Bergman A.M., Ciuleanu T.E., Korbenfeld E., Sengeløv L., Hansen S., Logothetis C., Beer T.M., McHenry M.B., Gagnier P., Liu D., Gerritsen W.R.; CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 700–12. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5.

71. D'Andrea M.A., Reddy G.K. Immune System Activation in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Induced by the Systemic Abscopal Effects of Radiation Therapy. *Oncol Res Treat.* 2023; 46(1–2): 33–44. doi: 10.1159/000527959.

72. Zhang X., Zhang Y., Liu Y., Yang Y., Dong P., He L., Zhou F. Stereotactic body radiotherapy-induced abscopal effect twice after pembrolizumab failure in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case report with genetic and immunologic analysis. *Transl Androl Urol.* 2021; 10(11): 4304–12. doi: 10.21037/tau-21-644.

Поступила/Received 12.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 19.12.2023

Принята к публикации/Accepted 11.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатурян Александр Владимирович, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 4 (онкоурология), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Бульчкин Петр Владиславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3947-1267.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хачатурян Александр Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бульчкин Петр Владиславович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Khachaturyan, MD, Researcher, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Surgical Oncology Department (Urological Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Petr V. Bulychkin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3947-1267.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander V. Khachaturyan: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Petr V. Bulychkin: general project management, research analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в выборе терапии при опухолях билиарного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 130–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-130-141

For citation: Mitiushkina N. V., Imyanitov E. N. The role of molecular diagnostics in the choice of therapy for biliary tract cancers. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 130–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-130-141

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Н.В. Митюшкина, Е.Н. Имянитов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Аннотация

Цель исследования – оценить частоту и клиническое значение различных молекулярно-генетических нарушений при опухолях билиарного тракта и определить оптимальные методы их тестирования. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников, содержащих сведения о предиктивных молекулярных маркерах, имеющих значение для выбора терапии при опухолях билиарного тракта, в базах данных PubMed и eLibrary за период с 2010 по 2023 г. В обзор включены данные 60 исследований. **Результаты.** Опухоли билиарного тракта отличаются плохим прогнозом и низкой чувствительностью к основным видам системной терапии. Тем не менее появление новых таргетных препаратов и назначение терапии на основе результатов молекулярно-генетического анализа могут увеличить продолжительность и улучшить качество жизни значительной части пациентов. К наиболее часто выявляемым во всех опухолях билиарного тракта клинически значимым нарушениям относятся амплификация/гиперэкспрессия гена *HER2* (5–20 % случаев), микросателлитная нестабильность (1–2 % случаев), мутация онкогена *BRAF V600E* (1–2 % случаев) и мутация онкогена *KRAS G12C* (около 1 % случаев). К специфическим таргетируемым нарушениям, характерным только для холангиокарцином внутривнутрипеченочной локализации, относятся абберрации гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов 2, *FGFR2* (10–20 % случаев) и мутации в гене, кодирующем фермент изоцитратдегидрогеназу 1, *IDH1* (5–30 % случаев). К очень редким для опухолей билиарного тракта клинически значимым молекулярным маркерам относятся транслокации с участием генов рецепторных тирозинкиназ *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* и *ROS1*. Также потенциально значимыми для выбора терапии являются мутации в генах системы репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Прежде всего, это гены *BRCA1/2*, наследственные мутации в которых, по данным двух исследований, характерны для 5–7 % пациентов с билиарным раком. Хотя значительная часть вышеперечисленных нарушений может быть выявлена при помощи традиционных молекулярно-биологических подходов, таких как ПЦР, ИГХ, FISH и секвенирование методом Сэнгера, комплексный анализ всех молекулярных маркеров, имеющих предиктивное значение при опухолях билиарного тракта, сложно осуществить без помощи секвенирования нового поколения (NGS). **Заключение.** Для улучшения результатов лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком билиарного тракта путем индивидуализации лекарственной терапии необходимо проводить комплексный молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак билиарного тракта, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, таргетная терапия, *HER2*, *BRAF*, *MSI*, *FGFR2*, *IDH1*.

THE ROLE OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN THE CHOICE OF THERAPY FOR BILIARY TRACT CANCERS

N.V. Mitiushkina, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

Abstract

The aim of the study was to assess the frequency and clinical significance of various molecular genetic aberrations in biliary tract tumors and to determine the optimal methods of their testing. **Material and Methods.** We searched the literature sources containing information on predictive molecular markers relevant for the choice of therapy in biliary tract tumors in PubMed and eLibrary databases for the period from 2010 to 2023. Data from 60 studies were included in this review. **Results.** Biliary tract tumors are characterized by poor prognosis and low sensitivity to major systemic therapies. Nevertheless, the emergence of new targeting drugs and prescription of therapy based on the results of molecular genetic analysis can increase the life expectancy and improve the quality of life of a significant proportion of patients. The most frequently detected clinically significant abnormalities in all biliary tract tumors include *HER2* gene amplification/hyperexpression (5–20 % of cases), microsatellite instability (1–2 % of cases), *BRAF* V600E oncogene mutation (1–2 % of cases) and *KRAS* G12C oncogene mutation (about 1 % of cases). Specific targetable abnormalities unique to intrahepatic cholangiocarcinomas include aberrations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2* (10–20 % of cases) and mutations in the gene encoding the enzyme isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1* (5–30 % of cases). Very rare clinically significant molecular markers for biliary tract tumors include translocations involving the receptor tyrosine kinase genes *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* and *ROS1*. Mutations in the genes of the DNA double-strand break repair system by the mechanism of homologous recombination are also potentially significant for the choice of therapy. First of all, these are *BRCA1/2* genes, hereditary mutations in which, according to two studies, are characteristic of 5–7 % of patients with biliary cancer. Although a significant part of the above-mentioned disorders can be detected by traditional molecular biological approaches such as PCR, IHC, FISH and Sanger sequencing, a comprehensive analysis of all molecular markers of predictive value in biliary tract tumors is difficult to perform without the help of next-generation sequencing (NGS). **Conclusion.** To improve treatment outcomes of patients with advanced and metastatic biliary tract cancer by individualizing drug therapy, it is necessary to perform comprehensive molecular genetic analysis of tumour tissue.

Key words: biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, targeted therapy, *HER2*, *BRAF*, *MSI*, *FGFR2*, *IDH1*.

Введение

Опухоли билиарного тракта – группа новообразований, анатомически подразделяющаяся на внутрипеченочные холангиокарциномы (опухоли внутрипеченочных желчных протоков), внепеченочные холангиокарциномы и опухоли желчного пузыря. Внепеченочные карциномы, в свою очередь, делятся на опухоли желчных протоков ворот печени, располагающиеся до или в месте слияния общего и пузырного протоков (другое название новообразований этого типа – опухоль Клацкина), и дистальные холангиокарциномы. Холангиокарцинома (ХК) – достаточно редкое заболевание в большинстве стран мира, где стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составляет менее 2 на 100 000 населения, однако такие новообразования встречаются значительно чаще в регионах, эндемичных в отношении печеночного сосальщика [1, 2]. Другими важными факторами риска ХК являются инфекции вирусами гепатита В и С, а также некоторые хронические заболевания печени и органов билиарной системы [1, 3]. Рак желчного пузыря (РЖП) также относится к группе редких опухолей желудочно-кишечного тракта. Основным фактором риска для этого заболевания является желчекаменная болезнь, с распространенностью которой, а также с доступностью холецистэктомии связывают различия в частоте выявления РЖП в различных странах [2–4]. Злокачественные новообразования органов билиарного тракта характеризуются высокой летальностью, с общей 5-летней выживаемостью ниже 25 % [5, 6]. Отсут-

ствие специфических симптомов на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что в большинстве случаев болезнь выявляется на этапе, когда радикальное хирургическое лечение уже невозможно или не приводит к полному удалению опухоли.

В лечении распространенного или неоперабельного билиарного рака в качестве первой линии терапии на протяжении более 10 последних лет применялась комбинация препаратов гемцитабина и цисплатина [6, 7]. В 2022 г. опубликованы результаты исследования III фазы TOPAZ-1, согласно которым добавление дурвалумаба (ингибитора контрольных точек иммунного ответа) к стандартной схеме гемцитабин + цисплатин приводило к достоверному увеличению медианы общей продолжительности жизни с 11,5 до 12,8 мес и медианы безрецидивной выживаемости с 5,7 до 7,2 мес [8]. При этом в группе пациентов, получавших дурвалумаб, почти 25 % были живы спустя 24 мес исследования, по сравнению с 10 % в группе пациентов, получавших плацебо. В некоторых клинических рекомендациях именно эту схему уже предлагается использовать в качестве предпочтительной первой линии терапии [9, 10]. На основании данных клинического исследования III фазы, KEYNOTE-966, опубликованных в июне 2023 г., можно утверждать, что и другой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток PD-1 (англ. – Programmed cell death 1), пембролизумаб, обладает сопоставимой эффективностью и может применяться в той же схеме, что и дурвалумаб, при лечении опухолей билиарного тракта [11].

До последнего времени не существовало схем терапии с доказанной эффективностью для применения во второй и последующих линиях. Лишь в 2021 г. опубликованы результаты исследования, показавшего небольшое преимущество схемы FOLFOX (оксалиплатин с 5-фторурацилом и фолином кальция), во второй линии в сравнении с симптоматической терапией: наблюдалось увеличение медианы общей продолжительности жизни с 5,3 до 6,2 мес [12]. Ввиду низкой эффективности стандартной химиотерапии при опухолях билиарного тракта большое внимание уделяется возможности использования таргетных препаратов у тех пациентов, в новообразованиях которых обнаруживаются соответствующие генетические маркеры. В настоящем обзоре будут рассмотрены клинически значимые генетические изменения, характерные для опухолей билиарного тракта, связанные с ними возможности таргетной терапии и методы молекулярно-генетического тестирования, используемые для их выявления.

Молекулярные маркеры, имеющие значение для всех опухолей билиарного тракта: амплификация гена *HER2*, мутации *BRAF V600E* и *KRAS G12C*

Случаи амплификации/гиперэкспрессии гена *HER2 (ERBB2)* выявляются в 15–20 % случаев РЖП и ХК внепеченочной локализации и менее чем в 5 % случаев внутрипеченочной ХК [3, 13]. Как правило, статус гена *HER2* определяется с использованием иммуногистохимического анализа (ИГХ) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При этом *HER2*-амплификация подтверждается методом FISH лишь в 60 % опухолей с гиперэкспрессией рецептора *HER2*, обнаруженной при помощи ИГХ [13]. Тестирование *HER2*-амплификаций и гиперэкспрессии мРНК этого гена возможно и при помощи методов, основанных на ПЦР, а также с использованием секвенирования нового поколения (англ. – next generation sequencing, NGS). Однако ввиду того, что для анализа этими методами используется нуклеиновые кислоты, извлеченные из образца ткани, содержащего как опухолевые, так и нормальные клетки, возможно получение ложно-негативного результата при низком содержании опухолевых клеток в образце, а также в случаях со значительной внутриопухолевой гетерогенностью.

При выявлении амплификации или гиперэкспрессии гена *HER2* пациенту с билиарным раком может быть назначена таргетная терапия комбинацией препаратов трастузумаб и пертузумаб [9, 10]. Данные препараты представляют собой антитела к двум разным участкам рецептора *HER2*. В исследовании MuPathway медиана времени до прогрессирования у предлеченных пациентов с опухолями билиарного тракта, получавших терапию комбинацией препаратов трастузумаб и пертузумаб, соста-

вила 4 мес, а медиана общей продолжительности жизни – 10,9 мес [14]. Трастузумаб дерукстекан (конъюгат моноклонального антитела с химиопрепаратом) и занидатамаб (биспецифическое антитело) также показали эффективность при лечении *HER2*-положительных билиарных опухолей в клинических испытаниях второй фазы [15, 16].

Активирующие точечные мутации в гене *HER2* могут быть обнаружены при анализе ДНК опухоли с использованием NGS. Таргетные препараты из группы ингибиторов *HER2* демонстрируют активность и в отношении новообразований с такими мутациями [17].

Мутация *BRAF V600E* встречается в 1–2 % всех опухолей билиарного тракта, наиболее часто – во внутрипеченочных ХК [18, 19]. Для анализа мутации *BRAF V600E* в клинике обычно используют стандартные молекулярно-генетические подходы, такие как ПЦР и секвенирование методом Сэнгера. Кроме того, данная мутация может быть выявлена с помощью диагностических NGS-панелей или полноэкзомного секвенирования опухолевой ДНК. Результаты клинического исследования второй фазы ROAR продемонстрировали клиническую эффективность комбинации препаратов дабрафиниба и траметиниба при лечении *BRAF V600E*-позитивных опухолей нескольких редких локализаций [20]. Медиана периода до прогрессирования для 43 пациентов с билиарным раком в этом исследовании составила 9 мес, а медиана общей продолжительности жизни – 13,5 мес. Монотерапия препаратом вемурафениб также может быть эффективна у этой категории пациентов [21].

Мутация *KRAS G12C*, хотя и является редкой в спектре *KRAS*-мутаций, выявляемых в билиарных опухолях, тем не менее обнаруживается не менее чем в 1 % новообразований этого типа [19, 22]. В клиническом исследовании второй фазы адаграсиба – специфичного ингибитора *KRAS* с мутацией *G12C* – частичные ответы наблюдались у 5/12 (41,7 %) пациентов с опухолями билиарного тракта, а продолжительность безрецидивной выживаемости составила 8,6 мес [22]. Тестирование мутации *KRAS G12C* не представляет сложности и может проводиться с использованием стандартных молекулярно-генетических подходов (ПЦР, секвенирование по Сэнгеру), а также NGS. Другие мутации в генах *KRAS* и *BRAF* часто обнаруживаются в опухолях билиарного тракта, но не имеют очевидного клинического значения в настоящее время.

Новые мишени для таргетной терапии, характерные для внутрипеченочных холангиокарцином: транслокации с участием гена *FGFR2* и мутации в гене *IDH1*

В период с 2019 по 2022 г. для клинического применения одобрены 4 препарата из нового класса селективных ингибиторов рецепторов фактора

роста фибробластов (англ. – fibroblast growth factor receptor, FGFR). Первый из них – эрдафитиниб, получивший ускоренное одобрение FDA в 2019 г., предназначен для лечения уротелиальной карциномы с определенными нарушениями в генах *FGFR2* и *FGFR3* [23], хотя в рамках клинических испытаний он также демонстрировал эффективность и при опухолях билиарного тракта [24]. Другие три препарата – пемигатиниб, инфигратиниб и футибатиниб – зарегистрированы для лечения местнораспространенной или метастатической ХК с перестройками (транслокациями) гена *FGFR2* [24]. При этом все перечисленные препараты обладают выраженной активностью в отношении рецепторов FGFR1-3, а эрдафитиниб и футибатиниб – также и FGFR4. В клинических испытаниях II фазы частота объективных ответов при применении пемигатиниба и инфигратиниба у пациентов с перестройками *FGFR2* составила 35,5 и 23,1 %, а медиана времени до прогрессирования – 6,9 и 7,3 мес соответственно [25, 26]. Объективные ответы при использовании футибатиниба в рамках клинического испытания были зарегистрированы у 42 % пациентов, а медиана времени до прогрессирования оказалась равной 9 мес [27]. Футибатиниб, в отличие от других препаратов из этой группы, является необратимым ингибитором киназы FGFR. В некоторых случаях он демонстрирует активность у пациентов с вторичной резистентностью, развившейся на фоне лечения другими FGFR-ингибиторами [24, 27]. Следует отметить, что назначение всех FGFR-ингибиторов до сих пор проводилось только в качестве второй и последующих линий терапии. В настоящее время ведутся испытания, имеющие целью оценить эффективность применения FGFR-ингибиторов в качестве терапии первой линии [24].

Транслокации/перестройки с участием гена *FGFR2* характерны для ХК внутрипеченочной локализации, где их частота составляет 10–15 %, и практически не встречаются в других опухолях билиарной системы [19, 24]. Кроме транслокаций, чувствительность к терапии FGFR-ингибиторами демонстрируют опухоли с определенными миссенс-мутациями (F276C, C382R) и делециями во внеклеточном домене гена *FGFR2*, не приводящими к сдвигу рамки считывания [28–30]. Футибатиниб, кроме того, эффективен и в отношении некоторых мутаций, расположенных в киназном домене рецептора, – именно такие мутации часто бывают связаны с вторичной резистентностью к FGFR-ингибиторам [24, 27]. Миссенс-мутации и делеции в гене *FGFR2* также выявляются преимущественно во внутрипеченочных ХК, но их частота существенно ниже по сравнению с *FGFR2*-транслокациями [19]. Ввиду большого разнообразия генов-партнеров транслокации с участием гена *FGFR2*, как правило, выявляют с использованием методов на основе NGS. Более подробно вопрос тестирования различных на-

рушений в генах семейства *FGFR* рассмотрен в отдельном обзоре [31].

Мутации в гене *IDH1* также выявляются почти исключительно во внутрипеченочных ХК, где их частота, по данным разных исследований, может составлять от 5 до 30 % (редко – до 50 %) [32]. Наблюдаемая вариабельность частоты *IDH1*-мутаций может объясняться различиями в этиологии опухолей билиарного тракта между регионами, где проводились исследования. Так, в опухолях, развившихся на фоне инфицирования печеночным сосальщиком, мутации в гене *IDH1* выявляются относительно редко [32].

В 2021 г. в США и в 2023 г. в Европе зарегистрирован препарат ивосидениб – первый ингибитор мутантного белка IDH1 для применения в качестве второй или последующей линии терапии при местнораспространенной или метастатической ХК с мутацией в гене *IDH1*. В исследовании III фазы ClarIDHu данный препарат позволил увеличить медиану безрецидивной выживаемости с 1,4 до 2,7 мес по сравнению с плацебо, что также сопровождалось увеличением медианы общей продолжительности жизни до 10,8 мес (медиана общей продолжительности жизни в группе пациентов, получавших плацебо, после учета перехода пациентов из одной группы в другую, оказалась равной 6 мес) [33]. При этом частота объективных ответов составляла лишь 2 %, что объясняется механизмом действия препарата: ивосидениб способствует дифференцировке опухолевых клеток, но не обладает прямым цитотоксическим действием. В исследовании ClarIDHu стабилизация наблюдалась у 51 % пациентов, получавших ивосидениб, против 28 % пациентов, получавших плацебо.

Почти все мутации, обнаруживаемые в гене IDH1, затрагивают единственный кодон – 132 [32]. Благодаря этому тестирование мутаций *IDH1* не представляет трудности и может проводиться при помощи стандартных лабораторных методик, основанных на ПЦР и/или секвенировании по Сэнгеру. Спектр *IDH1*-мутаций в ХК отличается от такового в глиомах, для которых также характерны мутации в генах *IDH1* и *IDH2*. Наиболее частой заменой, выявляемой в ХК, является R132C (64 % от всех *IDH1*-мутаций), реже обнаруживаются варианты R132L (14 %), R132G (12 %), R132S (4 %), R132H (3 %) и R132V (<1 %) [32]. Данные о спектре *IDH1*-мутаций необходимо учитывать при выборе и/или разработке методов молекулярно-генетического анализа ХК. Так, антитела к IDH1 с мутацией R132H, часто использующиеся при анализе глиом, где эта мутация является доминирующей, будут практически бесполезны при анализе ХК, где та же аминокислотная замена является минорной. Мутации за пределами кодона 132 выявляются менее чем в 1 % *IDH1*-позитивных ХК и, с большой вероятностью, не имеют функционального или клинического значения.

Редкие генетические изменения в рецепторных тирозинкиназах: транслокации с участием генов *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* и *ROS1*, аберрации гена *MET*

В 2018–19 гг. для клинического применения одобрены 2 препарата, предназначенные для лечения любых типов опухолей с активирующими транслокациями генов рецепторных тирозинкиназ *NTRK1*, *NTRK2* или *NTRK3* – ларотректиниб и энтректиниб. Оба препарата, относящиеся к низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ, продемонстрировали в клинических испытаниях высокую частоту объективных ответов – 57 и 75 % соответственно [34, 35]. Ответы на лечение данными препаратами, как правило, были длительными (более полугодя), и, кроме того, лечение сопровождалось относительно низкой частотой нежелательных побочных явлений. Как и в большинстве типов опухолей, транслокации с участием генов *NTRK1-3* в ХК встречаются очень редко, менее чем в 0,5 % случаев [36]. Тем не менее единичные случаи *NTRK*-позитивных ХК были включены в клинические испытания ларотректиниба и энтректиниба и продемонстрировали ответы на лечение, сопоставимые с другими типами новообразований [34, 35].

Ввиду редкости перестроек с участием генов семейства *NTRK* для скрининга на их наличие часто используют ИГХ, чувствительность и специфичность которой зависят от того, какой именно ген участвует в перестройке, и от типа опухоли [36]. Из-за большого количества генов-партнеров ПЦР редко применяется для тестирования *NTRK*-транслокаций. При этом метод, основанный на сравнении экспрессии 3'/5'-концевых фрагментов мРНК генов *NTRK1-3* при помощи ПЦР в реальном времени, также может быть использован как метод скрининга для отбора опухолей на исследование с использованием NGS [37]. Наиболее информативными являются методы выявления *NTRK*-транслокаций, основанные на высокопроизводительном секвенировании РНК, в том числе подходы с использованием таргетного обогащения [36, 37].

Данные о частоте перестроек с участием гена *RET* в опухолях билиарного тракта в литературе отсутствуют: по-видимому, такие события крайне редки. В то же время четыре случая ХК с *RET*-транслокациями оказались включены в клинические испытания двух препаратов из нового класса селективных *RET*-ингибиторов – пралсетиниба и селперкатиниба, и в 3/4 (75 %) случаев зарегистрированы частичные ответы на лечение [38, 39]. Опубликованы единичные отчеты о клинических случаях опухолей билиарного тракта с *ALK*- и *ROS1*-транслокациями: применение таргетных ингибиторов киназ *ALK* и *ROS1* в этих случаях сопровождалось выраженными клиническими ответами [40–42].

С учетом потенциальной пользы, которую могут получить некоторые пациенты при назна-

чении высокоэффективных препаратов из группы низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ, целесообразным представляется включение последовательностей генов *RET*, *ALK* и *ROS1* в таргетные NGS-панели, предназначенные для анализа опухолей билиарного тракта. Возможен также отбор пациентов на тестирование сложными и дорогостоящими методами (FISH, NGS) при помощи скрининговых методик, таких как ИГХ и анализ несбалансированной экспрессии 3'/5'-концевых фрагментов мРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Следует отметить, что спектр выявляемых перестроек в билиарных опухолях может значительно отличаться от такового при раке легкого. Поэтому тестирование только известных вариантов *RET*-, *ALK*- и *ROS1*-транслокаций с использованием ПЦР или ампликонных NGS-панелей, предназначенных для исследования опухолей легкого, может приводить к получению ложно-отрицательных результатов.

Из нарушений, затрагивающих ген *MET*, в опухолях билиарного тракта описаны амплификации и перестройки. Частота обоих видов нарушений невелика: для амплификаций она составляет 1–2 %, для перестроек – около 0,5 % [19, 43, 44]. На примере единичных клинических наблюдений была показана возможность успешного применения таргетных ингибиторов киназы *MET* при лечении опухолей билиарного тракта с геном *MET*, активированным посредством амплификации или транслокации [45, 46]. Анализ амплификаций и транслокаций гена *MET* может производиться с использованием методов NGS или FISH. В качестве метода скрининга *MET*-амплификаций может использоваться ИГХ, однако этот подход, по-видимому, отличается достаточно низкой специфичностью [43].

Маркеры чувствительности к иммунотерапии

Опухоли билиарного тракта в целом плохо отвечают на монотерапию PD-1/PD-L1-ингибиторами [47]. Тем не менее могут существовать определенные группы пациентов, для которых данный вид терапии эффективен. В качестве маркеров чувствительности к иммунотерапии обычно рассматривают экспрессию PD-L1, высокую опухолевую мутационную нагрузку (англ. – tumor mutational burden, TMB) и микросателлитную нестабильность (англ. – microsatellite instability, MSI).

Экспрессию маркера PD-L1, как правило, оценивают при помощи ИГХ. Для этой цели могут быть использованы различные антитела, кроме того, различаются и критерии, используемые при оценке результатов. Это приводит к широкой вариабельности результатов, получаемых в разных исследованиях. В среднем, по данным метаанализа, положительными в отношении экспрессии PD-L1 являются около четверти всех опухолей билиар-

ного тракта [48]. Однако иммуногистохимический статус PD-L1 при этом типе новообразований, по-видимому, не связан с ответом на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа как при назначении их в качестве монотерапии, так и в комбинации с гемцитабином и цисплатином [8, 11, 47].

Одним из показаний к назначению пембролизумаба является высокий уровень мутационной нагрузки в опухоли: 10 и более мутаций на 1 млн оснований (Мб) ДНК [49]. Определение мутационной нагрузки возможно только при помощи NGS. Показатель ТМВ может быть рассчитан на основании данных экзомного или таргетного секвенирования, однако используемая для этой цели таргетная панель должна покрывать не менее 1 Мб геномных последовательностей. Критерии и методы расчета ТМВ между исследованиями часто различаются.

Следует обратить внимание на то, что клиническое испытание KEYNOTE-158, по результатам которого высокий показатель ТМВ при любом типе опухоли был принят в качестве показания к назначению препарата, не включало ни одного случая билиарного рака с ТМВ ≥ 10 [49]. Это объясняется относительной редкостью таких случаев: по данным метаанализа, менее 5 % опухолей билиарного тракта имеют высокий уровень ТМВ [48]. В то же время исследование, проведенное D.J. McGrail et al. [50], показало, что значение ТМВ положительно коррелирует с ответом на иммунотерапию не во всех типах опухолей. В частности, те опухоли, при которых повышение мутационной нагрузки не сопровождалось увеличением инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами, не демонстрировали повышенной чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек даже при высоких значениях ТМВ. ХК, по результатам данного исследования, были отнесены именно к такому типу новообразований. Можно заключить, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек опухолей билиарного тракта с высоким уровнем ТМВ.

Микросателлитная нестабильность в опухолях билиарного тракта также обнаруживается достаточно редко, всего в 1–2 % случаев [19, 48]. Феномен MSI, проявляющийся в изменении длин микросателлитных повторов, является отражением дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК (англ. – deficient mismatch repair, dMMR) в опухолевых клетках. Распространенным методом тестирования MSI служит анализ длин нескольких выбранных микросателлитных повторов при помощи ПЦР и последующего капиллярного электрофореза. Иммуногистохимическое окрашивание основных белков, участвующих в репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2), является методом анализа dMMR и часто используется в клинических лабораториях

для опосредованного выявления MSI-положительных опухолей. На практике по ряду причин результаты, получаемые при помощи этих двух методов, могут различаться. В качестве референтной методики теоретически может служить NGS, т. к. этот подход позволяет исследовать множество микросателлитных маркеров одновременно. Однако пока NGS редко используется для этой цели за рамками научных исследований, что связано отчасти с отсутствием стандартных подходов к анализу и интерпретации получаемых данных. Обнаружение MSI в опухоли имеет большое значение ввиду высокой чувствительности этой категории новообразований к иммунотерапии с использованием ингибитора PD-1 пембролизумаба. Так, по результатам клинического испытания второй фазы KEYNOTE-158 объективные ответы наблюдались у 40,9 % предлеченных пациентов с MSI/dMMR-положительным билиарным раком, а медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 4,2 и 19,4 мес соответственно [51]. Кроме того, опухоли билиарного тракта входят в спектр новообразований, ассоциированных с синдромом Линча [52]. Выявление MSI/dMMR в опухоли, в особенности у молодых пациентов и у людей с отягощенным семейным анамнезом, требует проведения генетического консультирования и поиска возможных наследственных мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Интригующие результаты были получены в недавно опубликованной работе W.Z. He et al. [53]. У 39/341 (11 %) пациентов с ХК внутривенной локализации в этом исследовании было обнаружено присутствие РНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в опухоли. Авторы провели также ретроспективный анализ, по результатам которого оказалось, что применение PD-1/PD-L1-ингибиторов у ВЭБ-положительных (ВЭБ+) пациентов сопровождалось очень значительным увеличением медианы общей выживаемости – с 12,5 до 24,9 мес по сравнению с ВЭБ+ пациентами, в терапии которых не использовались PD-1/PD-L1-ингибиторы. В этом исследовании ВЭБ не был обнаружен ни в одной из 149 внепеченочных ХК, а также ни в одной из 208 опухолей желчного пузыря. Если результаты, полученные в работе W.Z. He et al. [53], будут подтверждены в независимых исследованиях, присутствие ВЭБ в ткани опухоли может быть признано еще одним маркером чувствительности к иммунотерапии при раке билиарного тракта наряду с MSI.

Нарушения в генах системы репарации дуплетных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации

Дефицит гомологичной рекомбинации (англ. – homologous recombination deficiency, HRD) – вид геномной нестабильности, при котором клетка те-

ряет способность аккуратно восстанавливать ДНК при возникновении в ней двунитевых разрывов, используя в качестве матрицы сестринскую хроматиду [54]. Альтернативный механизм репарации таких повреждений – негомологичное воссоединение концов (англ. non-homologous end joining, NHEJ) – часто приводит к появлению делеций, транслокаций и других мутаций в месте разрыва ДНК. Герминальные мутации в генах – участниках процесса гомологичной рекомбинации, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C*, являются причиной наследственных опухолевых синдромов. В опухолях у носителей таких мутаций часто обнаруживается инактивация или утрата второй копии поврежденного гена (т.н. потеря гетерозиготности) – именно это событие, как предполагают, приводит к дефициту гомологичной рекомбинации, накоплению соматических мутаций и развитию рака. В спорадических опухолях разных локализаций также часто обнаруживаются мутации в генах системы гомологичной рекомбинации. При этом следует учитывать, что для развития дефицита гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках необходима инактивация обеих копий одного из генов, участвующих в репарации ДНК. Считается, что опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-положительные опухоли) отличаются высокой чувствительностью к терапевтическим агентам, вызывающим повреждения ДНК, таким как производные платины, ингибиторы топоизомераз, алкилирующие агенты и PARP-ингибиторы.

Для выявления HRD-положительных новообразований обычно применяется один из следующих подходов. Мутации в генах репарации ДНК, как наследственные, так и соматические, могут быть выявлены при помощи таргетного или экзомного секвенирования ДНК. Для подтверждения наличия HRD в опухоли при этом рекомендуется проводить тест на потерю гетерозиготности, которая может выражаться как в утрате второй копии гена за счет ее делеции в ДНК, так и в значительном снижении (или полном отсутствии) ее экспрессии на уровне РНК. Фенотипическим проявлением HRD служит характерный профиль геномных нарушений, который может быть определен по данным полногеномного секвенирования опухолевой ДНК или же при помощи таргетного секвенирования с использованием специальных NGS-панелей и инструментов биоинформатической обработки данных. Однако нужно учитывать, что подобные тесты разрабатываются и используются преимущественно для анализа опухолей молочной железы и яичников, и их способность выявлять HRD-положительные опухоли других локализаций в настоящее время плохо изучена.

В опухолях билиарного тракта часто (почти в 30 % случаев) обнаруживаются мутации в различных генах, принимающих участие в процессе репарации ДНК посредством гомологичной реком-

бинации, в том числе в генах *ARID1A*, *BAP1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *BRCA1/2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *WRN*, *BARD1*, *BLM*, *CHEK1/2*, *FANCA*, *PALB2*, *NBN* и *RAD50* [54]. При этом важно понимать, что не все подобные мутации приводят к развитию HRD. Наиболее последовательно связь между наличием инактивирующих мутаций, фенотипом HRD и ответом на специфическую терапию прослежена для генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C* [54]. Большая часть мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, обнаруживаемых в опухолях билиарного тракта, являются соматическими. Однако, по данным двух исследований, проведенных в США и Японии, 5–7 % всех случаев билиарного рака могут быть связаны с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51D* и *BAP1* [55, 56]. Наиболее часто у пациентов с билиарным раком выявляют наследственные мутации в гене *BRCA2*. В настоящее время отсутствуют данные проспективных клинических исследований эффективности PARP-ингибиторов и других видов терапии у пациентов с HRD-положительными билиарными опухолями. В то же время опубликован ряд наблюдений, демонстрирующий успехи применения PARP-ингибитора олапариба, отдельно или в сочетании с пембролизумабом, в единичных клинических случаях. Продолжительные по времени клинические ответы были зарегистрированы у пациентов с наследственными и биаллельными соматическими патогенными мутациями в генах *BRCA2* и *RAD51C* [54, 57–59].

Спектр молекулярно-генетических нарушений, выявленных в опухолях билиарного тракта у российских пациентов

Представляют интерес данные, полученные в ходе NGS-исследования российских пациентов с карциномами билиарного происхождения [60]. Авторами разработана NGS-панель для таргетного секвенирования РНК, позволяющая выявлять различные нарушения в генах семейства *FGFR*, *IDH1/2*, *ERBB2*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*. С помощью этой панели были изучены 165 образцов различных опухолей билиарного тракта. Генетические изменения, затрагивающие ген *FGFR2*, были обнаружены у 17/82 (20,7 %) пациентов с ХК внутривнутрипеченочной локализации, у 1/43 (2,3 %) пациентов с внепеченочной ХК, но ни у одного из 40 пациентов с РЖП. В 14 позитивных случаях выявлены транслокации с участием гена *FGFR2*, еще в 4 наблюдениях – точечные нуклеотидные замены в этом же гене. Мутации в кодоне 132 гена *IDH1* обнаруживались исключительно во внутривнутрипеченочных ХК, где их частота составила 20/82 (24,4 %). Мутации *BRAF* V600E и *KRAS* G12C были выявлены у 3/165 (1,8 %) и 4/165 (2,4 %) пациентов с опухолями билиарного тракта соответственно. Амплификация гена *HER2*, сопровождаемая его гиперэкспрессией, наблюдалась в 5/165 (3 %)

случаев – у трех пациентов с опухолями желчного пузыря и у двух пациентов с ХК внутрипеченочной локализации. Еще у двух пациентов обнаружены точечные мутации в гене *HER2*. Статус MSI в данном исследовании оценивался при помощи ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом. MSI-позитивными оказались 3/159 (1,9 %) успешно проанализированных образцов опухолей билиарного тракта.

Помимо собственной NGS-панели, сформированной авторами исследования, 47 внутрипеченочных ХК были подвергнуты таргетному секвенированию ДНК и РНК с использованием набора TruSight Tumor 170 (Illumina, США). Проведенный анализ позволил выявить в 4 случаях мутации в гене *BRCA2*, две из которых (R2336H и H2623R), согласно информации из базы данных ClinVar [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>], являются патогенными. К сожалению, в рамках данного исследования не проводился параллельный анализ образцов нормальной ткани и, соответственно, отсутствовала возможность определить, являются обнаруженные мутации наследственными или соматическими. Еще в 3 случаях были найдены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания в генах *ABRAXASI*, *MRE11* и *PALB2*, функции которых также связаны с репарацией двуцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Наиболее часто в исследованных при помощи набора TruSight образцах опухолей выявлялись мутации в генах *BAP1* (10 случаев), *TP53* (9 случаев) и *ARID1A* (7 случаев). Высокая частота мутаций этих генов в ХК внутрипеченочной локализации соответствует ранее опубликованным литературным данным [19]. Хотя гены *BAP1* и *ARID1A* важны для осуществления репарации двуцепочечных разрывов ДНК [54], связь мутаций в этих генах с фенотипом HRD на данный момент не установлена.

Заключение

Билиарный рак отличается агрессивным течением и резистентностью к большинству видов системной терапии. Тем не менее в последние годы появились новые, более эффективные подходы к лечению этого заболевания. За счет добавления ингибиторов PD-1/PD-L1 к комбинации гемцитабина и цисплатина удалось достигнуть улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, получающих первую линию системной терапии при местнораспространенном и метастатическом билиарном раке [8, 11]. Применение таргетных препаратов при лечении опухолей билиарного тракта во второй линии терапии позволяет добиться, по меньшей мере, двукратного увеличения медианы общей продолжительности жизни: с 5–6 мес (только симптоматическое лечение или использование химиотерапии по схеме FOLFOX) до 10–13 мес (при использовании

HER2-ингибиторов, ингибиторов мутированных белков BRAF и KRAS, FGFR-ингибиторов либо IDH1-ингибитора ивосидениба) [14, 20, 22, 25–27, 33]. Еще большую эффективность демонстрируют новые препараты из группы NTRK- и RET-ингибиторов в редкой категории пациентов, опухоли которых содержат перестройки с участием этих генов [34, 35, 38, 39]. Обнаружение мутаций в генах, связанных с HRD, в опухолях билиарного тракта может означать, что эти опухоли чувствительны к ДНК-повреждающим агентам и PARP-ингибиторам [54]. Выявление микросателлитной нестабильности имело до последнего времени большое значение, т.к. назначение пембролизумаба во второй линии терапии при MSI-позитивных опухолях позволяло рассчитывать на существенное увеличение продолжительности жизни пациентов [51]. Однако после того как схемы лечения, включающие комбинации PD-1/PD-L1-ингибиторов с химиопрепаратами гемцитабином и цисплатином, стали входить в новые рекомендации по лечению опухолей билиарного тракта в качестве нового стандарта [9, 10], под вопросом оказалась возможность применения иммунопрепаратов во второй линии терапии в будущем, даже при выявлении в опухоли маркеров чувствительности к ним. Новые направления исследований, целью которых является оптимизация системной терапии билиарного рака, рассматривают возможности применения таргетной терапии в качестве первой линии, а также комбинирование таргетных препаратов с иммунотерапией [24, 47].

Использование таргетной терапии, подобранной с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, способствует увеличению продолжительности и повышению качества жизни онкологических пациентов. При этом для обоснованного назначения таргетных препаратов при опухолях билиарного тракта требуется проведение комплексной лабораторной диагностики, как правило, с использованием нескольких различных методов. Это связано с высокой гетерогенностью билиарных опухолей и с расширением спектра таргетных препаратов, используемых для их лечения. Таргетируемые молекулярные нарушения наиболее характерны для ХК внутрипеченочной локализации [19, 60]. Чаще всего в этих новообразованиях встречаются перестройки и другие мутации, затрагивающие ген *FGFR2*, и точечные мутации в гене *IDH1*. Для анализа транслокаций в настоящее время наиболее часто используется NGS-секвенирование, при этом большей чувствительностью обладают подходы, основанные на секвенировании РНК. При помощи РНК-секвенирования возможно также производить генотипирование и других типов мутаций в экспрессирующихся генах – в первую очередь различных активирующих мутаций в онкогенах. Так, точечные мутации в генах *IDH1*, *KRAS*, *BRAF*,

а также *FGFR2* и *ERBB2* могут быть выявлены при помощи таргетного секвенирования РНК [60]. Однако для анализа инактивирующих мутаций в генах, связанных с HRD, требуется проводить секвенирование ДНК, т. к. экспрессия РНК этих генов в опухоли может отсутствовать. Дополнительные молекулярно-генетические тесты, как правило, используются для анализа *ERBB2*-амплификации/ гиперэкспрессии и определения статуса MSI, хотя предпринимаются попытки исследовать и эти маркеры при помощи NGS [19, 60]. Поскольку опухоли билиарного тракта часто диагностируются на поздних стадиях, когда новообразование является неоперабельным, для лабораторного анализа может быть доступен только биопсийный материал. При ограниченном количестве материала для исследования наиболее эффективной стратегией является одновременное тестирование как можно большего числа маркеров, возможное лишь с помо-

щью технологии NGS. Кроме того, при использовании соответствующих NGS-панелей могут быть выявлены даже очень редкие нарушения, такие как транслокации с участием генов *ALK*, *ROS1*, *NTRK1-3* и *RET*, обнаружение которых может существенно повлиять на курс лечения и значительно улучшить прогноз пациента с билиарным раком. В то же время существенная часть клинически значимых молекулярных нарушений в опухолях билиарного тракта может быть изучена и при помощи традиционных молекулярно-биологических методов, таких как ПЦР, ИГХ, FISH и секвенирование по Сэнгеру. При решении вопроса о направлении на анализ опухолевого материала следует учитывать также и то, что не все упомянутые в данном обзоре новые таргетные препараты или их аналоги по состоянию на 2023 г. зарегистрированы и доступны в России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marzioni M., Andersen J.B., Invernizzi P., Lind G.E., Folseraas T., Forbes S.J., Fouassier L., Geier A., Calvisi D.F., Mertens J.C., Trauner M., Benedetti A., Maroni L., Vaquero J., Macias R.I., Raggi C., Perugorria M.J., Gaudio E., Boberg K.M., Marin J.J., Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(5): 261–80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51.
2. Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Kabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Adv.* 2022; 1(4): 618–26. doi: 10.1016/j.gastha.2022.04.007.
3. Valle J.W., Kelley R.K., Nervi B., Oh D.Y., Zhu A.X. Biliary tract cancer. *Lancet.* 2021; 397(10272): 428–44. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
4. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Семенова Е.В. Рак желчного пузыря: эпидемиология, факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (9): 153–60. [Druk I.V., Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Semenova E.V. Gallbladder cancer: epidemiology, risk factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; (9): 153–60. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-153-160.
5. Lepage C., Capocaccia R., Hackl M., Lemmens V., Molina E., Pierannunzio D., Sant M., Trama A., Faivre J.; EURO-CARE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EURO-CARE-5. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2169–78. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
6. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(14): 1273–81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
7. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., Mizuno N., Ohkawa S., Funakoshi A., Nagino M., Kondo S., Nagaoka S., Funai J., Koshiji M., Nambu Y., Furuse J., Miyazaki M., Nimura Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010; 103(4): 469–74. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779.
8. Oh D.-Y., He A.R., Qin S., Chen L.-T., Okusaka T., Vogel A., Kim J.W., Thatthan S., Lee M.A., Kitano M., Burris H., Bouattour M., Tanasavorn S., McNamara M.G., Zaucha R., Avallone A., Tan B., Cundom J., Lee C.-K., Takahashi H., Ikeda M., Chen J.-S., Wang J., Makowsky M., Rokutanda N., He P., Kurland J.F., Cohen G., and Valle J.W., for the TOPAZ-1 Investigators. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
9. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 127–40. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
10. Ramjeesingh R., Chaudhury P., Tam V.C., Roberge D., Lim H.J., Knox J.J., Asselah J., Doucette S., Chhiber N., Goodwin R. A Practical

Guide for the Systemic Treatment of Biliary Tract Cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2023; 30(8): 7132–50. doi: 10.3390/currenco30080517.

11. Kelley R.K., Ueno M., Yoo C., Finn R.S., Furuse J., Ren Z., Yau T., Klumpen H.J., Chan S.L., Ozaka M., Verslype C., Bouattour M., Park J.O., Barajas O., Pelzer U., Valle J.W., Yu L., Malhotra U., Siegel A.B., Edeline J., Vogel A.; KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10391): 1853–65. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Erratum in: *Lancet.* 2023; 402(10406): 964.

12. Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., Ross P.J., Ma Y.T., Arora A., Falk S., Gillmore R., Wadsley J., Patel K., Anthoney A., Maraveyas A., Iveson T., Waters J.S., Hobbs C., Barber S., Ryder W.D., Ramage J., Davies L.M., Bridgewater J.A., Valle J.W.; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

13. Galdy S., Lamarca A., McNamara M.G., Hubner R.A., Cella C.A., Fazio N., Valle J.W. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(1): 141–57. doi: 10.1007/s10555-016-9645-x.

14. Jayle M., Borad M.J., Azad N.S., Kurzrock R., Abou-Alfa G.K., George B., Hainsworth J., Meric-Bernstam F., Swanton C., Sweeney C.J., Friedman C.F., Bose R., Spigel D.R., Wang Y., Levy J., Schulze K., Cuchelkar V., Patel A., Burris H. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1290–300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3.

15. Ohba A., Morizane C., Kawamoto Y., Komatsu Y., Ueno M., Kobayashi S., Ikeda M., Sasaki M., Furuse J., Okano N., Hiraoka N., Yoshida H., Kuchiba A., Sadachi R., Nakamura K., Matsui N., Nakamura Y., Okamoto W., Yoshino T., Okusaka T. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl). doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4006.

16. Harding J.J., Fan J., Oh D.Y., Choi H.J., Kim J.W., Chang H.M., Bao L., Sun H.C., Macarulla T., Xie F., Metges J.P., Ying J., Bridgewater J., Lee M.A., Tejani M.A., Chen E.Y., Kim D.U., Wasan H., Ducreux M., Bao Y., Boyken L., Ma J., Garfin P., Pant S.; HERIZON-BTC-01 study group. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(7): 772–82. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00242-5.

17. Zheng Y., Shen G., Zhang C., Huo X., Xin Y., Fang Q., Guan Y., Zhao F., Ren D., Liu Z., Wang M., Zhao J. Efficacy of anti-HER2 drugs in the treatment of patients with HER2-mutated cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2023; 23(7): 3205–16. doi: 10.1007/s10238-023-01072-7.

18. Hoepfert B., Frauenschuh L., Renner M., Roessler S., Stenzinger A., Klauschen F., Warth A., Vogel M.N., Mehrabi A., Hafezi M., Boehmer K.,

- von Deimling A., Schirmacher P., Weichert W., Capper D. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014; 27(7): 1028–1034. doi: 10.1038/modpathol.2013.206.
19. Kendre G., Murugesan K., Brummer T., Segatto O., Saborowski A., Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023; 78(3): 614–26. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030.
20. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Gazzah A., Lassen U., Stein A., Wen P.Y., Dietrich S., de Jonge M.J.A., Blay J.Y., Italiano A., Yonemori K., Cho D.C., de Vos F.Y.F.L., Moreau P., Fernandez E.E., Schellens J.H.M., Zielinski C.C., Redhu S., Boran A., Passos V.Q., Ilankumaran P., Bang Y.J. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023; 29(5): 1103–12. doi: 10.1038/s41591-023-02321-8.
21. Subbiah V., Puzanov I., Blay J.Y., Chau I., Lockhart A.C., Raje N.S., Wolf J., Baselga J., Meric-Bernstam F., Roszik J., Diamond E.L., Riely G.J., Sherman E.J., Riehl T., Pitcher B., Hyman D.M. Pan-Cancer Efficacy of Vemurafenib in BRAF^{V600E} Mutant Non-Melanoma Cancers. *Cancer Discov.* 2020; 10(5): 657–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1265.
22. Bekaii-Saab T.S., Yaeger R., Spira A.I., Pelster M.S., Sabari J.K., Hafez N., Barve M., Velastegui K., Yan X., Shetty A., Der-Torossian H., Pant S. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation. *J Clin Oncol.* 2023; 41(25): 4097–4106. doi: 10.1200/JCO.23.00434.
23. Roubak K., Myint Z.W., Kolesar J.M. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77(5): 346–51. doi: 10.1093/ajhp/zxz329.
24. Uson Junior P.L.S., Borad M.J. Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor Pathway: Precision Medicine for Biliary Cancer and Beyond. *Semin Liver Dis.* 2023; 43(2): 218–25. doi: 10.1055/a-2049-3149.
25. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R., Paulson A.S., Borad M.J., Gallinson D., Murphy A.G., Oh D.Y., Dotan E., Catenacci D.V., Van Cutsem E., Ji T., Lihou C.F., Zhen H., Féliz L., Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024; 25(1).
26. Javle M., Roychowdhury S., Kelley R.K., Sadeghi S., Macarulla T., Weiss K.H., Waldschmidt D.T., Goyal L., Borbath I., El-Khoueiry A., Borad M.J., Yong W.P., Philip P.A., Bitzer M., Tanasanvimon S., Li A., Pande A., Soifer H.S., Shepherd S.P., Moran S., Zhu A.X., Bekaii-Saab T.S., Abou-Alfa G.K. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(10): 803–15. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
27. Javle M., King G., Spencer K., Borad M.J. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor for the Treatment of FGFR-Abserrant Tumors. *Oncologist.* 2023; 28(11): 928–43. doi: 10.1093/oncolo/oyad149.
28. Bitzer M., Spahn S., Babaei S., Horger M., Singer S., Schulze-Osthoff K., Missios P., Gatidis S., Nann D., Mattern S., Scheble V., Nikolaou K., Armeanu-Ebinger S., Schulze M., Schroeder C., Biskup S., Beha J., Claassen M., Ruhm K., Poso A., Malek N.P. Targeting extracellular and juxtamembrane FGFR2 mutations in chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5(1): 80. doi: 10.1038/s41698-021-00220-0.
29. Hempel L., Lapa C., Dierks A., Gaumann A., Scheiber J., Veloso de Oliveira J., Philipp P., Oyarzun Laura C., Wesarg S., Robert S., Hempel D. A new promising oncogenic target (p.C382R) for treatment with pemigatinib in patients with cholangiocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2022; 14. doi: 10.1177/17588359221125096.
30. Cleary J.M., Raghavan S., Wu Q., Li Y.Y., Spurr L.F., Gupta H.V., Rubinson D.A., Fetter I.J., Hornick J.L., Nowak J.A., Stravecchia G., Goyal L., Shi L., Brails L.K., Loftus M., Shinagare A.B., Abrams T.A., Clancy T.E., Wang J., Patel A.K., Brichory F., Vaslin Chessex A., Sullivan R.J., Keller R.B., Denning S., Hill E.R., Shapiro G.L., Pokorska-Bocci A., Zanna C., Ng K., Schrag D., Jänne P.A., Hahn W.C., Cherniack A.D., Corcoran R.B., Meyerson M., Daina A., Zoete V., Bardeesy N., Wolpin B.M. FGFR2 Extracellular Domain In-Frame Deletions Are Therapeutically Targetable Genomic Alterations That Function as Oncogenic Drivers in Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(10): 2488–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1669.
31. Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства FGFR. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 364–72. [Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics of aberrations in the FGFR family genes. *Problems in Oncology.* 2023; 69(3): 364–72. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372.
32. Boscoe A.N., Rolland C., Kelley R.K. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10(4): 751–65. doi: 10.21037/jgo.2019.03.10.
33. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M., Kelley R.K., Lubner S.J., Adeva J., Cleary J.M., Catenacci D.V., Borad M.J., Bridgewater J., Harris W.P., Murphy A.G., Oh D.Y., Whisenand J., Lowery M.A., Goyal L., Shroff R.T., El-Khoueiry A.B., Fan B., Wu B., Chamberlain C.X., Jiang L., Gliser C., Pandya S.S., Valle J.W., Zhu A.X. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6): 796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(10). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024; 25(2).
34. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathanson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D.P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
35. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchsacher G.L. Jr, Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(2). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(7). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(8). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(10).
36. Solomon J.P., Linkov I., Rosado A., Mullaney K., Rosen E.Y., Frosina D., Jungbluth A.A., Zehir A., Benayed R., Drilon A., Hyman D.M., Ladanyi M., Sireci A.N., Hechtman J.F. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
37. Romanko A.A., Mulkiyjan R.S., Tiurin V.I., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V., Krivosheyeva E.A., Mitiushkina N.V., Shestakova A.D., Belogubova E.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cost-Efficient Detection of NTRK1/2/3 Gene Fusions: Single-Center Analysis of 8075 Tumor Samples. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14203. doi: 10.3390/ijms241814203.
38. Subbiah V., Cassier P.A., Siena S., Garralda E., Paz-Ares L., Garrido P., Nadal E., Vuky J., Lopes G., Kalemkerian G.P., Bowles D.W., Seetharam M., Chang J., Zhang H., Green J., Zalutskaya A., Schuler M., Fan Y., Curigliano G. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med.* 2022; 28(8): 1640–5. doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.
39. Subbiah V., Wolf J., Konda B., Kang H., Spira A., Weiss J., Takeda M., Ohe Y., Khan S., Ohashi K., Soldatenkova V., Szymczak S., Sullivan L., Wright J., Drilon A. Tumour-agnostic efficacy and safety of selipratinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(10): 1261–73. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
40. Zhou Y., Lizaso A., Mao X., Yang N., Zhang Y. Novel AMBRA1-ALK fusion identified by next-generation sequencing in advanced gallbladder cancer responds to crizotinib: a case report. *Ann Transl Med.* 2020; 8(17): 1099. doi: 10.21037/atm-20-1007.
41. Valery M., Facchinetti F., Malka D., Ducreux M., Friboulet L., Hollebecque A. Cholangiocarcinoma with STRN-ALK translocation treated with ALK inhibitors. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(12): 1664–5. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.001.
42. Jakubowski C.D., Mohan A.A., Kamel I.R., Yarchoan M. Response to Crizotinib in ROS1 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 825–8. doi: 10.1200/PO.20.00116.
43. Augustin J., Gabignon C., Scriva A., Menu L., Calmel C., Scatton O., Paye F., Fléjou J.F., Praz F., Cervera P., Wendum D. Testing for ROS1, ALK, MET, and HER2 rearrangements and amplifications in a large series of biliary tract adenocarcinomas. *Virchows Arch.* 2020; 477(1): 33–45. doi: 10.1007/s00428-020-02822-8.
44. Xia H., Zhang J., Chen T., Wang M., Chen D., Si T., Liu Y. Molecular characterization of MET fusions from a large real-world Chinese population: A multicenter study. *Cancer Med.* 2023; 12(13): 14015–24. doi: 10.1002/cam4.6047.
45. Lefler D.S., Tierno M.B., Bashir B. Partial treatment response to capmatinib in MET-amplified metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: case report & review of literature. *Cancer Biol Ther.* 2022; 23(1): 112–6. doi: 10.1080/15384047.2022.2029128.
46. Turpin A., Descarpentries C., Grégoire V., Farchi O., Cortot A.B., Jamme P. Response to Capmatinib in a MET Fusion-positive Cholangiocarcinoma. *Oncologist.* 2023; 28(1): 80–3. doi: 10.1093/oncolo/oyac194.

47. Lo J.H., Agarwal R., Goff L.W., Heumann T.R. Lo J.H., Agarwal R., Goff L.W., Heumann T.R. Immunotherapy in Biliary Tract Cancers: Current Standard-of-Care and Emerging Strategies. *Cancers* (Basel). 2023; 15(13): 3312. doi: 10.3390/cancers15133312.

48. Frega G., Cossio F.P., Banales J.M., Cardinale V., Macias R.I.R., Braconi C., Lamarca A. Lacking Immunotherapy Biomarkers for Biliary Tract Cancer: A Comprehensive Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023; 12(16): 2098. doi: 10.3390/cells12162098.

49. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., Chung H.C., Kindler H.L., Lopez-Martin J.A., Miller W.H. Jr, Italiano A., Kao S., Piha-Paul S.A., Delord J.P., McWilliams R.R., Fabrizio D.A., Aurora-Garg D., Xu L., Jin F., Norwood K., Bang Y.J. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1353–65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

50. McGrail D.J., Pilié P.G., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M., Jonasch E., Khasraw M., Heimberger A.B., Lim B., Ueno N.T., Litton J.K., Ferrarotto R., Chang J.T., Moulder S.L., Lin S.Y. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021; 32(5): 661–72. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.006.

51. Maio M., Ascierto P.A., Manzyuk L., Motola-Kuba D., Penel N., Cassier P.A., Bariani G.M., De Jesus Acosta A., Doi T., Longo F., Miller W.H., Oh D.Y., Gottfried M., Xu L., Jin F., Norwood K., Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022; 33(9): 929–38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.

52. Yurgelun M.B., Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38: 101–9. doi: 10.1200/EDBK_208341.

53. He W.Z., Huang Y.H., Hu W.M., Wang F., Xu Y.X., Yi J.H., Xue J., Yang Y.Z., Chao X.Y., Lin H.B., Guo G.F., Yun J.P., Xia L.P. Response to programmed cell death protein 1 antibody in patients with Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2023; 194. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113337.

54. Yin C., Kulasekaran M., Roy T., Decker B., Alexander S., Margolis M., Jha R.C., Kupfer G.M., He A.R. Homologous Recombination Repair

in Biliary Tract Cancers: A Prime Target for PARP Inhibition? *Cancers* (Basel). 2022; 14(10): 2561. doi: 10.3390/cancers14102561.

55. Maynard H., Stadler Z.K., Berger M.F., Solit D.B., Ly M., Lowery M.A., Mandelker D., Zhang L., Jordan E., El Dika I., Kemel Y., Ladanyi M., Robson M.E., O'Reilly E.M., Abou-Alfa G.K. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. *Cancer*. 2020; 126(9): 1995–2002. doi: 10.1002/ncr.32740.

56. Wardell C.P., Fujita M., Yamada T., Simbolo M., Fassan M., Karlic R., Polak P., Kim J., Hatanaka Y., Maejima K., Lawlor R.T., Nakanishi Y., Mitsuhashi T., Fujimoto A., Furuta M., Ruzzenente A., Conci S., Oosawa A., Sasaki-Oku A., Nakano K., Tanaka H., Yamamoto Y., Michiaki K., Kawakami Y., Aikata H., Ueno M., Hayami S., Gotoh K., Ariizumi S.I., Yamamoto M., Yamaue H., Chayama K., Miyano S., Getz G., Scarpa A., Hirano S., Nakamura T., Nakagawa H. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. *J Hepatol*. 2018; 68(5): 959–69. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.009.

57. Cheng Y., Zhang J., Qin S.K., Hua H.Q. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5957–62. doi: 10.2147/OTT.S176914.

58. Su Y.L., Ng C.T., Jan Y.H., Hsieh Y.L., Wu C.L., Tan K.T. Remarkable Response to Olaparib in a Patient with Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Harboring a Biallelic BRCA2 Mutation. *Onco Targets Ther*. 2021; 14: 3895–901. doi: 10.2147/OTT.S317514.

59. Zhou T., Mahn R., Möhring C., Sadeghfar F., Meyer C., Toma M., Kreppel B., Essler M., Glowka T., Matthaei H., Kalff J.C., Strassburg C.P., Gonzalez-Carmona M.A. Case Report: Sustained complete remission on combination therapy with olaparib and pembrolizumab in BRCA2-mutated and PD-L1-positive metastatic cholangiocarcinoma after platinum derivate. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.933943.

60. Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Anuskina A.A., Bordovskaya N.A., Shestakova A.D., Martianov A.S., Bubnov M.G., Shishkina A.S., Semina M.V., Romanko A.A., Kuligina E.S., Imanyitov E.N. Molecular Analysis of Biliary Tract Cancers with the Custom 3' RACE-Based NGS Panel. *Diagnostics* (Basel). 2023; 13(20): 3168. doi: 10.3390/diagnostics13203168.

Поступила/Received 25.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.02.2024

Принята к публикации/Accepted 12.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Митюшкина Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300. ORCID: 0000-0002-0179-3191.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Митюшкина Наталья Владимировна: поиск и анализ данных литературы, написание статьи.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста 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 Российского научного фонда № 22-15-00487.

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.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Mitiushkina, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300. ORCID: 0000-0002-0179-3191.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia V. Mitiushkina: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Evgeny N. Imyanitov: editing of the manuscript, critical revision 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 work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-00487.

Conflict of interests

Prof. Imyanitov E.I. 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: Белоконов С.В., Гулидов И.А., Гоголин Д.В., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторная лучевая терапия на фоне приема бевацизумаба в лечении рецидивов глиобластомы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 142–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-142-154
For citation: Belokon S.V., Gulidov I.A., Gogolin D.V., Medvedeva K.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Re-irradiation combined with bevacizumab in the treatment of glioblastoma recurrence. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 142–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-142-154

ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА БЕВАЦИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ГЛИОБЛАСТОМЫ

С.В. Белоконов¹, И.А. Гулидов¹, Д.В. Гоголин¹, К.Е. Медведева¹,
С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
2-й Боткинский пр-д, 3, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Введение. Глиобластома остается заболеванием с плохим прогнозом. Ввиду высокой агрессивности опухоли, несмотря на комплексный подход к лечению заболевания, практически неизбежен рецидив. До сих пор не существует единого стандарта лечения рецидивов глиобластомы, многие руководства рекомендуют ведение данных пациентов в рамках клинических исследований. Имеется множество подходов, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, системная или локальная химиотерапия или лечение таргетными препаратами, различные стратегии иммунотерапии, применение низкоинтенсивных среднечастотных электрических полей, а также их комбинации. Сочетание двух неинвазивных методик: повторной лучевой терапии и таргетной терапии бевацизумабом, остается наиболее часто применяемым подходом у данной группы пациентов, потенциал которого до конца не раскрыт. **Цель исследования** – анализ литературных данных по использованию повторной лучевой терапии с бевацизумабом в качестве лечебной опции у пациентов с глиобластомой. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, E-library, Scopus, PubMed и Google Scholar. **Результаты.** Определено текущее состояние проблемы, проанализированы данные по повторной лучевой терапии с конкурентным и/или адъювантным приемом бевацизумаба при лечении рецидивов глиобластомы, сопоставлены различные режимы их применения, описаны перспективы и возможные пути решения проблем данной терапевтической опции. **Заключение.** Повторная лучевая терапия с сопутствующим приемом бевацизумаба может обеспечить более безопасное лечение рецидивов глиобластомы, в том числе большого объема, с приемлемыми показателями токсичности, в частности радиационного некроза, особенно при использовании соответствующего графика фракционирования.

Ключевые слова: глиобластома, повторная лучевая терапия, протонная терапия, таргетная терапия, рецидив высокозлокачественной глиомы.

RE-IRRADIATION COMBINED WITH BEVACIZUMAB IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA RECURRENCE

S.V. Belokon¹, I.A. Gulidov¹, D.V. Gogolin¹, K.E. Medvedeva¹, S.A. Ivanov^{1,2},
A. D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. 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

²RUDN University

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

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁴P.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. Glioblastoma (GB) remains an aggressive disease with a poor prognosis. Despite a comprehensive approach to the treatment of the primary disease, recurrence is almost inevitable. There is still no standard of care for GB recurrence, and many guidelines recommend treating these patients within clinical trials. There are various treatment options available. They include surgery, radiation therapy, systemic or regional chemotherapy or targeted therapy, various immunotherapy strategies, low- and medium-frequency electric fields, and their combinations. The combination of two non-invasive techniques: re-irradiation and systemic targeted therapy remains the most commonly used approach in this group of patients, the potential of which has not been fully realized. **The aim of the study** was to analyze the literature data on the use of the combination of re-irradiation with bevacizumab as a therapeutic option in patients with GB. **Material and Methods.** Literature search was performed using Medline, Cochrane Library, E-library, Scopus, PubMed and Google Scholar databases. **Results.** The current state of the problem was determined, the data available to date on the use of repeated radiotherapy with competitive and/or adjuvant bevacizumab in the treatment of GB recurrence were summarized and analyzed, different regimens of this approach were compared, and the prospects and possible ways of solving the existing problems of this therapeutic option were described. **Conclusion.** Re-irradiation with concomitant administration of bevacizumab may provide safer treatment of GB recurrence, including large-volume glioblastoma, with acceptable toxicity, in particular radiation necrosis, especially when an appropriate fractionation schedule is used.

Key words: glioblastoma recurrence, repeated radiation therapy, proton therapy, targeted therapy, relapse of high-grade glioma.

Введение

Глиобластома является самой распространенной и агрессивной опухолью головного мозга у взрослых [1]. В отношении первичной ГБ, несмотря на мультимодальный подход к лечению (протокол Stupp) [2], включающий максимально полную резекцию, последующую лучевую терапию (ЛТ) на фоне приема темозоломида (TMZ) с адъювантной химиотерапией TMZ до 12 циклов, прогноз заболевания остается неутешительным: медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 14 мес, 2- и 5-летняя выживаемость составляют 27 и 3 % соответственно [2–4].

Ввиду высокой агрессивности опухоли практически неизбежен рецидив ГБ. Несмотря на комбинированное лечение, средняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около 7 мес с момента постановки диагноза [2], так как такое лечение, хотя и эффективно снижает агрессивность опухоли на начальном этапе, не приводит к суще-

ственному изменению течения заболевания [5]. Рецидивы ГБ ассоциируются с плохим прогнозом (медиана выживаемости после прогрессирования составляет менее 1 года). Рецидивы ГБ встречаются практически на любом удалении от первоначальной локализации [6], однако большинство рецидивов возникает в пределах 2 см от первоначального края опухоли [7], а в некоторых случаях ГБ способна рецидивировать в контралатеральном полушарии, другой доле и инфратенториально [8]. Лечение рецидивирующей глиобластомы (рГБ) остается сложной задачей, поскольку до сих пор не утвержден стандарт лечения, а существуют лишь эмпирические подходы. Только 20–30 % пациентов удается выполнить резекцию рГБ [9], но даже для этой когорты нет единого мнения о том, в каком случае повторное вмешательство принесет наибольшую пользу.

В связи с этим последние исследования направлены в большей степени на неинвазивные или

комбинированные подходы к лечению рГБ, такие как повторная лучевая терапия (пЛТ), системное лечение алкилирующими агентами, ингибиторами тирозинкиназы (в частности, бевацизумабом (BEV)), иммунотерпия, использование низкоинтенсивных среднечастотных электрических полей и их сочетание. Одной из наиболее доступных и перспективных нам представляется комбинация ЛТ с BEV.

Повторная лучевая терапия

Роль пЛТ при рГБ остается неопределенной. Применение пЛТ чаще всего ставится под вопрос, поскольку большинство рецидивов ГБ, как уже упоминалось, возникает в поле действия высокой дозы облучения (90–95 %). Соответственно, при пЛТ увеличивается риск возникновения постлучевых осложнений, например радиационного некроза, возникающего при кумулятивной суммарной очаговой дозе стандартного фракционирования (EQD2) >100 Гр, >105 Гр для гиподифракционированного и >135 Гр для стереотаксического режимов ЛТ [10]. Ключевым вопросом является и правильный отбор пациентов для лечения. Факторами, которые чаще всего рассматриваются в качестве показаний к проведению лучевой терапии, являются индекс Карновского, возраст, время до прогрессирования, тип прогрессирования, объем мишени и место рецидива.

Оптимальные дозы и методики пЛТ при рГБ не установлены. В некоторых сообщениях [11, 12] предлагается ориентироваться на облучаемый объем: для радиохирургии он составляет <12,5 см³ с отступом ≤5 мм на планируемый объем мишени (PTV) или 4–10 см³ без дополнительного отступа. S. Scoccianti et al. [12] предлагают следующие ограничения: 12,5–35 см³ – для режима гиподифракционирования суммарная очаговая доза (СОД) 25 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр; при объеме 35–50 см³ – традиционное фракционирование СОД 36 Гр за 20 фракций с отступом ≤5 мм на PTV; при объеме 8,5–12,5 см³ – ультрагиподифракционирование (5–7 Гр × 5 фр., например). Другие авторы [11] изучали переносимость и эффективность пЛТ с такими ограничениями: 33–100 см³ – умеренное гиподифракционирование (например, 2,5–3,5 Гр × 10–15 фр.); при объеме >100 см³ – традиционное фракционирование (2 Гр × 18 фр.).

Учитывая незначительное количество значимых проспективных исследований, на основании опыта применения различных схем пЛТ проведены несколько метаанализов. В метаанализе ретроспективных исследований F. Kazmi et al. [13], включив 50 несравнительных исследований с участием 2095 пациентов, которым проводилась пЛТ при рГБ, получили следующие результаты: ОВ через 6 и 12 мес составила 73 и 36 %, ВБП через 6 и 12 мес – 43 и 17 % соответственно. Примечательно, что более высокие показатели ОВ через 12 мес

(44 %) наблюдались при использовании брахитерапии, а тенденция к улучшению ВБП через 6 мес – при умеренном режиме гиподифракционирования (≤5 фр.). В группе дистанционной лучевой терапии не было различий между эквивалентными дозами по EQD2 между группами с высокой (≥36 Гр) и низкой (<36 Гр) дозами облучения. Токсичность G3≥ наблюдалась у 7 % пациентов.

С учетом завершенных к 2023 г. исследований R. Marwah et al. [14] проведен последний на данный момент систематический обзор и метаанализ выживаемости и токсичности облучения в сравнении с системной терапией и комбинированной терапией при рецидивирующей глиоме высокой степени злокачественности. Анализ включал 31 исследование (3 рандомизированных, 28 нерандомизированных) и 2084 участника. Группа пЛТ сравнивалась с группами системной и комбинированной терапии, в том числе на основе BEV. Группа пЛТ не показала преимуществ по сравнению ни с системной терапией, где различия по ОВ и ВБП не наблюдалось, ни с комбинированной терапией с/без BEV, где показатели ОВ и ВБП были выше, а токсичность G3≥ ниже в группе комбинированной терапии в целом.

Отдельно стоит упомянуть о повторной протонной ЛТ, обладающей, по сравнению с фотонной пЛТ, большей конформностью, относительной биологической эффективностью и высоким градиентом дозы на границе с нормальными тканями [15, 16]. Американскими учеными проведен анализ реестра многоинституциональной протонной совместной группы [17], в которой 45 пациентов с рГБ были повторно облучены протонами. Медианы ОВ и ВБП составили 14,2 и 13,9 мес соответственно, у 1 пациента наблюдалась острая токсичность G3, у 4 – поздняя токсичность G3.

В МРНЦ им. А. Ф. Цыба проведено исследование 44 пациентов, получавших повторное лечение на комплексе протонной терапии «Прометеус» [18]. При этом медиана ОВ составила 12 мес, 1- и 2-летняя ОВ – 49,6 и 35,1 % соответственно. Медиана ВБП составила 9 мес, 1- и 2-летняя ВБП – 30,5 и 10,5 % соответственно. Данному вопросу посвящены и другие публикации, демонстрирующие конкретные клинические примеры эффективности повторной протонной терапии [19, 20].

Опцией ЛТ при рГБ является также интерстициальная брахитерапия. Согласно некоторым данным [21, 22], применение такой методики коррелирует с высокой частотой радиационного некроза. В качестве альтернативной формы брахитерапии используется надувной баллонный катетер с жидким радиоизотопом ¹²⁵I (GliaSite), вводимый во время хирургического вмешательства, что позволяет доставлять в ткани высокую дозу излучения [23]. Однако с повышением конформности дистанционной лучевой терапии со времени проведения данных исследований роль брахитерапии значительно снизилась.

Анти-VEGF терапия: Бевацизумаб

Важность применения анти-VEGF терапии при ГБ связана с тем, что ангиогенез играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ГБ [24]. Процесс образования новых сосудов запускается в основном гипоксией и повышением HIF-1. Гипоксия также вызывает увеличение количества проангиогенных факторов, таких как VEGF, FGFs и ангиопоэтин-1 [25, 26]. Многие из этих проангиогенных факторов повышены при ГБ и связаны с ухудшением прогноза.

VEGF стал отправной точкой в разработке антиангиогенной терапии ГБ. Более высокий уровень мРНК VEGF описан в некротических участках опухолевых образцов ГБ, что способствует образованию новых сосудов и дальнейшей пролиферации клеток [27]. Более того, сверхэкспрессия VEGF-R1 в низкозлокачественных астроцитомах связана с худшим прогнозом, аналогичным тому, который демонстрируют высокозлокачественные глиомы [28]. Показано, что терапия анти-VEGF нормализует сосудистую систему опухоли и снижает давление интерстициальной жидкости [29, 30], а позже выявлена цитотоксичность терапии анти-VEGF для стволовых клеток глиомы, которые, как полагают, более устойчивы к традиционной химиотерапии [31, 32]. На основании этих фактов проведены глубокие исследования антиангиогенных методов лечения. Среди них BEV, представляющий собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела, которые связываются с циркулирующим фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), препятствуя его взаимодействию с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, который остается наиболее изученным антиангиогенным препаратом при ГБ.

За последние два десятилетия проведено множество исследований по применению BEV при ГБ. Одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) BEV для лечения рГБ в 2009 г. основано на результатах исследования BRAIN фазы II, которое включало пациентов, у которых отмечено прогрессирование на фоне терапии темозоломидом [33]. В данном исследовании 167 пациентов рандомизированы для получения BEV 10 мг/кг отдельно или в комбинации с иринотеканом 340 мг/м² (или 125 мг/м² в случае приема фермент-индуцирующих противосудорожных препаратов) каждые 2 нед. Показатели объективного ответа для группы, получавшей BEV отдельно, составили 28,2 %, для группы, получавшей комбинацию, – 37,8 %. При этом 6-месячные показатели ВБП составили 42,6 и 50,3 % соответственно, медиана ОБ при монотерапии – 9,2 мес, при комбинированной терапии – 8,7 мес. Однако препарат не был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для лечения рГБ. Отсутствие одобрения со стороны

EMA было связано, прежде всего, с отсутствием контрольной группы в основном исследовании.

Проведено несколько метаанализов с целью определения эффективности BEV у пациентов с рГБ. G. Lombardi et al. анализировали 14 рандомизированных клинических исследований с участием 4 330 пациентов с целью оценки применения BEV при ГБ и при рГБ. Анализ не показал улучшения ОБ по сравнению с цитотоксической терапией. Более того, при использовании BEV в качестве единственного препарата, по сравнению с химиотерапией, получены менее благоприятные результаты [34]. Метаанализ библиотеки Cochrane вариантов лечения прогрессирования или рГБ от 2021 г. также не выявил преимуществ в ОБ при использовании комбинации с BEV для лечения первого рецидива ГБ, но при этом ВБП улучшена при использовании BEV [35]. T. Zhang et al. в своем метаанализе подтвердили отсутствие выигрыша в ОБ для этой группы пациентов, хотя были отмечены положительный эффект по объективному ответу и возможное преимущество в отношении ВБП [36].

Повторная лучевая терапия на фоне приема бевацизумаба

Комбинация пЛТ с BEV стала перспективным методом лечения рГБ. Отчасти это связано с развитием методик лучевой терапии, позволяющих более щадяще воздействовать на критические структуры и, следовательно, снижать токсичность в отношении центральной нервной системы [37]. Несмотря на то, что повторное облучение может осложняться поздними токсическими эффектами, тщательный отбор пациентов и индивидуализированное планирование ЛТ позволяют минимизировать риски развития радиационного некроза [38, 39].

Лучевая терапия может стимулировать выработку VEGF в опухолях, что парадоксальным образом приводит к усилению ангиогенеза [40, 41]. Но в то же время высказываются предположения о том, что BEV повышает чувствительность эндотелия опухоли к ЛТ и индуцирует апоптоз [42]. Кроме того, установлено, что BEV снижает частоту радиационного некроза у пациентов с рГБ, получавших повторное облучение [43]. Также стоит упомянуть об эффекте стероидных препаратов, свойственных BEV, который, как предполагается, улучшает качество жизни, потому что позволяет отказаться от сопутствующей терапии стероидами [44]. Характеристики исследований, изучавших применение пЛТ на фоне приема BEV, представлены в таблице.

Повторная радиохirurgия + BEV

Высокие дозы радиохирургии обладают существенным эффектом абляции эндотелиальных клеток сосудов, который может быть гораздо более

Таблица/Table

Характеристики исследований
Characteristics of the studies

| Исследование/ Study | Группа/ Group | Размер выборки/ Sample size | Начальное лечение/ Initial treatment | Начальная лТТ/ Initial RT | лПТ/ reRT | PTV (см ³)/ PTV (cm ³) | Медиана ОВ (мес)/ Median OS (mon.) | Медиана ВБП (мес)/ Median PFS (mon.) | Поздняя токсичность/ Late toxicity | Ранняя токсичность G3-4/ Acute toxicity G3-4 |
|------------------------|---|--------------------------------------|---|---|---|---|--|---|---------------------------------------|--|
| Gutin [42] | лПТ + BEV/ reRT + BEV | 20 | лТТ ± TMZ/ RT ± TMZ | Нет данных/ No data | 30 Гр/5 фр./ 30 Gy/5 fx. | 34 (2-62) | 12,5 | 7,3 | Не наблюдалось/ Not observed | Геморрагический инсульт G3=1 (4 %)/ Hemorrhagic stroke. G3=1 (4 %) |
| Fleischmann [43] | лПТ vs лПТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV | 161 (37 vs 124) | Резекция + аЛТ ± комб. и аЛТ с TMZ/ Resection + aRT ± comb. and aRT с TMZ | 60 Гр/30 фр. или 40 Гр/ 15 фр./ 60 Gy/30 fx. от 40 Gy/15 fx. | 30,6-46 Гр по 1,8/2 Гр/фр. или SIB 30,6-46 Гр по 2,2-2,4 Гр/фр./ 30,6-46 Gy × 1,8/2 Gy/fx. or SIB 30,6- 46 Gy × 2,2-2,4 Gy/fx. | 122,4 (43,3- 293,5) vs 117,5 (22,6-385,5) | 9 vs 9 | 5 vs 5 | 5 (13,5 %) vs 6 (4,8 %) | лПТ + BEV = =12 (9,7 %)/ лПТ + BEV = =12 (9,7 %) |
| Cuneo [46] | лПТ vs лПТ + BEV/reRT vs reRT + BEV | 49 (16 vs 33) | Полная или почти полная тотальная резекция с последую- щим аЛТ + TMZ/ Complete or nearly complete total resection followed by aRT + TMZ | 60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx. | 15 Гр (12,5-25)/ 1 фр. (1 или 5)/ 15 Gy (12,5-25)/1 fx. (1 or 5) | 4,8 | 3,9 vs 11,2 | 2,1 vs 5,2 | 4 (19 %) vs 2 (5 %) | G3=3 (14 %), G4=4 (10 %) vs G3=1 (5 %) |
| Park [47] | лПТ vs лПТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV | 55 (44 vs 11) | Максимальная резек- ция + ХЛТ (TMZ) – протокол Stupp/ Maxi- mum resection + CRT (TMZ) – Protocol Stupp | 60 Гр (54- 60)/30 фр./ 60 Gy (54-60)/30 fx. | 16 Гр (13-18)/ 1 фр./ 16 Gy (13-18)/ 1 fx. | 13,6 (1,2-45,1) | 12,2 vs 17,9 | 6,7 vs 14,9 | 0 (0 %) vs 1 (9 %) | лПТ + BEV: G3=1 (9 %)/ reRT + BEV: G3=1 (9 %) |
| Guan [48] | лПТ vs лПТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV | 49 (25 vs 24) | Максимально безопасная резекция и аЛТ + поддерживаю- щая и поддерживаю- щая TMZ/ Maximum safety resec- tion and aRT + conc. and supp. TMZ | 60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx. | 24 Гр (12-30)/4 фр. (2-6)/ 24 Gy (12-30)/4 fx. (2-6) | 16,68 (0,81- 121,96) | 1-летняя ОВ: 56 % vs 77,3 %/ 1-year OS 56 % vs 77,3 % | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | Всего: 0 (0 %)/ Total: 0 (0 %) |

Окончание таблицы/End of Table

| | | | | | | | | | |
|------------------|---|----------------------|---|---|---|--------------------|------------------------|------------------------|---|
| Morris [49] | пЛТ + BEV vs пЛТ + системная терапия/ reRT + BEV vs reRT + system therapy | 45 (23 vs 22) | Традиционная ЛТ + TMZ/ Conventional RT + TMZ | 60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx. | 17 Гр (13–24)/1–2 фр./ 17 Gy (13–24)/1–2 fx. | 2.2 (0,1–25,2) | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data |
| Hundsberger [50] | пЛТ vs пЛТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV | 14 (4 vs 10) | ЛТ с/без резекции ± ХТ (TMZ)/ RT with/without resection ± CT (TMZ) | 60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx. | 41,6 Гр (39–55)/15–16 фр./ 41,6 Gy (39–55)/15–16 fx. | 190 (47–373) | 14,3 vs 8,4 | 3,7 vs 5,7 | 1 (25%) vs 0 (0%) Всего: 0 (0%) / Total: 0 (0%) |
| Schnell [51] | пЛТ + BEV vs пЛТ/BEV → BEV vs BEV/IRI/ reRT + BEV vs reRT/BEV → BEV vs BEV/IRI | 105 (47 vs 28 vs 30) | Резекция + ЛТ ± ХТ (TMZ)/ Resection + RT ± CT (TMZ) | 60 Гр (39–78)/30 фр./ 60 Gy (39–78)/30 fx. | 36 Гр (28–46)/18 фр./ 36 Gy (28–46)/18 fx. | 136,6 vs 105,8 | 30,2 vs 34 vs 23,3 | 8,0 vs 13,1 vs 6,6 | 1 (2,1%) vs 3 (10,7%) vs 4 (13,3%) Всего: 0 (0%) / Total: 0 (0%) |
| Youland [52] | пЛТ (± ХТ) vs пЛТ + BEV (± ХТ)/ reRT (± CT) vs reRT + BEV (± CT) | 48 (21 vs 27) | Резекция + ЛТ ± ХТ (TMZ ± экспериментальные препараты)/ Resection + RT ± CT (TMZ ± experimental drugs) | 60 Гр (40–76)/30 фр. (15–36)/ 60 Gy (40–76)/30 fx. (15–36) | 35 Гр (28–60)/ 10 фр. (5–30)/ 35 Gy (28–60)/ 10 fx. (5–30) | 49 (3–265) | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | 4 (19%) vs 0 (0%) Всего: G3=3 (6%) / Total: G3=3 (6%) |
| Chan [53] | пЛТ vs пЛТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV | 67 (6 vs 61) | ЛТ или резекция с высокодозной аЛТ/ RT or resection with high-dose aRT | 60 Гр (40–60)/30 фр. (15–30)/ 60 Gy (40–60)/30 fx. (15–30) | 35 Гр (35–40)/ 15 фр. (10–15)/ 35 Gy (35–40)/ 15 fx. (10–15) | 145,3 (10,6–432,8) | 4,4 vs 7,9 | Нет данных/ No data | 4 (66,7%) vs 0 (0%) пЛТ; 3 (50%) (лучевой некроз; улучшение после приема BEV)/ reRT; 3 (50%) (radiation necrosis; improvement after BEV therapy) |
| Helis [54] | пЛТ (± ХТ) vs пЛТ + BEV (± ХТ)/ reRT (± CT) vs reRT + BEV (± CT) | 36 (22 vs 14) | Традиционная ЛТ/ Conventional RT | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | 214,4 | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data |
| Tsien [55] | пЛТ + BEV vs BEV/ reRT + BEV vs BEV | 182 (92 vs 90) | Нет данных/ No data | Нет данных/ No data | 35 Гр/10 фр./ 35 Gy/10 fx. | 54 (4–412) | 10,1 vs 9,7 | 7,1 vs 3,8 | пЛТ + BEV: 4 (4,8%) / reRT + BEV: 4 (4,8%) Не наблюдалось/ Not observed |

Примечания: пЛТ – повторная лучевая терапия; аЛТ – альювантная лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; BEV – Бевацизумаб; TMZ – Темозоломид; IRI – Ирригоскан; SIB – симуляционный интегрированный буст; OB – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Notes: reRT – re-irradiation; aRT – adjuvant radiation therapy; CT – chemotherapy; BEV – Bevacizumab; TMZ – Temozolomide; IRI – Irinotecan; SIB – Simultaneous Integrated Boost; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; created by the authors.

мощным, чем тот, который наблюдается при традиционной ЛТ [45], что потенциально может суммироваться в сочетании с нейтрализацией VEGF бевацизумабом. Это послужило предпосылкой к изучению данного режима лечения.

В исследовании 2011 г. К. Cuneo et al. [46] с целью определения влияния факторов, связанных с пациентом и лечением, на выживаемость и токсичность провели стереотаксическую радиохирургию по 12,5–25 Гр (медиана PTV – 4,8 см³) и системную терапию BEV по поводу рГБ у 49 пациентов. Медиана ОВ была выше в группе с BEV, чем у пациентов, не получавших BEV (11,2 vs 3,9 мес), как и ВБП (5,2 vs 2,1 мес). Случаев радиационного некроза было значительно меньше в группе с BEV (19 и 5 %). Кроме того, анализ группы, которая получала BEV до прогрессирования и продолжала его прием на фоне пЛТ, показал, что и в этом случае медианы ОВ и ВБП были выше, чем в группе без продолжения приема BEV.

Годом позже К. Park et al. [47] оценивали эффективность и безопасность радиохирургии на аппарате Гамма-нож с медианой дозы 16 Гр (медиана PTV – 13,6 см³) с последующим назначением бевацизумаба в среднем через 5 нед после радиохирургии BEV в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в 28-дневном цикле в сочетании с химиотерапией у 11 пациентов с рГБ, у которых наблюдалось прогрессирование, несмотря на агрессивное начальное лечение. В группе, получавшей BEV, наблюдалось значительное увеличение медиан ВБП до 15 мес и ОВ до 18 мес со снижением вероятности развития радиоационного некроза (9 vs 46 %).

Y. Guan et al. [48] также изучали эффективность и безопасность стереотаксической радиохирургии Гамма-ножом по 12–30 Гр × 2–6 фр. (медиана PTV – 16,68 см³) с одновременным режимом BEV 10 мг/кг у 49 пациентов с рГБ. Годичная выживаемость после радиохирургии у пациентов, получавших BEV в одновременном и адьювантном режиме, и у тех пациентов, которые не получали BEV, составила 77,3 и 56,0 % соответственно. Токсических явлений $\geq G3$ не зарегистрировано.

В ретроспективном анализе S. Morris et al. [49] 45 пациентам с рГБ проводили радиохирургию с дозой 17 Гр (медиана PTV – 2,2 см³), 23 из которых вводился BEV – 10 мг/кг впервые сразу после лечения и далее каждые 2 нед в течение 9 циклов. Медианы ОВ и ВБП составили 13,3 мес и 5,2 мес для всей когорты пациентов. Отдельно выборка с BEV не оценивалась.

Повторная гипофракционированная и традиционная лучевая терапия + BEV

В 2009 г. P. Gutin et al. [42] проанализировали безопасность и эффективность комбинации BEV 10 мг/кг каждые 14 дней в 1 и 15-й дни с гипофракционированной пЛТ 6 Гр × 5 фр. (медиана PTV – 34 см³), с 7–10-го дня второго цикла у 20 пациентов

с рГБ. Медиана ОВ составила 12,5 мес, ВБП – 7,3 мес. Из токсических эффектов G3 отмечалось одно кровоизлияние в ЦНС.

Несколько позже, в 2013 г., T. Hundsberger et al. [50] изучили в ретроспективном когортном исследовании с участием 14 пациентов (8 с рГБ), прошедших пЛТ по 2,7 Гр × 15–16 фр. (медиана PTV – 190 см³) с индукцией 2 курсами BEV по 5 мг/кг каждые 28 дней. Были получены следующие данные: медиана ОВ составила 9,0 мес, ВБП – 5,1 мес, наблюдался один случай радиационного некроза в группе без BEV.

O. Schnell et al. [51] в 2016 г. проанализировали результаты двух протоколов пЛТ 2 Гр × 18 фр. (медиана PTV – 136 см³ и 105 см³) на основе BEV 10 мг/кг в 1 и 15-й дни: с последующим адьювантным приемом BEV у 47 и без него у 28 пациентов с рецидивами ГБ высокозлокачественных глиом. Медиана ОВ была практически одинакова для групп пЛТ/BEV и пЛТ/BEV → BEV, она составила 34,0 и 37,9 мес, однако медиана ВБП составила 8,0 и 16,1 мес соответственно. Авторы пришли к выводу, что режим пЛТ/BEV → BEV ассоциируется с наиболее длительным ВБП, независимо от ВБП после первичного лечения.

R. Youland et al. [52] в 2018 г. ретроспективно проанализировали данные 48 пациентов с рГБ, получавших повторное облучение преимущественно по 3,5–4,0 Гр × 10 фр. (медиана PTV – 49 см³) на фоне сопутствующей химиотерапии, из которых 27 получали BEV 10 мг/кг каждые 2 нед. Авторы не приводят данные ОВ и ВБП по группе BEV, однако они установили, что у пациентов, получавших пЛТ после неэффективности бевацизумаба, медиана ОВ и ВБП была ниже, чем у пациентов, ранее не принимавших BEV. Также у пациентов, одновременно получавших BEV с повторным облучением, случаев радионекроза не наблюдалось.

В 2019 г. D. Fleischmann et al. [43] анализировали результаты лечения комбинацией пЛТ симультанным интегрированным бустом 30,6–46 Гр по 1,8/2 Гр/фр. или 2,2–2,4 Гр/фр. (медиана PTV – 117,45 см³) на фоне приема BEV в 1 и 15-й дни пЛТ по 10 мг/кг у 124 пациентов с рГБ. Медианы ОВ и ВБП составили 5 и 9 мес соответственно. Радиационный некроз наблюдался чаще в группе только пЛТ (13,5 vs 4,8 %). Однако исследователи не обнаружили увеличения ОВ после сопутствующей терапии BEV и подчеркивают ее ограниченное влияние на прогноз заболевания.

В 2020 г. J. Chan et al. [53] в когортном исследовании изучали пЛТ 2,7 Гр × 15 фр. в комбинации с BEV по 5 мг/м² каждые 2–3 нед на большие объемы опухоли (медиана PTV – 145,3 см³) у 51 пациента с рГБ и 16 с ВСГ. Медиана ОВ составила 7,5 мес для пациентов с рГБ. Радиологические признаки радионекроза выявлены у 4 пациентов (G 2–4), не получавших терапию BEV, назначение которого после данного осложнения у всех привело к рент-

генологическому и клиническому улучшению. Примечательно, что при многофакторном анализе всей когорты статус мутации IDH1 и статус ECOG до повторной ЛТ были достоверно связаны с ОВ, что согласуется с данными других исследований [11, 38, 43].

С. Helis et al. [54] в 2022 г. представили ретроспективный обзор пациентов, получавших повторное облучение в различных режимах (медиана BED10 53,1 Гр) на фоне приема BEV 10 мг/м² 1 раз в 2 нед у 36 пациентов с рГБ (медиана PTV – 208,5 см³). Медиана ОВ составила 6,7 мес. Ни у одного пациента, получавшего BEV одновременно с пЛТ, не развилась токсичность уровня G3 или выше.

В том же году опубликованы результаты первого крупного проспективного многоцентрового исследования II фазы NRG Oncology/RTOG1205 [55] по оценке безопасности и эффективности пЛТ по 3,5 Гр × 10 фр. (медиана PTV – 54 см³) при рГБ с одновременным применением BEV в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед против только BEV до прогрессирования. Медиана ОВ для контрольной группы составила 9,7 мес и 10,1 мес для основной группы; ВБП при использовании критериев MacDonald и RANO для контрольной и основной групп составили 3,8 и 7,1 мес соответственно; показатель 6-месячной ВБП – 29,1 % против 54,3 % в пользу BEV + пЛТ. Зафиксировано 2 случая острой токсичности G5, вероятно, связанных с лечением, – внутриопухолевое кровоизлияние и внезапная смерть. При этом ни у одного пациента не зарегистрировано проявлений поздней токсичности ЦНС, класса G3+, связанных с лечением. Таким образом, исследование NRG Oncology/RTOG1205 подтвердило улучшение показателей ВБП и 6-месячной ВБП в группе с BEV + ЛТ по сравнению с применением только BEV. Исследователи расценивают показатель 6-месячной ВБП в качестве важной конечной точки для рГБ, так как ни одно из предыдущих терапевтических исследований не продемонстрировало преимущества ОВ.

Систематические обзоры и сетевые метаанализы

Учитывая достаточное количество, но в то же время значимую разнородность проведенных исследований по изучению сочетания различных режимов пЛТ с конкурентным/адиювантным приемом BEV, для определения места данного подхода в лечении рГБ предпринимались и предпринимаются попытки обобщить имеющиеся данные путем проведения метаанализов и систематических обзоров.

Авторы сетевого метаанализа вариантов лечения прогрессирования или рецидива глиобластомы [35] на основании ограниченных данных трех разнородных исследований [56–58] (разные контрольные группы и популяции с разным уров-

нем рецидивов ГБ) пришли к выводу, что данные об улучшении ВБП или ОВ при комбинировании пЛТ с BEV для всех или для отдельных кандидатов нуждаются в дополнительном подтверждении.

R. Marwah et al. в метаанализе [14] среди прочих отдельно оценивали группу комбинированной терапии на основе BEV в сравнении с повторным облучением с/без системной терапии без BEV в 8 отобранных исследованиях. В группе комбинированной терапии на основе BEV медиана ВБП составила от 5 до 14,9 мес, медиана ОВ – от 7,9 до 17,9 мес. В группе пЛТ без бевацизумаба медиана ВБП составила от 2,1 до 6,7 мес, медиана ОВ – от 3,9 до 14,3 мес. Частота радиационного некроза в группе комбинированной терапии на основе BEV составляла от 0 до 9 % и от 13,5 до 66,7 % в группе пЛТ без BEV. Частота токсичности G3+ варьировала от 0 до 10 % в группе комбинированной терапии на основе BEV и от 0 до 50 % в группе пЛТ без BEV. В группе комбинированной терапии на основе BEV был зарегистрирован 1 случай смерти, связанный с лечением.

Комбинация повторной ЛТ с системной терапией на основе BEV улучшила ВБП – 2 исследования [46, 47], 104 участника (низкая достоверность) и ОВ – 5 исследований [46–48, 53, 54], 256 участников (низкая достоверность), снижая при этом развитие радиационного некроза (5 исследований [43, 46, 48, 50, 53], 353 участника). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия может улучшить ОВ и ВБП при приемлемой токсичности у отдельных пациентов с рГБ по сравнению с повторным облучением или системной терапией. Также они акцентируют внимание на необходимости дальнейших исследований для подтверждения целесообразности эскалации дозы пЛТ с целью улучшения локального контроля и выживаемости.

Обсуждение

Несмотря на то, что определенного подхода к лечению рГБ на настоящий момент нет, пЛТ остается одной из основных методик, применяемой у таких пациентов. Этому способствуют доступность данного вида помощи, возможность неинвазивного лечения и независимость от состояния гематоэнцефалического барьера, в отличие от лекарственной терапии. Однако, как показывают последние метаанализы, эффективность пЛТ в отношении как ОВ, так и ВБП значимо возрастает при комбинировании с системной терапией на основе BEV. Это объясняется тем, что BEV является в таком случае радиомодификатором благодаря синергетическому взаимодействию с ЛТ [59]. Данный эффект имеет под собой клинико-экспериментальную основу. Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что подавление экспрессии VEGF анти-VEGF терапией ассоциируется со значимым уменьшением пролиферации клеток

глии [60]. Также доказана способность анти-VEGF терапии нормализовать тканевой кровоток и за счет кислородного эффекта усиливать действие ионизирующего излучения [32, 42, 61]. Кроме того, наличие порочного круга, заключающегося в стимуляции роста сосудистой сети стволовыми клетками ГБ, нуждающимися в ангиогенезе для собственной пролиферации, дает основания полагать, что стволовые клетки ГБ сами становятся мишенью для анти-VEGF терапии [62, 63]. Наконец, BEV обладает и свойствами стероидов, что способствует уменьшению выраженности воспалительных явлений, приводящих к радиационному некрозу. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями, обзорами и метаанализами, сравнивающими комбинированный подход с системной терапией или ЛТ в монорежиме. Однако применение BEV как компонента радиохирургии или ультрагипофракционированной терапии, по сути, использует в основном его профилактическое действие в отношении радиационного некроза, так как за время курса ЛТ, составляющего от 1 до 5 фракций, учитывая схему введения BEV 10 мг/м² 1 раз в 2 нед, последний не успевает реализовать свое синергетическое действие. Демонстрация обоих эффектов возможна при его введении в рамках умеренного гипофракционирования (по 2,5–3 ГрЕ) или традиционного фракционирования (по 2 ГрЕ). К сожалению, крупных исследований или метаанализов, которые бы сравнивали различные режимы фракционирования пЛТ на основе BEV, нет.

Достоверным является и тот факт, что комбинация пЛТ с BEV значительно снижает риск как нежелательных явлений, так и радиационного некроза G3≥. Возникновение последнего зависит, в первую очередь, от кумулятивной дозы (так как рецидивы ГБ возникают сравнительно рано и в пределах полей предшествующего облучения, что обуславливает перекрытие РТВ) и объемов облучения. Немаловажным в этом свете, помимо введения BEV, представляется оптимизация физико-технических факторов, таких как стандартизация оконтуривания целевых объемов мишени, точное планирование распределения и подведения дозы, а также увеличение градиента дозы на границе с нормальными тканями. В отно-

шении последнего, особенно касательно рецидивов с большим объемом РТВ, решением может быть использование протонной терапии, обладающей по сравнению с фотонной ЛТ увеличением линейной передачи энергии по мере замедления протонов в тканях вплоть до появления пика Брэгга, относительной биологической эффективностью около 1,1, а также методикой активного сканирующего пучка. Крупных исследований по применению протонной терапии в комбинации с сопутствующим приемом BEV, по нашим данным, не проводилось.

Стоит также отметить, что практически во всех исследованиях группы набирались до пересмотра ВОЗ классификации опухолей центральной нервной системы в 2021 г., в которой акцент сместился на молекулярно-генетические aberrации. Таким образом, рубрика «Диффузные глиомы у взрослых» стала включать три типа: астроцитомы с мутацией в генах IDH (grade 2 – grade 4); олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и кодацией 1p/19q (grade 2 – grade 3); глиобластомы без мутаций в генах IDH, а нозологическая единица «глиобластома с мутацией в генах IDH» была удалена [64]. Соответственно, группы в предшествующих исследованиях с точки зрения обновленной классификации не были «чистыми», а при учете того, что глиобластома, по сравнению с другими глиомами высокой степени злокачественности, обладает худшим прогнозом, проведение исследований согласно классификации 2021 г. особенно оправдано.

Заключение

Повторная лучевая терапия с сопутствующим приемом бевацизумаба может обеспечить более безопасное лечение рецидивов глиобластомы, в том числе большого объема, с приемлемыми показателями токсичности, в частности радиационного некроза, особенно при использовании соответствующего графика фракционирования. Необходимы дальнейшие исследования с учетом классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы от 2021 г. для выявления преимущества того или иного режима фракционирования, вида излучения в сочетании с анти-VEGF терапией в отношении общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивом глиобластомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grochans S., Cybulska A.M., Simińska D., Korbecki J., Kojder K., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme - Literature Review. *Cancers* (Basel). 2022; 14(10): 2412. doi: 10.3390/cancers14102412.
2. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
3. Allemanni C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., Ogunbiyi O.J., Azevedo E Silva G., Chen W.Q., Eser S., Engholm G., Stiller C.A., Mon-

neau A., Woods R.R., Visser O., Lim G.H., Aitken J., Weir H.K., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

4. 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.

5. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of

- Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers* [Internet]. Version 1.2023 – March 24, 2023, nccn.org. [cited 2023 Dec 19]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
 7. *De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, Lauriola L, Maira G, Mangiola A.* The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(1): 37–43. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.005.
 8. *van Niflerik K.A., Elkhuzen P.H., van Andel R.J., Stalpers L.J., Leenstra S., Lafleur M.V., Vandertop W.P., Slotman B.J., Hulsebos T.J., Sminia P.* Genetic profiling of a distant second glioblastoma multiforme after radiotherapy: Recurrence or second primary tumor? *J Neurosurg.* 2006; 105(5): 739–44. doi: 10.3171/jns.2006.105.5.739.
 9. *Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reijnders G., Wick W.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 170–86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(5): 357–8.
 10. *Sminia P., Mayer R.* External beam radiotherapy of recurrent glioma: radiation tolerance of the human brain. *Cancers (Basel).* 2012; 4(2): 379–99. doi: 10.3390/cancers4020379.
 11. *Minniti G., Niyazi M., Alongi F., Navarria P., Belka C.* Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2021; 16(1): 36. doi: 10.1186/s13014-021-01767-9.
 12. *Scoccianti S., Francolini G., Carta G.A., Greto D., Detti B., Simontacchi G., Visani L., Baki M., Poggesi L., Bonomo P., Mangoni M., Desideri I., Pallotta S., Livi L.* Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 126: 80–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.024.
 13. *Kazmi F., Soon Y.Y., Leong Y.H., Koh W.Y., Vellayappan B.* Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019; 142(1): 79–90. doi: 10.1007/s11060-018-03064-0.
 14. *Marwah R., Xing D., Squire T., Soon Y.Y., Gan H.K., Ng S.P.* Reirradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of survival and toxicity. *J Neurooncol.* 2023; 164(3): 505–24. doi: 10.1007/s11060-023-04441-0.
 15. *Kiseleva V., Gordon K., Vishnyakova P., Gantsova E., Elchaninov A., Faikhudinov T.* Particle Therapy: Clinical Applications and Biological Effects. *Life (Basel).* 2022; 12(12): 2071. doi: 10.3390/life12122071.
 16. *Patyal B.* Dosimetry aspects of proton therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6(4s): 17–23. doi: 10.1177/15330346070060S403.
 17. *Saeed A.M., Khairnar N., Sharma A.M., Larson G.L., Tsai H.K., Wang C.J., Halasz L.M., Chinnaiyan P., Vargas C.E., Mishra M.V.* Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv Radiat Oncol.* 2020; 5(5): 978–83. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.022.
 18. *Gulidov I., Gordon K., Semenov A., Gogolin D., Lepilina O., Golovanova O., Dujenko S., Medvedeva K., Koryakin S., Ivanov S., Kaprin A.* Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021; 26(3): 970–6.
 19. *Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лепилина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д.* Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(5): 63–70. [Gulidov I.A., Gordon K.B., Gogolin D.V., Mardynsky Yu.S., Lepilina O.G., Neledov D.V., Galkin V.N., Kaprin A.D. Re-irradiation of intracranial tumors with active beam scanning protons. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(5): 63–70. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-63-70.
 20. *Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д., Гордон К.Б., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А.* Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2019; 64(2): 70–4. [Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Mardynsky Yu.S., Gogolin D.V., Gordon K.B., Semenov A.V., Lepilina O.G., Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanov S.A. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64(2): 70–4. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999.
 21. *Simon J.M., Cornu P., Boisserie G., Hasboun D., Tep B., Hardiman C., Valery C.A., Delattre J.Y., Dormont D., Baillet F., Mazon J.J.* Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(1): 67–74. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02804-8.
 22. *Gutin P.H., Phillips T.L., Wara W.M., Leibel S.A., Hosobuchi Y., Levin V.A., Weaver K.A., Lamb S.* Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg.* 1984; 60(1): 61–8. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0061.
 23. *Chan T.A., Weingart J.D., Parisi M., Hughes M.A., Olivi A., Borzillary S., Alahakone D., Detorie N.A., Wharam M.D., Kleinberg L.* Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(4): 1133–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.032.
 24. *Takano S., Yamashita T., Ohneda O.* Molecular therapeutic targets for glioma angiogenesis. *J Oncol.* 2010. doi: 10.1155/2010/351908.
 25. *Bruna A., Darken R.S., Rojo F., Ocaña A., Peñuelas S., Arias A., Paris R., Tortosa A., Mora J., Baselga J., Seoane J.* High TGFbeta-Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene. *Cancer Cell.* 2007; 11(2): 147–60. doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.023.
 26. *Lin J.L., Wang M.J., Lee D., Liang C.C., Lin S.* Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates matrix metalloproteinase-1 activity in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *FEBS Lett.* 2008; 582(17): 2615–9. doi: 10.1016/j.febslet.2008.06.033.
 27. *Phillips H., Armani M., Stavrou D., Ferrara N., Westphal M.* Intense focal expression of vascular endothelial growth-factor messenger-RNA in human intracranial neoplasms – association with regions of necrosis. *Int J Oncol.* 1993; 2(6): 913–9. doi: 10.3892/ijo.2.6.913.
 28. *Zang J., Li C., Zhao L.N., Shi M., Zhou Y.C., Wang J.H., Li X.* Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Head Neck.* 2013; 35(10): 1507–14. doi: 10.1002/hed.23156.
 29. *Carmeliet P., Jain R.K.* Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407(6801): 249–57. doi: 10.1038/35025220.
 30. *Winkler F., Kozin S.V., Tong R.T., Chae S.S., Booth M.F., Garkavtsev I., Xu L., Hicklin D.J., Fukumura D., di Tomaso E., Munn L.L., Jain R.K.* Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell.* 2004; 6(6): 553–63. doi: 10.1016/j.ccr.2004.10.011.
 31. *Liu G., Yuan X., Zeng Z., Tunici P., Ng H., Abdulkadir I.R., Lu L., Irvin D., Black K.L., Yu J.S.* Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer.* 2006; 5: 67. doi: 10.1186/1476-4598-5-67.
 32. *Bao S., Wu Q., Sathornsumetee S., Hao Y., Li Z., Hjelmeland A.B., Shi Q., McLendon R.E., Bigner D.D., Rich J.N.* Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.* 2006; 66(16): 7843–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1010.
 33. *Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburgh J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4733–40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
 34. *Lombardi G., Pambuku A., Bellu L., Farina M., Della Puppa A., Denaro L., Zagonel V.* Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 111: 94–102. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.018.
 35. *McBain C., Lawrie T.A., Rogozińska E., Kernohan A., Robinson T., Jefferies S.* Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5(1). doi: 10.1002/14651858.CD013579.pub2.
 36. *Zhang T., Xin Q., Kang J.M.* Bevacizumab for recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(21): 6480–91. doi: 10.26355/eurrev.202111.27092.
 37. *Kazmi F., Soon Y.Y., Leong Y.H., Koh W.Y., Vellayappan B.* Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019; 142(1): 79–90. doi: 10.1007/s11060-018-03064-0.
 38. *Combs S.E., Niyazi M., Adeberg S., Bougatf N., Kaul D., Fleischmann D.F., Gruen A., Fokas E., Rödel C.M., Eckert F., Paulsen F., Oehlke O., Grosu A.L., Seidlitz A., Lattermann A., Krause M., Baumann M., Guberina M., Stuschke M., Budach V., Belka C., Debus J., Kessel K.A.* Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med.* 2018; 7(5): 1742–9. doi: 10.1002/cam4.1425.
 39. *Moller S., Munck Af Rosenschöld P., Costa J., Law I., Poulsen H.S., Engelholm S.A., Engelholm S.* Toxicity and efficacy of re-irradiation of

high-grade glioma in a phase I dose- and volume escalation trial. *Radiother Oncol.* 2017; 125(2): 223–7. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.039.

40. Moeller B.J., Cao Y., Li C.Y., Dewhirst M.W. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell.* 2004; 5(5): 429–41. doi: 10.1016/s1535-6108(04)00115-1.

41. Heath V.L., Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6(7): 395–404. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.52.

42. Gutin P.H., Iwamoto F.M., Beal K., Mohile N.A., Karimi S., Hou B.L., Lymberis S., Yamada Y., Chang J., Abrey L.E. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(1): 156–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.043.

43. Fleischmann D.F., Jenn J., Corradini S., Ruf V., Herms J., Forbrig R., Unterrainer M., Thon N., Kreth F.W., Belka C., Niyazi M. Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma. *Radiother Oncol.* 2019; 138: 99–105. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.009.

44. Kreisl T.N., Kim L., Moore K., Duic P., Royce C., Stroud I., Garren N., Mackey M., Butman J.A., Camphausen K., Park J., Albert P.S., Fine H.A. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 740–5. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055.

45. Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18(4): 240–3. doi: 10.1016/j.semradi.2008.04.005.

46. Cuneo K.C., Vredenburgh J.J., Sampson J.H., Reardon D.A., Desjardins A., Peters K.B., Friedman H.S., Willett C.G., Kirkpatrick J.P. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 2018–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.

47. Park K.J., Kano H., Iyer A., Liu X., Niranjan A., Flickinger J.C., Lieberman F.S., Lunsford L.D., Kondziolka D. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol.* 2012; 107(2): 323–33. doi: 10.1007/s11060-011-0744-9.

48. Guan Y., Xiong J., Pan M., Shi W., Li J., Zhu H., Gong X., Li C., Mei G., Liu X., Pan L., Dai J., Wang Y., Wang E., Wang X. Safety and efficacy of Hypofractionated stereotactic radiosurgery for high-grade Gliomas at first recurrence: a single-center experience. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 123. doi: 10.1186/s12885-021-07856-y.

49. Morris S.L., Zhu P., Rao M., Martir M., Zhu J.J., Hsu S., Ballester L.Y., Day A.L., Tandon N., Kim D.H., Shepard S., Blanco A., Esquenazi Y. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019; 127: 523–33. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.193.

50. Hundberger T., Brügge D., Putora P.M., Weder P., Weber J., Plasswilm L. Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 112(1): 133–9. doi: 10.1007/s11060-013-1044-3.

51. Schnell O., Thorsteinsdottir J., Fleischmann D.F., Lenski M., Abenhardt W., Giese A., Tonn J.C., Belka C., Kreth F.W., Niyazi M. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2016; 130(3): 591–9. doi: 10.1007/s11060-016-2267-x.

52. Youland R.S., Lee J.Y., Kreofsky C.R., Brown P.D., Uhm J.H., Laack N.N. Modern reirradiation for recurrent gliomas can safely delay tumor progression. *Neurooncol Pract.* 2018; 5(1): 46–55. doi: 10.1093/nop/npx014.

53. Chan J., Jayamanne D., Wheeler H., Khasraw M., Wong M., Kastelan M., Guo L., Back M. The role of large volume re-irradiation with Bevacizumab in chemorefractory high grade glioma. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 22: 33–9. doi: 10.1016/j.ctro.2020.03.005.

54. Helis C.A., Prim S.N., Cramer C.K., Strowd R., Lesser G.J., White J.J., Tatter S.B., Laxton A.W., Whitlow C., Lo H.W., Debinski W., Ververs J.D., Black P.J., Chan M.D. Clinical outcomes of dose-escalated re-irradiation in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2022; 9(5): 390–401. doi: 10.1093/nop/npac032.

55. Tsien C.I., Pugh S.L., Dicker A.P., Raizer J.J., Matuszak M.M., Lallana E.C., Huang J., Algan O., Deb N., Portelance L., Villano J.L., Hamm J.T., Oh K.S., Ali A.N., Kim M.M., Lindhorst S.M., Mehta M.P. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(6): 1285–95. doi: 10.1200/JCO.22.00164.

56. Cuncannon M., Wong M., Jayamanne D., Guo L., Cove N., Wheeler H., Back M. Role of delayed salvage bevacizumab at symptomatic progression of chemorefractory glioblastoma. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 445. doi: 10.1186/s12885-019-5678-1.

57. Modh A., Bergman D., Schultz L., Snyder J., Mikkelsen T., Ryu S., Siddiqui M.S., Walbert T. RTHP-06. Randomized prospective trial of stereotactic radiosurgery versus chemotherapy for recurrent malignant glioma after second-line chemotherapy. *Neuro Oncol.* 2018; 20(6). doi: 10.1093/neuonc/ny148.938.

58. Tsien C.I., Pugh S., Dicker A.P., Raizer J.J., Matuszak M.M., Lallana E., Huang J., Algan O., Taylor N., Portelance L., Villano J., Hamm J., Oh K.S., Ali A.N., Kim M.M., Lindhorst S., Mehta M.P. Randomized phase II trial of re-irradiation and concurrent bevacizumab versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): initial outcomes and RT plan quality report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(1): 78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.539.

59. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993; 362(6423): 841–4. doi: 10.1038/362841a0.

60. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005; 307(5706): 58–62. doi: 10.1126/science.1104819.

61. Duda D.G., Jain R.K., Willett C.G. Antiangiogenics: the potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol.* 2007; 25(26): 4033–42. doi: 10.1200/JCO.2007.11.3985.

62. Calabrese C., Poppleton H., Kocak M., Hogg T.L., Fuller C., Hammer B., Oh E.Y., Gaber M.W., Finklestein D., Allen M., Frank A., Bayazitov I.T., Zakharenko S.S., Gajjar A., Davidoff A., Gilbertson R.J. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007; 11(1): 69–82. doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.020.

63. Gilbertson R.J., Rich J.N. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(10): 733–6. doi: 10.1038/nrc2246.

64. Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022; 17(2): 88–100. [Matsko M.V., Matsko E.D. Neurooncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. Herald of Saint Petersburg University. Medicine. 2022; 17(2): 88–100. (in Russian)]. doi: 10.21638/spbu11.2022.202.

Поступила/Received 31.01.2024
 Одобрена после рецензирования/Revised 26.02.2024
 Принята к публикации/Accepted 01.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоконов Сергей Валерьевич, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Researcher ID (WOS): JTD-2612-2023. ORCID: 0009-0002-1324-5966.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, заведующий отделом лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. Researcher ID (WOS): P-6870-2018. Author ID (Scopus): 6603150052. ORCID: 0000-0002-2759-297X.

Гоголин Данил Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dgogolin@yandex.ru. SPIN-код: 7491-3379. Researcher ID (WOS): O-2381-2017. Author ID (Scopus): 57193123523. ORCID: 0000-0001-5572-993X.

Медведева Кира Евгеньевна, младший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4547-5933. Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020. Author ID (Scopus): 57209497853. ORCID: 0000-0001-6844-3076.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Researcher ID (WOS): N-8221-2017. 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. Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Белоконь Сергей Валерьевич: поиск и обработка материала, написание черновика статьи.

Гулидов Игорь Александрович: внесение правок в статью, утверждение публикуемой версии статьи.

Гоголин Данил Вячеславович: доработка, исправление статьи для публикации.

Медведева Кира Евгеньевна: доработка, исправление статьи для публикации.

Иванов Сергей Анатольевич: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

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

Финансирование

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.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Belokon, clinical resident, 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): JTD-2612-2023. ORCID: 0009-0002-1324-5966.

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Radiation Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-6870-2018. Author ID (Scopus): 6603150052. ORCID: 0000-0002-2759-297X.

Danil V. Gogolin, MD, PhD, Senior Researcher, Proton and Photon Therapy 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). E-mail: dgogolin@yandex.ru. Researcher ID (WOS): O-2381-2017. Author ID (Scopus): 57193123523. ORCID: 0000-0001-5572-993X.

Kira E. Medvedeva, Junior Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020. Author ID (Scopus): 57209497853. ORCID: 0000-0001-6844-3076.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrej D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey V. Belokon: data collection and analysis, writing the draft of the manuscript;

Igor A. Gulidov: revision of the manuscript, approval of the published version of the manuscript;

Danil V. Gogolin: revision, editing of the manuscript;

Kira E. Medvedeva: revision, editing of the manuscript

Sergey A. Ivanov: final approval of the published version of the manuscript;

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

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

Funding

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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-155-161
УДК: 616.36-006-033.2-08:615.28



Для цитирования: *Бабич А.И., Привалов М.А., Демко А.Е., Рева В.А., Мануковский В.А., Черемисов В.В., Решетов И.В.* Опыт многократного применения гибридной изолированной химиоперфузии печени мелфаланом при ее метастатическом поражении. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-155-161

For citation: *Babich A.I., Privalov M.A., Demko A.E., Reva V.A., Manukovskiy V.A., Cheremisov V.V., Reshetov I.V.* Repeated use of hybrid isolated chemoperfusion with melphalan in non-resectable liver malignancy. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-155-161

ОПЫТ МНОГОКРАТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ МЕЛФАЛАНОМ ПРИ ЕЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

**А.И. Бабич¹, М.А. Привалов², А.Е. Демко¹, В.А. Рева¹, В.А. Мануковский¹,
В.В. Черемисов², И.В. Решетов²**

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

Аннотация

Актуальность. Частота злокачественных новообразований печени увеличивается, а радикальные операции могут быть выполнены у небольшого числа пациентов, большинство получают лекарственное лечение. Изолированная химиоперфузия печени (ИХП) – метод регионарной химиотерапии, эффективный при некоторых метастазах, однако он имеет высокую частоту осложнений и сложен при выполнении. Усовершенствованный метод гибридной ИХП обеспечивает новые возможности при лечении нерезектабельных новообразований печени. **Описание клинического случая.** Больному 64 лет с диагнозом: Рак сигмовидной кишки IV стадии проведена гибридная ИХП. Пациент выписан через 6 сут в удовлетворительном состоянии, без осложнений. Через 21 день после первой гибридной химиоперфузии проведена системная химиотерапия. Вторая процедура гибридной химиоперфузии проведена без лапаротомного этапа, путем мобилизации общих бедренных вены и артерии справа. В результате химиотерапии получен положительный результат по шкале mRECIST в виде полного ответа опухоли. **Заключение.** Разработанный метод гибридной ИХП имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной ИХП и хемосатурацией с инфузией в печеночную артерию. Метод позволяет провести эту манипуляцию многократно, что невозможно при традиционной ИХП.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия печени мелфаланом, метастатическое поражение печени, метастазы колоректального рака.

REPEATED USE OF HYBRID ISOLATED CHEMOPERFUSION WITH MELPHALAN IN NON-RESECTABLE LIVER MALIGNANCY

**A.I. Babich¹, M.A. Privalov², A.E. Demko¹, V.A. Reva¹, V.A. Manukovskiy¹,
V.V. Cheremisov², I.V. Reshetov²**

¹Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze
3, lit. A, Budapest St., Saint Petersburg, 192242, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

 **Бабич Александр Игоревич**, babichmed@mail.ru

Abstract

Background. The incidence of liver malignancies is increasing, radical surgery can be performed in a small number of patients, most of them receive drug treatment. Isolated liver chemoperfusion (ILP) is a method of regional chemotherapy that is effective for some metastases but has a high complexity and frequency of complications. An improved method of hybrid ILP may offer new opportunities for patients with unresectable liver tumors. **Case report.** A 64-year-old patient diagnosed with stage IV sigmoid colon cancer underwent hybrid ILP. The patient was discharged after 6 days in a satisfactory condition without complications. Systemic chemotherapy was performed 21 days after the first hybrid chemoperfusion. The second hybrid chemoperfusion procedure was performed without the laparotomy stage, mobilizing the right common femoral vein and artery. As a result of the chemotherapy, the patients received a positive result on the mRECIST scale – a complete tumor response. **Conclusion.** The developed method of hybrid ILP has several advantages over traditional ILP and chemosaturating with infusion into the hepatic artery. This method can also be performed repeatedly, which is not possible with traditional ILP.

Key words: hybrid isolated liver melphalan chemoperfusion, liver metastases, colorectal cancer metastases.

Введение

За последние десятилетия частота злокачественных новообразований печени (первичных и метастатических) имеет тенденцию к увеличению. Хирургическое удаление участков печени, пораженных образованиями, является основой лечения. Однако радикальные хирургические вмешательства могут быть выполнены не более чем у 20–25 % пациентов с новообразованиями печени [1–4]. Поэтому большинство пациентов получают лекарственное лечение. В то же время благодаря уникальной сосудистой анатомии печени получили развитие методы регионарной химиотерапии, применение которых позволяет напрямую воздействовать на опухолевые клетки и снизить общую системную токсичность. Среди методов регионарной химиотерапии чаще всего применяется трансартериальная химиоэмболизация, наименее часто – изолированная химиоперфузия печени (ИХП) [1, 4, 5].

Изолированная химиоперфузия печени – метод регионарной химиотерапии, суть которого заключается в выключении печени из системного кровотока, создании искусственного контура кровообращения печени с высокой концентрацией химиотерапевтического агента (как правило, мелфалана) на ограниченный период времени и отмывании печени от химиопрепарата перед включением в системный кровоток. Различные исследователи сообщают о частоте объективных ответов образований после ИХП, равной 37–52 % при метастазах увеальной меланомы, 50–60 % – при метастатическом поражении печени при прогрессировании колоректального рака, 45–55 % – при холангиокарциноме печени [5–11].

Несмотря на многообещающие результаты, применение данного метода ограничено вследствие сложности выполнения, высокой частоты послеоперационных осложнений (до 10 %) и возможности выполнить «открытую» ИХП только однократно. Развитие медицинских технологий привело к появлению метода ИХП. А.М. Eggermont

et al. предложен малоинвазивный способ, по сути аналог ИХП, – хемосатурация с чрескожной перфузией печени. Авторы сообщают о сопоставимой, в сравнении с ИХП, эффективности данного метода в отношении нерезектабельных злокачественных новообразований печени. Кроме того, данную процедуру можно проводить многократно у одного и того же пациента [12]. Таким образом, изучение вопросов применения технологии ИХП у пациентов с нерезектабельными новообразованиями печени представляется актуальным.

Здесь представлен опыт применения разработанного нами усовершенствованного способа традиционной химиоперфузии – гибридной ИХП.

Клиническое наблюдение

В нашу клинику поступил пациент М., 64 года, с аденокарциномой сигмовидной кишки IV стадии, T3N0M1(her). В анамнезе комплексное лечение, включая лапаротомию, паллиативную резекцию сигмовидной кишки от 06.2021; 2 курса химиотерапии по схеме FOLFOX. Прогрессирование заболевания в виде увеличения метастазов в печени. В рамках проводимого в ГБУ «НИИ СПб им. И.И. Джанелидзе» научного исследования эффективности методов изолированных органных химиоперфузий решено провести гибридную ИХП во время системной химиотерапии.

В условиях операционной 27.09.2021, под общим обезболиванием с искусственной вентиляцией легких, в положении больного на спине выполнена лапаротомия по Рио-Бранко. Острым путем рассечены сращения после предыдущих оперативных вмешательств. Для мобилизации аорты рассекли малый сальник, пересекли правую ножку диафрагмы и супрацеликально поддиафрагмально взяли на сосудистый турникет аорту. У пациента имелась типичная анатомия печеночной артерии (Michels 1 тип). Для формирования единого артериального ствола от аорты до печени последовательно перевязаны и пересечены: левая желудочная, селезеночная, правая желудочная артерии. Га-

стродуоденальная артерия взята на обтяжку и, после получения пульсирующего артериального ретроградного кровотока, перевязана.

Выполнялась системная гепаринизация до достижения активированного времени свертывания в 400 сек. Далее через гастродуоденальную артерию в собственную печеночную артерию установлена канюля (8Fr) для подачи оксигенированной смеси с мелфаланом. В нижнюю полую вену (НПВ) установлен двухбаллонный катетер таким образом, чтобы нижний баллон после раздувания окклюзировал НПВ ниже кавальных ворот, верхний баллон окклюзировал НПВ выше кавальных ворот, а просвет для перфузии располагался на уровне кавальных ворот. После контроля позиционирования катетера в НПВ и канюли в собственной печеночной артерии последовательно пережаты: аорта под диафрагмой, общая печеночная артерия и воротная вена; последовательно раздуты нижний и верхний баллоны в НПВ. Сформирован перфузионный контур – подача раствора в собственную печеночную артерию, забор крови из ретропеченочного отдела НПВ (рис. 1).

Состав заполнения резервуара перфузионного контура: 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия, 300 мл раствора гидрокарбоната натрия и мелфалан из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела. Содержимое перфузионного контура перед подачей в печеночную артерию направлялось в оксигенатор с теплообменником при помощи роликового насоса аппарата искусственного кровообращения (Stockert S5). Скорость перфузии – 1200 мл в мин, давление в артериальной канюле было на уровне 14 мм рт. ст.; перфузию проводили в условиях гипероксии и гипертермии при температуре 39,5–40 °С; длительность ИХП – 25 мин. После окончания изолированной химиоперфузии печень отмывали 1500 мл 5 % раствора глюкозы; далее удалили канюли и ушили места канюляции сосудов, нейтрализовали гепарин раствором протамина сульфата; выполнили холецистэктомию, послойно ушили лапаротомную рану.

Время операции – 3 ч 30 мин. Интраоперационная кровопотеря около 300 мл. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечено. Уровни АЛТ и АСТ нормализовались на 3-и сут после операции. Длительность нахождения в отделении реанимации – 2 сут. Пациент выписан на 6-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

Через 21 день после ИХП проведена системная химиотерапия по прежней схеме. 19.11.2021 выполнен очередной сеанс гибридной ИХП. Учитывая, что во время первого сеанса был сформирован единый артериальный ствол от аорты до печени, необходимости в выполнении лапаротомного этапа не было. ИХП проводилась следующим образом: в условиях общего обезболивания с искусственной вентиляции легких, в положении пациента лежа на спине на операционном столе,

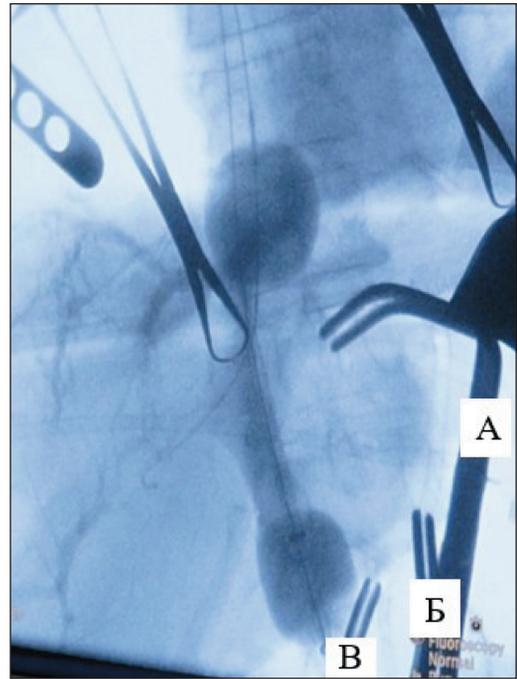


Рис. 1. Интраоперационная флюороскопия. В нижней полой вене раздут 2-баллонный катетер; сосудистыми зажимами пережата аорта (А), общая печеночная артерия (Б), воротная вена (В). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Intraoperative fluoroscopy. A 2-balloon catheter is inflated in the inferior vena cava. The aorta (A), common hepatic artery (B), portal vein (B) are clamped with vascular clamps. Note: created by the authors

бедренным доступом по линии Кена справа длиной 5 см мобилизованы правая общая бедренная вена (ОБВ) и правая общая бедренная артерия (ОБА). Выполнена системная гепаринизация до достижения активированного времени свертывания в 400 сек. Через поперечную артериотомию ОБА в аорту установлен двухбаллонный катетер таким образом, чтобы нижний баллон после раздутия перекрывал просвет аорты, верхней брыжеечной артерии, правой и левой почечных артерий; верхний – просвет аорты выше сформированного ранее артериального ствола (чревного ствола). Канал для проведения перфузии располагался на уровне артериального ствола. Двухбаллонный катетер в НПВ заводился через ОБВ, как и при первой процедуре ИХП (рис. 2). Схема позиционированных баллонных катетеров и сформированного перфузионного контура представлена на рис. 3. Последовательно раздуты баллоны: нижний баллон в аорте, нижний баллон в НПВ, верхний баллон в аорте, верхний баллон в НПВ. Старт химиоперфузии. Параметры перфузии такие же, как и во время первой процедуры. После отмывания печени катетеры удалены из ОБА и ОБВ. Артериотомическое отверстие ушито (пролен 5.0). На ОБВ затянут сформированный ранее кистный шов. Швы на кожу.

Время операции – 2 ч. Интраоперационная кровопотеря – не более 50 мл. Интра- и послеопе-

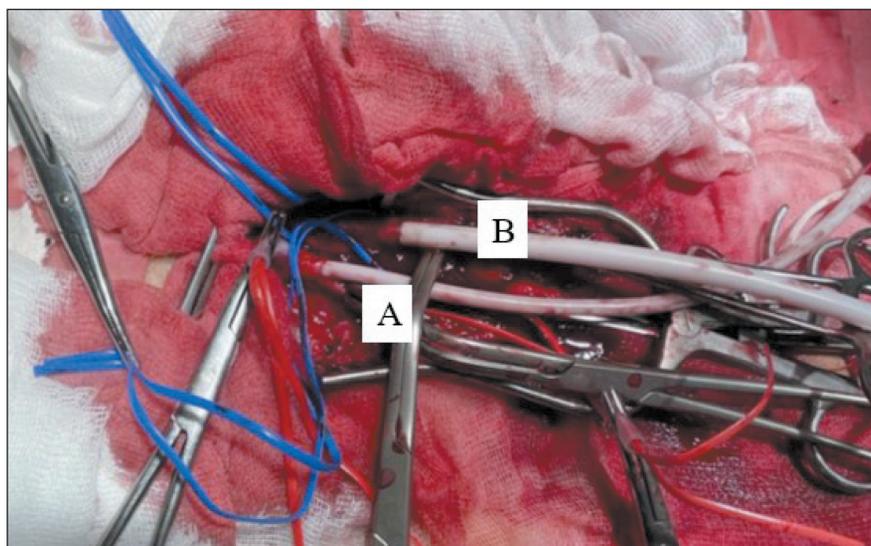


Рис. 2. Интраоперационное фото. Через артериотомическое и венотомическое отверстия в аорту (А) и нижнюю полую вену (В) установлены 2-баллонные катетеры

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Intraoperative photo. Through the arteriotomy and venotomy holes, 2-balloon catheters are installed into the aorta (A) and inferior vena cava (B)

Note: created by the authors

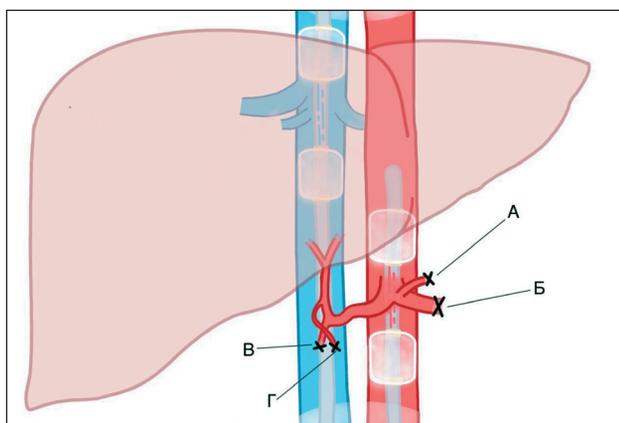


Рис. 3. Схема изолированной химиоперфузии печени: А – перевязанная левая желудочная артерия; Б – перевязанная селезеночная артерия; В – перевязанная правая желудочная артерия; Г – перевязанная гастродуоденальная артерия. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Scheme of isolated liver chemoperfusion. А – ligated left gastric artery; В – ligated splenic artery; В – ligated right gastric artery; Г – ligated gastroduodenal artery. Note: created by the authors

рационных осложнений не отмечено. Препараты крови во время и после процедуры не переливались. Уровень АЛТ и АСТ нормализовался на 3-и сут после операции. Длительность нахождения в отделении реанимации – 1 сут. Пациент выписан на 5-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. В течение 30-дневного амбулаторного наблюдения явлений гематологической и иной токсичности не отмечено.

Через 30 дней после гибридной ИХП выполнена контрольная мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. По шкале mRECIST наблюдается полный ответ опухоли.

Обсуждение

В настоящее время нерешенными остаются вопросы выбора показаний для проведения ИХП и способа проведения манипуляции. В мире ИХП

наиболее часто проводится при нерезектабельном метастатическом поражении печени при прогрессировании увеальной меланомы [6]. В то же время ряд исследователей считает обоснованным применение ИХП у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени при колоректальном раке, нейроэндокринных образованиях и холангиокарциноме [5, 7, 8, 12, 13]. Мы считаем, что на данном этапе развития медицинской науки, достижений лекарственной терапии применение ИХП нужно обсуждать при изолированном поражении печени, когда исчерпаны все доступные консервативные методы лечения и у пациентов с низкой коморбидностью в качестве дополнения к системному лекарственному лечению. Кроме того, ИХП можно проводить теми же препаратами, которые используются при системном лечении у пациентов, у которых по каким-либо причинам (почечная недостаточность, непереносимость системной химиотерапии) необходима редукция дозы химиопрепарата, а основной источник опухоли находится в печени [14, 15].

Преимуществами разработанного способа в сравнении с традиционной ИХП и хемосатурацией с инфузией в печеночную артерию являются:

- малая травматичность – возможность выполнить лапароскопически коррекцию артериальной анатомии – клипирование артерии при 1 типе (наиболее часто встречающемся), а двухбаллонные катетеры установить пункционно;

- нет необходимости в мобилизации НПВ и ее притоков, которая бывает затруднительной при увеличенной в размерах метастатически измененной печени, поскольку перекрытие просвета НПВ и коллатералей осуществляется раздутыми в просвете НПВ баллонами;

- нет необходимости в вено-венозном шунте (из нижней полую и воротной вен в верхнюю полую вену), поскольку системная гемодинамика поддерживается за счет пережатия одной зоны аорты

и пережатия НПВ тотчас выше печени, а тепловая ишемия, при предварительной гепаринизации, в течение 30 мин является допустимой;

– нет необходимости в использовании дорогостоящих фильтров (как при хемосатурации);

– процедуру гибридной ИХП возможно выполнить многократно (традиционную ИХП – только 1 раз).

Что касается продолжительности ИХП, то, по нашему мнению, нет необходимости проводить химиоперфузию в течение 1 ч. Показано, что через 30 мин после химиоперфузии остается не более 7 % активных молекул мелфалана. Таким образом, простота и однообразие выполнения предложенной нами гибридной ИХП, ее низкая стоимость будут способствовать широкому распространению данного метода и позволят провести «большие» рандомизированные исследования, которые по-

ставят точку в обсуждении обоснованности данной новой медицинской технологии и определяют ее место. Чтобы оценить отдаленные результаты, необходимы дальнейшие исследования для валидации полученных результатов.

Заключение

Гибридная изолированная гипертермическая химиоперфузия печени мелфаланом является безопасной для пациента и технически выполнимой для хирурга процедурой. Простота выполнения процедуры будет способствовать более широкому применению и изучению данной медицинской технологии. Для валидации полученных хороших результатов и оценки целесообразности применения данной технологии у пациентов с метастазами колоректального рака в печень необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Полюсало В.Н. Рентгенэндоваскулярные процедуры в лечении больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Российский онкологический журнал. 2014; 19(4): 40–1. [Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Granov D.A., Polusalov V.N. X-ray endovascular procedures in the treatment of patients with unresectable liver metastases of colorectal cancer. Russian Journal of Oncology. 2014; 19(4): 40–1. (in Russian)].
2. Adam R., Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2019; 3(1): 50–6. doi: 10.1002/ags3.12227.
3. Tzeng C., Aloia T. Colorectal Liver Metastases. J Gastrointest Surg. 2012; 17: 195–201. doi: 10.1007/s11605-012-2022-3.
4. Gruber-Rouh T., Naguib N., Eichler K., Ackermann H., Zangos S., Trojan J., Beeres M., Harth M., Schulz B., Nour-Eldin A., Vogl T.J. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. Int J Cancer. 2013; 134: 1225–31. doi: 10.1002/ijc.28443.
5. Alexander H.R., Bartlett D.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Fraker D.L., Royal R., Steinberg S.M., Helsabeck C.B., Beresneva T.H. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center. Ann Surg Oncol. 2009; 16(7): 1852–9. doi: 10.1245/s10434-009-0482-9.
6. Ben-Shabat I., Hansson C., Eilard M., Cahlin C., Rizell M., Lindnér P., Mattsson J., Bagge R. Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. J Vis Exp. 2015; (95): 52490. doi: 10.3791/52490.
7. van Iersel L.B.J., Koopman M., van de Velde C.J.H., Mol L., van Persijn van Meerten E.L., Hartgrink H.H., Kuppen P.J.K., Vahrmeijer A.L., Nortier J.W.R., Tollenaar R.A.E.M., Punt C., Gelderblom H. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. Ann Oncol. 2010; 21(8): 1662–7. doi: 10.1093/annonc/mdp589.
8. Hafström L.R., Holmberg S.B., Naredi P.L., Lindnér P.G., Bengtsson A., Tidebrant G., Scherstén T.S. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. Surg Oncol. 1994; 3(2): 103–8. doi: 10.1016/0960-7404(94)90005-1.
9. Huibers A., DePalo D.K., Perez M.C., Zager J.S., Olofsson Bagge R. Isolated hyperthermic perfusions for cutaneous melanoma in-transit metastasis of the limb and uveal melanoma metastasis to the liver. Clin Exp Metastasis. 2023. doi: 10.1007/s10585-023-10234-6.
10. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., All-Eriksson C., Cahlin C., Elander N., Helgadottir H., Küllgaard J.F., Kinhlut S., Ljuslinder I., Mattsson J., Rizell M., Sternby Eilard M., Ullenhag G.J., Nilsson J.A., Ny L., Lindnér P. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). J Clin Oncol. 2023; 41(16): 3042–50. doi: 10.1200/JCO.2022.01705.
11. Bethlehem M.S., Katsarelias D., Olofsson Bagge R. Meta-Analysis of Isolated Hepatic Perfusion and Percutaneous Hepatic Perfusion as a Treatment for Uveal Melanoma Liver Metastases. Cancers (Basel). 2021; 13(18): 4726. doi: 10.3390/cancers13184726.
12. Eggermont A.M., van Ijken M.G., van Etten B., van der Sijp J.R., ten Hagen T.L., Wiggers T., Oudkerk M., de Boeck G., de Bruijn E.A. Isolated hypoxic hepatic perfusion (IHHP) using balloon catheter techniques: from laboratory to the clinic towards a percutaneous procedure. Hepatogastroenterology. 2000; 47(33): 776–81.
13. Dewald C.L.A., Becker L.S., Maschke S.K., Meine T.C., Alten T.A., Kirstein M.M., Vogel A., Wacker F.K., Meyer B.C., Hinrichs J.B. Percutaneous isolated hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan following right hemihepatectomy in patients with cholangiocarcinoma and metastatic uveal melanoma: peri- and post-interventional adverse events and therapy response compared to a matched group without prior liver surgery. Clin Exp Metastasis. 2020; 37(6): 683–92. doi: 10.1007/s10585-020-10057-9.
14. Vogel A., Ochsenreither S., Zager J.S., Wacker F., Saborowski A. Chemosaturation for primary and secondary liver malignancies: A comprehensive update of current evidence. Cancer Treat Rev. 2023; 113: 102501. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102501.
15. Rowcroft A., Loveday B.P.T., Thomson B.N.J., Banting S., Knowles B. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. HPB (Oxford). 2020; 22(4): 497–505. doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.002.

Поступила/Received 04.10.22

Одобрена после рецензирования/Revised 24.01.2023

Принята к публикации/Accepted 01.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабич Александр Игоревич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: babichmed@mail.ru. SPIN-код: 5754-3035. Author ID (Scopus): 57220602346. ORCID: 0000-0003-2734-0964.

Привалов Максим Александрович, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4126-3540. Researcher ID (WOS): HSG-4293-2023. Author ID (Scopus): 58608967400. ORCID: 0000-0002-6836-4228.

Демко Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3399-8762. Researcher ID (WOS): ACM-4880-2022. Author ID (Scopus): 6602311430. ORCID: 0000-0002-5606-288X.

Рева Виктор Александрович, доктор медицинских наук, преподаватель учебного центра, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8848-3254. Researcher ID (WOS): R-4746-2016. Author ID (Scopus): 37004638600. ORCID: 0000-0001-6705-9849.

Мануковский Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4323-4555. Researcher ID (WOS): C-9762-2018. Author ID (Scopus): 57216418784. ORCID: 0000-0003-0319-814X.

Черемисов Вадим Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9649-7794. Researcher ID (WOS): X-7838-2019. Author ID (Scopus): 56626538400. ORCID: 0000-0001-5979-7745.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Researcher ID (WOS): J-7005-2014. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бабич Александр Игоревич: составление текста рукописи, существенный вклад в разработку концепции научной работы, предоставление интраоперационных фотографий, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Привалов Максим Александрович: разработка концепции научной работы, создание схематического рисунка, редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

Демко Андрей Евгеньевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рева Виктор Александрович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мануковский Вадим Анатольевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Черемисов Вадим Владимирович: общее руководство проектом, анализ научной работы, редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

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

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А), протокол № 3 от 03.03.2021.

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: 24.09.2021).

ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Babich, MD, DSc, Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). E-mail: babichmed@mail.ru. Author ID (Scopus): 57220602346. ORCID: 0000-0003-2734-0964.

Maxim A. Privalov, Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): HSG-4293-2023. Author ID (Scopus): 58608967400. ORCID: 0000-0002-6836-4228.

Andrey E. Demko, MD, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ACM-4880-2022. Author ID (Scopus): 6602311430. ORCID: 0000-0002-5606-288X.

Viktor A. Reva, MD, DSc, Lecturer, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): R-4746-2016. Author ID (Scopus): 37004638600. ORCID: 0000-0001-6705-9849.

Vadim A. Manukovskiy, MD, Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): C-9762-2018. Author ID (Scopus): 57216418784. ORCID: 0000-0003-0319-814X.

Vadim V. Cheremisov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): X-7838-2019. Author ID (Scopus): 56626538400. ORCID: 0000-0001-5979-7745.

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Cluster Oncology named after Professor L.L. Levshin, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-7005-2014. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander I. Babich: drafting of the manuscript, substantial contribution to the study conception, provision of intraoperative photographs, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maxim A. Privalov: study conception, creating a schematic drawing, editing the final version of the article with critical revision and contributing valuable intellectual content.

Andrey E. Demko: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Viktor A. Reva: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vadim A. Manukovskiy: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vadim V. Cheremisov: general project management, analysis of scientific work, editing the final version of the article, critically revising and contributing valuable intellectual content.

Igor V. Reshetov: general project management, 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

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.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (3, lit. A, Budapest St., Saint Petersburg, 192242, Russia), protocol No. 3 dated March 3, 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 24/09/2021).

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Дронова Т.А., Азовский Д.И. Возможности мультимодальной терапии при метастатическом колоректальном раке: случай полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-162-169

For citation: Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., Babyskhina N.N., Ponomaryeva A.A., Larionova I.V., Dronova T.A., Azovsky D.I. Multimodal therapy for metastatic colorectal cancer: a case of complete clinical and radiological response of liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-162-169

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: СЛУЧАЙ ПОЛНОГО КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ

А.Ю. Добродеев¹, Д.Н. Костромицкий¹, А.С. Тарасова¹, С.Г. Афанасьев¹,
Н.Н. Бабышкина^{1,2}, А.А. Пономарева¹, И.В. Ларионова¹, Т.А. Дронова¹,
Д.И. Азовский¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

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

Аннотация

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в мире и занимает 2-е место в структуре смертности от рака. Популяционные исследования показали, что у 25–30 % больных КРР на момент постановки диагноза выявляются синхронные метастазы в печени. Несмотря на современные достижения в онкологии, только у 25 % больных можно выполнить резекцию печени, которая считается единственным способом излечения. В последние годы показания к радикальному лечению метастазов КРР (мКРР) в печень расширились. В связи с внедрением в клиническую практику новых таргетных препаратов частота ответа опухоли на предоперационное лечение увеличилась, что позволяет перевести процесс в резектабельное состояние. При этом у части больных наблюдается полный клинический ответ, который по данным визуальных методов исследования определяется как полное исчезновение метастатических очагов в печени. Однако в 30–70 % случаев в течение первого года наблюдения за больными выявляется рецидив заболевания в печени, и в настоящее время даже при наличии полного регресса метастазов рекомендуется выполнять резекции исходно пораженных сегментов печени. **Описание клинического случая.** В представленной статье описан случай полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени со стойкой ремиссией у больного раком сигмовидной кишки, достигнутой в результате химиотаргетной терапии. В связи с тем, что при молекулярно-генетическом исследовании выявлен диккий тип генов *Kras*, *Nras* и *Braf*, больной получил 3 курса предоперационной терапии по схеме FOLFOXIRI + Цетуксимаб. Хирургическое лечение включало лапароскопическую резекцию сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D3. В последующем проведена адъювантная химиотерапия с использованием оксалиплатина и 5-фторурацила – до 12 курсов. Период наблюдения за больным после окончания лечения составил 16 мес, в течение этого времени признаков рецидива в толстой кишке и метастазов в печени не отмечено. **Заключение.** Современная химиотаргетная терапия при мКРР с синхронными метастазами в печени оказывает выраженное повреждающее действие на опухоль и позволяет в ряде случаев отказаться от резекционного этапа на печени при условии достижения полного клинико-рентгенологического ответа метастазов.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, предоперационная химиотерапия, таргетная терапия, полная регрессия.

MULTIMODAL THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER: A CASE OF COMPLETE CLINICAL AND RADIOLOGICAL RESPONSE OF LIVER METASTASES

A.Yu. Dobrodeev¹, D.N. Kostromitsky¹, A.S. Tarasova¹, S.G. Afanasyev¹,
N.N. Babyshkina^{1,2}, A.A. Ponomaryeva¹, I.V. Larionova¹, T.A. Dronova¹,
D.I. Azovsky¹

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

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

Abstract

Background. Colorectal cancer is one of the most common cancers and the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. Population-based studies have shown that 25–30 % of patients with colorectal cancer have synchronous liver metastases at the time of diagnosis. Despite modern advances in oncology and surgery, only 25 % of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) are suitable for liver resection, which is the only curative treatment option for these patients. In recent years, the indications for curative treatment of mCRC have expanded. Due to the introduction of new targeted drugs into clinical practice, the tumor response rate to preoperative therapy has increased, thus increasing surgical resection rate. Some patients experience a complete clinical response, which is defined as the complete disappearance of liver metastases. However, 30–70 % of patients develop recurrent metastases in the liver within the first year of follow-up, and currently, even in the presence of complete regression of metastases, it is recommended to perform resection of the initially affected hepatic segments. **Case presentation.** We describe a case of complete clinical and radiological response of liver metastases after chemotherapy in a patient with sigmoid colon cancer. Molecular genetic analysis revealed the wild type of the *Kras*, *Nras* and *Braf* genes. The patient received 3 courses of preoperative chemotherapy according to the FOLFOXIRI + Cetuximab regimen. Laparoscopic sigmoid colon resection with D3 lymph node dissection was followed by adjuvant chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil (12 cycles). After 16 months of follow-up, no evidence of colon cancer recurrence and liver metastasis was found. **Conclusion.** Current targeted therapy has demonstrated efficacy in treating mCRC with synchronous liver metastases and makes it possible, in selected cases, to avoid the liver resection provided that a complete clinical and radiological response of the metastases is achieved.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, preoperative chemotherapy, targeted therapy, complete regression.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является серьезной медико-социальной проблемой, занимая 3-е место в структуре онкологической заболеваемости (10 %) и 2-е место среди причин смерти от рака (9,4 %) [1]. На момент постановки диагноза у 25–30 % больных КРР регистрируются метастазы в печени [2]. В данной ситуации резекция первичной опухоли и метастатических очагов в печени в сочетании с химиотерапией остается единственным вариантом лечения, позволяющим добиться 5-летней общей выживаемости у 50–70 % больных [3]. Однако у 80 % больных КРР с метастазами в печени провести хирургическое лечение не представляется возможным из-за неоперабельности процесса в печени [4, 5], у 50–60 % прооперированных больных развивается внутripеченочный рецидив [6].

В последние годы активно разрабатываются новые подходы к лечению метастатического КРР (мКРР) с использованием мультимодальной противоопухолевой лекарственной терапии, ко-

торая позволяет в ряде случаев добиться полного регресса метастатических очагов в печени. Так, если после химиотерапии объективный ответ опухоли достигает 54–56 %, то частота полных ответов не превышает 2,8–4,5 % [7]. Вместе с тем, существует проблема «исчезнувших метастазов», которая создает серьезные сложности при выборе дальнейшей тактики лечения, поскольку известно, что при резекции печени после полного клинико-рентгенологического ответа микроскопически определяемая остаточная опухолевая ткань подтверждается более чем в 80 % наблюдений [8]. В связи с этим определение оптимальной тактики лечения больных мКРР с изолированным поражением печени до сих пор является актуальной задачей.

В статье представлен клинический случай полного клинико-рентгенологического ответа синхронных метастазов в печени со стойкой ремиссией у больного раком сигмовидной кишки.

Клинический случай

Больной Л., 66 лет, самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ с жалобами на дискомфорт в брюшной полости, запоры до 4 сут, примесь крови в стуле. При видеокколоноскопии (24.06.21) в сигмовидной кишке выявлена опухоль до 5 см, которая на 2/3 обтурировала просвет кишки. Гистологическое исследование (№№ 18681–84/21, 29.06.21): аденокарцинома высокой степени дифференцировки. По данным МРТ ОМТ (09.07.21) определяется циркулярная опухоль сигмовидной кишки до 50 мм по длиннику с метастатическим поражением сигмовидных и верхних прямокишечных лимфатических узлов. Уровень РЭА (05.07.21) – 21,95 нг/мл, СА 19-9 – 137,4 Ед/мл. При СКТ органов брюшной полости (12.07.21) в печени выявлено 3 метастатических очага: в VI сегменте – до 12 мм, в VII сегменте – до 13 мм, в VIII сегменте – до 15 мм в диаметре. По данным молекулярно-генетического исследования (23.07.21) выявлен дикий тип генов *Kras*, *Nras*, *Braf*.

По результатам обследования сформулирован клинический диагноз: Рак сигмовидной кишки, обтурационный синдром, компенсированный опухолевый стеноз; метастатическое поражение

VI + VII + VIII сегментов печени; *wtKras*, *wtNras*, *wtBraf*, *MSS*; стадия IVa, сT4aN1M1a. В рамках комбинированного лечения, разработанного в НИИ онкологии ТНИМЦ [9], больному проведено 3 курса предоперационной химиотаргетной терапии по схеме FOLFOXIRI + Цетуксимаб. Предоперационное лечение завершено больному в полном объеме. Нежелательные явления в виде тошноты и лейкопении I степени не требовали коррекции лечения.

При контрольном обследовании со стороны первичной опухоли была отмечена частичная регрессия: по данным видеокколоноскопии (14.10.21) зафиксировано сокращение протяженности опухоли до 3 см и восстановление просвета кишки на 2/3, что было подтверждено при МРТ органов малого таза (13.10.21) – уменьшение размеров опухоли до 30 мм и отсутствие признаков поражения лимфатических узлов. При оценке метастазов в печени установлен полный клинко-рентгенологический ответ: по результатам СКТ органов брюшной полости (12.10.21) признаков метастатического поражения печени не выявлено (рис. 1, 2). Одновременно с этим при лабораторном контроле выявлено снижение уровня РЭА (14.10.21) до 2,3 нг/мл, СА 19-9 – до 13,8 Ед/мл.

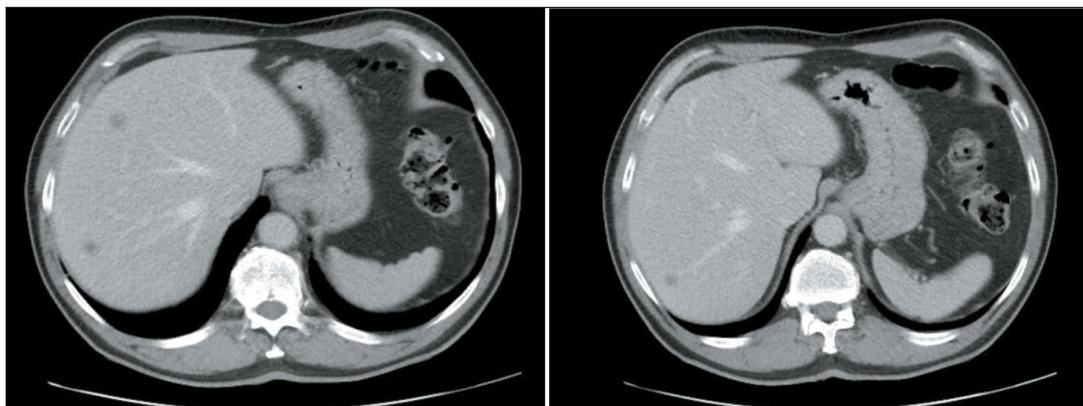


Рис. 1. СКТ печени до начала лечения. Определяются метастатические очаги в VI сегменте до 12 мм, в VII сегменте до 13 мм, в VIII сегменте до 15 мм в диаметре. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Spiral CT of the liver before treatment. Metastatic lesions measuring up to 12 mm in diameter are visualized in segment VI, 13 mm in segment VII, and 15 mm in segment VIII. Note: created by the authors

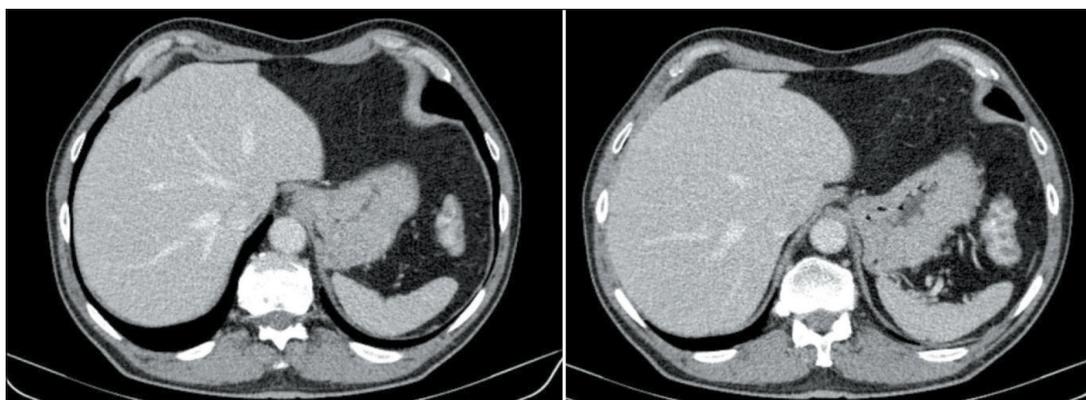


Рис. 2. СКТ печени после 3 курсов предоперационной химиотаргетной терапии. Метастазы в печени не определяются.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Spiral CT of the liver after 3 cycles of preoperative chemotherapy with targeted therapy. Liver metastases are not visualized. Note: created by the authors

Для определения дальнейшей тактики лечения проведен мультидисциплинарный консилиум (16.10.21) с участием хирурга, химиотерапевта и анестезиолога, по результатам которого принято решение о выполнении лапароскопической резекции сигмовидной кишки с последующей адьювантной химиотерапией с использованием оксалиплатина и 5-фторурацила (до 12 курсов). В связи с исходным глубоким интрапаренхиматозным расположением метастазов и вовлечением в процесс 3 сегментов печени от выполнения правосторонней гепатэктомии было решено отказаться.

Больному выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D3 (17.10.21), при этом диссеминации по брюшине и метастазов в печени выявлено не было. Послеоперационный период протекал гладко. По данным послеоперационного гистологического исследования зафиксирован лечебный патоморфоз опухоли II степени (TRG 2 по шкале А.М. Mandard), без прорастания серозной оболочки кишки и метастатического поражения лимфатических узлов.

Таким образом, сформулирован окончательный клинический диагноз: Рак сигмовидной кишки, обтурационный синдром, компенсированный опухолевый стеноз; метастатическое поражение VI + VII + VIII сегментов печени. wtKras, wtNras, wtBraf, MSS; стадия IVa, cT4aN1M1a. Состояние после 3 курсов предоперационной химиотаргетной терапии по схеме FOLFOXIRI + Цетуксимаб с эффектом частичной регрессии опухоли сигмовидной кишки и полной регрессией метастазов в печени. Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с лимфодиссекцией D3 (17.10.21). Патологоанатомическая стадия IIa, урT3N0M0.

На 12-е сут после операции начата адьювантная химиотерапия. Больной завершил адьювантное лечение в запланированном объеме. Через 16 мес после окончания химиотерапии при контрольном обследовании (октябрь 2023 г.) признаков рецидива в толстой кишке и метастазов в печени не отмечено. В настоящее время больной продолжает находиться под динамическим наблюдением в НИИ онкологии ТНИМЦ.

Обсуждение

В настоящее время при КРР с изолированными синхронными метастазами в печени перспективным является мультимодальный подход [10], включающий химио- и таргетную терапию в сочетании с хирургическим лечением. Из противоопухолевой лекарственной терапии наиболее часто применяется химиотерапия (в основном дуплеты на основе препаратов из группы фторпиримидинов – FOLFOX, CAPOX, XELOX и FOLFIRI), а также таргетная терапия с использованием моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста VEGF (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста EGFR (цетуксимаб

или панитумумаб). Объективный ответ опухоли при данной химиотаргетной терапии составляет 44,8–62 % [11].

С позиций интенсификации лечения для усиления непосредственного эффекта химиотерапии, повышения резектабельности метастазов в печени и улучшения выживаемости больных КРР в последние годы активно стали применяться триплеты, состоящие из фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана. В частности, данными исследования GONO [12] показано, что частота радикальных резекций печени после химиотерапии по схеме FOLFOXIRI была достоверно выше и составила 36 % по сравнению со схемой FOLFIRI – 12 %. Кроме того, современная химиотерапия может оказывать выраженное повреждающее действие на метастазы в печени, что позволяет выполнять паренхимосберегающие оперативные вмешательства [7]. Однако если неоадьювантная химиотерапия приводит к полному исчезновению печеночных метастазов, то это снижает возможности хирургического лечения, поскольку возникают сложности для интраоперационной идентификации очагов поражения [10].

По данным литературы, частота «исчезнувших метастазов» варьирует в широком диапазоне (6–37 %) и зависит от используемых методов визуализации и схем противоопухолевой лекарственной терапии [13]. При этом доля больных, у которых после неоадьювантного лечения исчезли все метастазы в печени, крайне невелика (0–6 %). В нашем клиническом наблюдении полный клинико-рентгенологический ответ достигнут по всем 3 метастазам в печени. Вместе с тем, полное исчезновение метастазов обычно является рентгенологическим, а не биологическим фактом. В систематическом обзоре 11 исследований показано, что у 65 % больных с рентгенологически подтвержденными «исчезнувшими метастазами» при лапаротомии определялось метастатическое поражение печени [14].

Как известно, при химиотерапии одним из факторов, достоверно влияющим на улучшение выживаемости больных мКРР, является полный патоморфологический ответ (pCR) опухоли. Так, если у больных с pCR отмечается достоверное повышение 10-летней общей и безрецидивной выживаемости до 85,2 и 73,3 %, то у больных без pCR выживаемость составляет всего 31,3 и 15,2 % соответственно ($p < 0,05$) [15].

При сопоставлении клинико-рентгенологического и патоморфологического ответа метастазов в печени зачастую выявляются несоответствия в полученных результатах [8]. В частности, в ранее проведенной нами работе [9] установлено, что из 2 (8,7 %) полных клинико-рентгенологических ответов при морфологическом исследовании послеоперационного материала в 1 (4,4 %) случае подтверждено отсутствие опухоли (TRG1), в 1

(4,4 %) случае имелись единичные остаточные опухолевые клетки (TRG2). Похожие результаты получены в исследовании R. Adam [16], pCR наблюдался у 4 % больных, перенесших резекцию печени по поводу метастазов КРР, но ни у одного из них не было полного рентгенологического ответа. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется поиску дополнительных прогностических факторов, позволяющих выбрать оптимальную тактику лечения больных мКРР. На данный момент известны следующие независимые предикторы полного ответа и благоприятного течения заболевания: размеры метастазов в печень <3 см и исходный уровень РЭА <20 нг/мл [15], что согласуется с нашими результатами и подтверждается представленным клиническим наблюдением.

При «исчезнувших метастазах» перед хирургами встает достаточно сложный выбор – произвести резекцию печени с определявшимися ранее метастазами или нет? В литературном обзоре [17], в который было включено 15 исследований с участием 2955 больных мКРР с поражением печени, показано, что у пациентов, которым выполнялась резекция печени с «исчезнувшими метастазами», отмечался более длительный безрецидивный период, по сравнению с пациентами без оперативного вмешательства на печени, однако значимых различий в общей выживаемости больных в зависимости от тактики лечения не выявлено.

В настоящее время к основным методам оценки печеночных метастазов относится КТ с контрастным усилением, МРТ и интраоперационное УЗИ. При этом если «исчезнувшие метастазы», установленные по данным КТ, подтверждаются результатами интраоперационного УЗИ, то частота полных ответов составляет 24–96 % (медиана – 77,5 %); если в дополнение к КТ используются МРТ и интраоперационное УЗИ с контрастным усилением, то частота полных ответов повышается до 75–94 % (медиана – 89 %). Таким образом, сочетание КТ с контрастным усилением, МРТ и интраоперационным УЗИ обеспечивает точную диагностику «исчезнувших метастазов» с полным ответом. При наличии данных условий динамическое наблюдение

«исчезнувших метастазов» может рассматриваться как альтернатива резекции печени.

Эти результаты бросают вызов нынешней догме об обязательной резекции всех «исчезнувших метастазов» в пользу стратегии «Watch and Wait» у тщательно отобранной категории больных. Безопасность и онкологическая целесообразность динамического наблюдения «исчезнувших метастазов» у всех больных мКРР с поражением печени должны быть определены в проспективных рандомизированных исследованиях, сравнивающих резекцию печени и выжидательную тактику. В связи с тем, что больные КРР с метастатическим поражением печени представляют собой достаточно гетерогенную группу, на данный момент выбор тактики лечения для каждого больного должен определяться индивидуально с участием мультидисциплинарной команды, включающей рентгенологов, хирургов, химиотерапевтов, радиологов и патоморфологов.

Заключение

Лечение больных мКРР с синхронными метастазами в печени в эпоху современной химиотаргетной терапии дает возможность повысить повреждающее воздействие как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги в печени, провести конверсию нерезектабельного процесса в операбельное состояние и увеличить выживаемость больных, ранее считавшихся инкурабельными. Однако в случае достижения полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени возникают вопросы по выбору дальнейшей тактики ведения данной категории больных. Большинство исследователей считают, что выжидательная тактика приводит к рецидиву в месте «исчезнувших» метастазов, с другой стороны, имеются сообщения о стойкой ремиссии без применения резекционных этапов. В связи с отсутствием рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме, в настоящее время объем необходимого лечения определяется с учетом клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса, а также возможностей и опыта конкретного лечебного учреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Engstrand J., Strömberg C., Nilsson H., Freedman J., Jonas E. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer-towards a clinically relevant definition. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(1): 228. doi: 10.1186/s12957-019-1771-9.
3. Calderon Novoa F., Ardiles V., de Santibañes E., Pekolj J., Goransky J., Mazza O., Sánchez Claría R., de Santibañes M. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel).* 2023; 15(7): 2113. doi: 10.3390/cancers15072113.
4. Mohamad I., Barry A., Dawson L., Hosni A. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia.* 2022; 39(1): 611–9. doi: 10.1080/02656736.2021.1923836.

5. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
6. de Jong M.C., Pulitano C., Ribero D., Strub J., Mentha G., Schlick R.D., Choti M.A., Aldrighetti L., Capussotti L., Pawlik T.M. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* 2009; 250(3): 440–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b4539b.
7. Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Coateau C., Buysse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(2): 229–37. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113. Corrected and republished in: *J Clin Oncol.* 2023; 41(19): 3469–77.

8. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3939–45. doi: 10.1200/JCO.2006.05.8727.
9. Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А., Ермоленко Р.В., Фролова И.Г., Черемисина О.В. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком с изолированным поражением печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(6): 17–24. [Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., Babyshkina N.N., Ponomaryeva A.A., Ermolenko R.V., Frolova I.G., Cheremisina O.V. Short-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients with isolated liver metastasis. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(6): 17–24. (in Russian)]. doi:10.21294/1814-4861-2022-21-6-17-24.
10. Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*. 2019; 11(2): 150–72. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.150.
11. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, Arena V, Adducci E, Capelli G, Vecchio F.M., Giovannini I, Nuzzo G, Giuliano F. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery*. 2019; 165(4): 712–20. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.005.
12. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1670–6. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
13. Martin J, Petrillo A, Smyth E.C., Shaïda N, Khwaja S, Cheow H.K., Duckworth A, Heister P, Praseedom R, Jah A, Balakrishnan A, Harper S, Liao S, Kosmoliaptis V, Huguet E. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020; 11(10): 761–808. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.761.
14. Araujo R.L.C., Milani J.M., Armentano D.P., Moreira R.B., Pinto G.S.F., de Castro L.A., Lucchesi F.R. Disappearing colorectal liver metastases: Strategies for the management of patients achieving a radiographic complete response after systemic chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2020; 121(5): 848–56. doi: 10.1002/jso.25784.
15. Xu D., Yan X.L., Liu J.M., Li J., Xing B.C. The characteristics and long-term survival of patients with colorectal liver metastases with pathological complete response after chemotherapy. *J Cancer*. 2020; 11(21): 6256–63. doi: 10.7150/jca.47911.
16. Adam R, Wicherts D.A., de Haas R.J., Aloia T, Lévi F, Paule B., Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D., Castaing D. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1635–41. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7471.
17. Barimani D., Kauppila J.H., Stureson C., Sparrelid E. Imaging in disappearing colorectal liver metastases and their accuracy: a systematic review. *World J Surg Onc*. 2020; 18. doi: 10.1186/s12957-020-02037-w.

Поступила/Received 09.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 04.03.2024

Принята к публикации/Accepted 07.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Костромицкий Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Пonomарева Анастасия Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Ларионова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Дронова Татьяна Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммуноонкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3516-2517. Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

Азовский Даниил Игоревич, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1540-2016. Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добродеев Алексей Юрьевич: разработка концепции научной работы, написание текста.

Костромицкий Дмитрий Николаевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Тарасова Анна Сергеевна: сбор и обработка материала.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.

Бабьшклина Наталья Николаевна: редактирование.

Пономарева Анастасия Алексеевна: сбор и обработка материала.

Ларионова Ирина Валерьевна: редактирование.

Дронова Татьяна Анатольевна: сбор и обработка материала.

Азовский Даниил Игоревич: сбор и обработка материала, написание текста.

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 № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 6 от 21.05.2020 г.

Информированное согласие

От больного получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 13.12.2023).

ABOUT THE AUTHORS

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

Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Senior Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Natalia N. Babyshkina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Anastasia A. Ponomareva, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

Irina V. Larionova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Tatyana A. Dronova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

Daniil I. Azovsky, MD, Postgraduate, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HNS-4243-2023. ORCID: 0000-0001-7375-9585.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksey Yu. Dobrodeev: study conception and design, writing of the manuscript.

Dmitry N. Kostromitsky: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Anna S. Tarasova: data collection and analysis.

Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.

Natalia N. Babyshkina: editing of the manuscript.

Anastasia A. Ponomareva: data collection and analysis.

Irina V. Larionova: editing of the manuscript.

Tatyana A. Dronova: data collection and analysis.

Daniil I. Azovsky: data collection and analysis, 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

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 “Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer.”

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 6 dated May 21, 2020.

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 13.12.2023).

Для цитирования: *Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Кайгородова Е.В., Ермоленко Р.В., Самцов Е.Н., Фролова И.Г., Черемисина О.В.* Случай полной морфологической регрессии при комбинированном лечении резектабельного Her2/неу-позитивного рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-170-177

For citation: *Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Spirina L.V., Kaigorodova E.V., Ermolenko R.V., Samtsov E.N., Frolova I.G., Cheremisina O.V.* A case of pathological complete regression in combined modality treatment of resectable her2/neu-positive gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(1): 170–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-170-177

СЛУЧАЙ ПОЛНОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО HER2/NEU-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

**А.В. Августинович¹, С.Г. Афанасьев¹, Л.В. Спирина^{1,2}, Е.В. Кайгородова^{1,2},
Р.В. Ермоленко¹, Е.Н. Самцов¹, И.Г. Фролова¹, О.В. Черемисина¹**

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Актуальность. Гиперэкспрессия Her2neu встречается у 15–20 % больных раком желудка и коррелирует с неблагоприятным течением заболевания. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай полной морфологической регрессии резектабельной опухоли желудка с гиперэкспрессией Her2/neu. Пациент получил комбинированное лечение, включающее 8 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме mFLOT + трастузумаб с последующим хирургическим вмешательством в объёме R0- резекции. Добавление таргетной терапии не оказало негативного влияния на течение периоперационного периода. При плановом морфологическом исследовании операционного материала получено заключение о полном лечебном патоморфозе опухоли (Mandart TGR1). К настоящему времени пациент наблюдается в течение 27 мес без признаков рецидива заболевания. **Заключение.** Тотальная неоадьювантная химиотерапия по схеме mFLOT с трастузумабом при операбельном раке желудка с гиперэкспрессией Her2/neu позволяет надеяться на улучшение отдалённых результатов лечения.

Ключевые слова: рак желудка, гиперэкспрессия Her2neu, комбинированное лечение, неоадьювантная терапия, полная регрессия опухоли.

A CASE OF PATHOLOGICAL COMPLETE REGRESSION IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF RESECTABLE HER2/NEU-POSITIVE GASTRIC CANCER

**A.V. Avgustinovich¹, S.G. Afanasyev¹, L.V. Spirina^{1,2}, E.V. Kaygorodova^{1,2},
R.V. Ermolenko¹, E.N. Samtsov¹, I.G. Frolova¹, O.V. Cheremisina¹**

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Overexpression of Her2neu occurs in 15–20% of patients with gastric cancer and correlates with an unfavorable prognosis. **Case report.** We report a case of pathological complete regression of resectable gastric cancer with Her2/neu overexpression. The patient received combined modality treatment including 8

cycles of neoadjuvant chemotherapy with mFLOT + trastuzumab followed by R0 resection. The addition of targeted therapy did not have a negative impact on the perioperative period. Histological examination of the surgical specimen revealed pathological complete response (Mandard TGR1). Currently, the patient has been followed-up for 27 months without signs of disease relapse. **Conclusion.** Total neoadjuvant chemotherapy with mFLOT+ trastuzumab for operable gastric cancer with Her2/neu overexpression allows us to hope for improved long-term treatment outcomes.

Key words: gastric cancer, Her2/neu overexpression, combined modality treatment, neoadjuvant therapy, complete tumor regression.

Введение

Несмотря на устойчивую тенденцию последних десятилетий по снижению заболеваемости раком желудка (РЖ), которая наблюдается как в мировом масштабе, так и в Российской Федерации, показатели смертности при данном заболевании остаются достаточно высокими. По данным мировой литературы, в 2020 г. уровень заболеваемости РЖ равнялся 5,6 % (5-е ранговое место в общей структуре злокачественных новообразований), тогда как по показателю смертности (7,7 %) рак желудка находился на 4-м месте. В нашей стране в 2021 г. рак желудка по показателю заболеваемости занял 6-е ранговое место (5,7 %) среди всех злокачественных новообразований (ЗНО): у мужчин – 4-е (7,0 %), у женщин – 8-е (4,2 %). Однако по уровню смертности в российской популяции рак желудка стабильно удерживает 2-е ранговое место (9,0 %) как в общей структуре среди всех ЗНО, так и вне зависимости от пола больных, занимая 2-е место ранговое место по этому показателю у мужчин (10,0 %) и у женщин (7,9 %) [1, 2].

За последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению как резектабельного, так и диссеминированного РЖ. При раке желудка стадии T \geq 2N \pm M0 в качестве стандарта рассматривается комбинированное лечение, сочетающее различные варианты неoadъювантной и/или периоперационной химиотерапии с радикальным оперативным вмешательством. При неоперабельном РЖ широкое применение получали таргетные препараты [3, 4].

Согласно современным представлениям, РЖ является генетически гетерогенным заболеванием. Большой интерес в плане прогноза, клинического течения и ответа на лекарственную терапию представляет группа новообразований с позитивным Her2/neu-статусом. Her2/neu (также известный как онкоген эритроблостома B2, ERBB2) принадлежит к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Это протоонкоген, белковый продукт которого представляет собой мембраносвязанный тирозинкиназный рецептор, который при активации способствует пролиферации клеток и развитию различных вариантов эпителиальных ЗНО, в том числе рака желудка. В рекомендуемых алгоритмах тестирования статус Her2/neu должен быть сначала проверен иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Положительные (ИГХ 3+) или от-

рицательные (ИГХ 0 или 1+) результаты Her2/neu не требуют дальнейшего тестирования с помощью гибридизации *in situ*. В случаях с ИГХ 2+ (т. е. сомнительной, от слабой до умеренной, полной или базолатеральной или латеральной мембранной реактивности в \geq 10 % опухолевых клеток) обязательно проводят гибридизацию *in situ* с ДНК-зондами (Her2/CEP17 (центромерная область хромосомы 17) или только Her2). Оценку на основе соотношения или количества копий сигналов используют для определения окончательного статуса Her2/neu. В частности, результаты теста на гибридизацию *in situ* при соотношении Her2/CEP17 \geq 2 или среднем количестве копий Her2 \geq 6,0 сигналов на клетку считаются положительными [5].

Известно, что при метастатическом РЖ гиперэкспрессия белка Her2/neu встречается у 7,3–22,1 % больных, чаще он наблюдается при кишечном гистологическом варианте данной опухоли [6, 7]. Наличие гиперэкспрессии Her2/neu коррелирует с неблагоприятным течением РЖ. Так, по данным южнокорейских авторов, она чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов, возникновением гематогенных метастазов, большей частотой местных рецидивов и распространенностью первичной опухоли [8]. Перспективной стратегией лечения этой категории пациентов является использование трастузумаба, эффективность которого доказана при лечении Her2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Комбинация трастузумаба со стандартной неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) значительно увеличила частоту полного клинико-морфологического ответа со стороны первичной опухоли и показатели выживаемости без прогрессирования у данной категории больных РМЖ [9]. В исследовании ToGA (Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer) также продемонстрирована эффективность трастузумаба при метастатическом РЖ (мРЖ). При этом медиана продолжительности жизни пациентов с гиперэкспрессией Her2/neu (ИГХ2+/FISH + или ИГХ3+) при добавлении к химиотерапии трастузумаба составила 16 мес по сравнению с 11,8 мес у больных, получавших химиотерапию в монорежиме [10].

Однако данных о применении трастузумаба в неoadъювантном режиме у пациентов с операбель-

ным Her2-позитивным раком желудка недостаточно, большинство предпринятых исследований находятся в стадии клинического изучения. В частности, первые результаты по исследованию EORTC-1203-GITCG – the INNOVATION-trial ожидаются в 2025 г. По данным отечественных авторов, в исследовании RussTrastPractik, включавшем 15 пациентов с операбельным местнораспространенным Her2-положительным раком желудка, при назначении трастузумаба в сочетании с HAXT по схемам FLOT (n=4) и mFOLFOX (n=11) полная регрессия опухоли (TRG1) зарегистрирована в 20 % случаев, снижение стадии по результатам послеоперационного морфологического исследования составило 53,0 % [11].

В отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в настоящее время проводится исследование по оценке эффективности комбинированного лечения операбельного рака желудка с применением модифицированной схемы химиотерапии по схеме FLOT, согласно которой больные получают все 8 курсов в неoadъювантном режиме, кроме того, с учетом молекулярно-генетических особенностей первичной опухоли дополнительно назначаются пембролизумаб при позитивном PDL1-статусе (CPS>10) или трастузумаб при Her2-позитивным раке желудка [12]. Представляем клинический случай полной морфологической регрессии опухоли у пациента с операбельным Her2-позитивным раком желудка, который получал комбинированное лечение по этой схеме.

Описание клинического случая

Пациент Г., 69 лет, поступил в отделение абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в марте 2021 г. При госпитализации предъявлял жалобы на дискомфорт в эпигастрии после приема, прогрессирующую потерю веса в течение 2 мес. По месту жительства выявлен рак желудка. Больной самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ, где по результатам комплексного обследования в условиях амбулаторно-поликлинического отделения диагноз был подтвержден.

По данным видеогастроскопии (16.03.21): от уровня угла желудка по малой кривизне и передней стенке определяется плоский язвенный дефект каменной плотности с приподнятыми краями, дистальный край образования расположен на уровне препилорического отдела желудка. Выполнена биопсия, 4 фрагмента. Строение эпителия субкардии и дна желудка соответствует фундальному типу строения. Привратник не смыкается, просвет канала привратника не изменен, свободно проходим для аппарата. Луковица ДПК емкая, слизистая мелковорсинчатая. Заключение: опухоль выходного отдела желудка.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости с внутривенным кон-

трастированием (30.03.21): стенки желудка в области антрального отдела утолщены до 15 мм, просвет органа сужен, перигастральная инфильтрация не выражена; признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и паренхиматозных органов не выявлено. Заключение: опухоль антрального отдела желудка (рис. 1).

Заключение по результатам гистологического (№ 6744–47/21, 29.03.21) и ИГХ (№ 379/21 (ЭГДС), 29.03.21) исследований: аденокарцинома высокой степени дифференцировки. ICD-O code 8140/3. C-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako) статус положительный (3+) (рис. 2).

По результатам обследования сформулирован клинический диагноз: Рак антрального отдела желудка cT3N0M0 стадии. С учетом распространенности первичной опухоли и данных морфологического исследования принято решение о проведении неoadъювантной химиотерапии по модифицированной схеме FLOT + трастузумаб: доцетаксел в дозе 50 мг/м² внутривенно капельно, оксалиплатин в дозе 85 мг/м² внутривенно капельно, длительность инфузии – 2 ч, лейковорин в дозе 200 мг/м² внутривенно капельно, длительность инфузии – 2 ч, 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м² в течение 46–48 ч (повторный курс через 2 нед); трастузумаб вводился в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 нед. До начала комбинированного лечения, 06.04.21 выполнена диагностическая лапароскопия, при ревизии брюшной полости данных за метастазы по брюшине не получено.

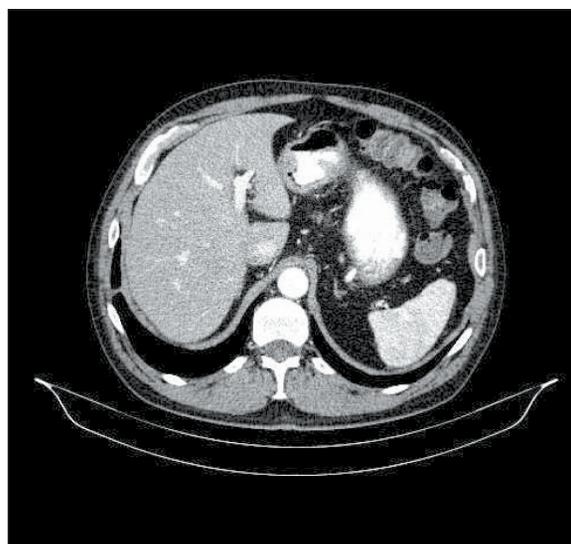


Рис. 1. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. СКТ органов брюшной полости до начала лечения. В антральном отделе желудка определяется утолщение стенок за счет опухолевой инфильтрации.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Spiral CT of the abdominal organs before treatment. Tumor infiltration of the walls of the antrum of the stomach.

Note: created by the authors

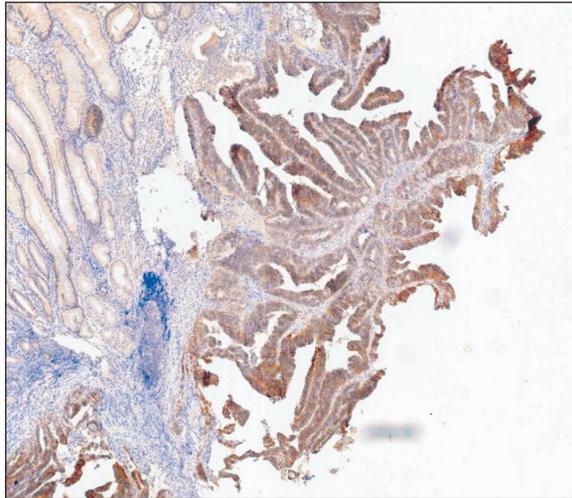


Рис. 2. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. Гиперэкспрессия Her2/neu. Гистологический сканер Aperio AT2, Leica, $\times 400$.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Microphoto. Immunohistochemistry. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Overexpression of Her2/neu. Histological scanner Aperio AT2, Leica, $\times 400$.
 Note: created by the authors

В соответствии с планом комбинированного лечения в период с 09.04.21 по 06.08.21 проведено 8 курсов предоперационной химиотаргетной терапии по схеме mFLOT + трастузумаб, которую больной перенес относительно удовлетворительно, из побочных реакций отмечались тошнота, лейкопения лёгкой степени. Побочные эффекты купировались назначением стандартной консервативной терапии, дополнительных перерывов между курсами НАХТ не требовалось.

При контрольном обследовании по данным видеогастроскопии (30.08.21): от уровня угла желудка по малой кривизне и передней стенке определяется эпителизованный рубец с упорядоченной структурой слизистой, стенка желудка на этом уровне умеренно ригидна. Дистальный край образования расположен на уровне препиллорического отдела желудка в виде гиперплазированного рубца. Складки слизистой желудка расположены в продольном направлении, подвижны, эластичны. Заключение: регрессия опухоли. При СКТ-контроле органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (31.08.21): признаков опухолевого роста в желудке не выявлено. Заключение: регрессия опухоли (рис. 3).

В запланированные сроки, через 4 нед после завершения НАХТ в соответствии с планом комбинированного лечения, 07.09.21 больному выполнена радикальная операция в объёме видеоассистированной субтотальной дистальной резекции желудка с перигастральной лимфодиссекцией D2. Интра- и послеоперационный период протекали без особенностей, осложнений не наблюдалось. Больной выписан из стационара в

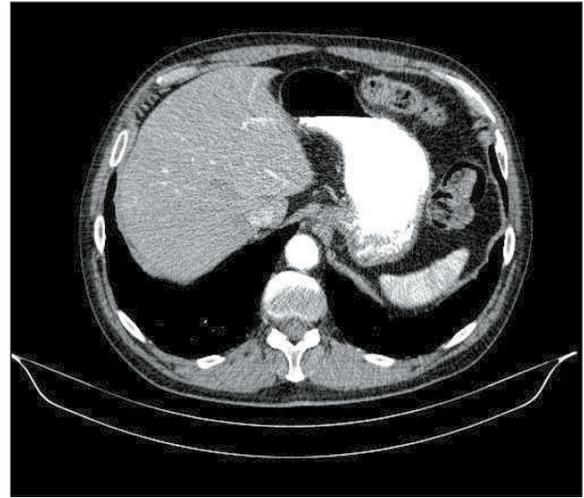


Рис. 3. Больной Г., 69 лет. Диагноз: Рак антрального отдела желудка. СКТ органов брюшной полости после завершения неoadъювантной химиотаргетной терапии. В антральном отделе желудка опухоль не определяется.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. Patient G., 69 years. Diagnosis: Cancer of the antrum of the stomach. Spiral CT of the abdominal organs after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab. The tumor in the antrum of the stomach is not visualized. Note: created by the authors

удовлетворительном состоянии на 8-е сут после операции, швы сняты на 10-е сут после операции в амбулаторных условиях.

При плановом послеоперационном гистологическом исследовании зафиксирован полный лечебный патоморфоз опухоли по шкале А.М. Mandard [TRG1], границы резекции, 11 исследованных лимфоузлов – без особенностей. Таким образом, установлен окончательный диагноз: Рак антрального отдела желудка cT3N0M0/ypT0N0M0 стадии. С учетом завершенности комбинированного лечения и данных послеоперационного гистологического исследования адъювантная химиотерапия не назначалась.

При динамическом наблюдении в течение 27 мес после завершения комбинированного лечения, по данным плановых контрольных обследований признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время препарат трастузумаб (рекомбинантное ДНК-производное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека – Her2) является основой эффективной терапии при лечении Her2-положительного рака молочной железы и желудка. В 1998 г. данный препарат одобрен для лечения Her2-положительного (позитивного или с доказанной амплификацией онкогена Her2 или избыточной экспрессией белка Her2 в опухоли) метастатического рака молочной железы [13]. В дальнейшем показана его эффектив-

ность при лечении больных с диссеминированным РЖ [14]. Включение трастузумаба в стандарты лечения рака желудка основано на результатах исследования III фазы ToGA (ClinicalTrials.gov: NCT01041404), которые показали, что добавление трастузумаба к схеме капецитабин + цисплатин или фторурацил + цисплатин улучшало показатели общей выживаемости (ОВ) у больных диссеминированным Her2-положительным раком желудка или гастро-пищеводного перехода от 11,1 (при полихимиотерапии в монорежиме) до 13,8 мес (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,60–0,91; $p=0,0048$) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) от 5,5 до 6,7 мес (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,85; $p=0,0002$) соответственно. При наличии гиперэкспрессии Her2/neu (ИГХ2+/FISH + или ИГХ3+) показатели ОВ возрастали до 16,0 мес [10]. В дальнейших исследованиях, посвященных оценке эффективности сочетания трастузумаба и паклитаксела при лечении больных с Her2-положительным мРЖ, получены аналогичные результаты. В частности, по данным К. Nishikawa et al. (2017) [15] применение данной комбинации у больных мРЖ в исследовании II фазы JFMC45-1102 не сопровождалось значительной и/или неконтролируемой токсичностью и привело к увеличению медианы ВБП и ОВ до 5,1 и 17,1 мес соответственно.

Было бы логично ожидать, что включение трастузумаба в схемы комбинированного лечения больных с резектабельным Her2-положительным раком желудка будет также сопровождаться улучшением отдаленных результатов. Однако данные литературы не позволяют утвердительно ответить на этот вопрос, поскольку пока не представлены окончательные результаты проводимых клинических исследований (PETRARCA, INNOVATION, PERHER и др.) [11, 16]. В ряде публикаций положительно оцениваются первые итоги применения трастузумаба в сочетании с периоперационной химиотерапией при Her2-положительным резектабельном РЖ [17, 18]. В частности, в испанском исследовании НЕОНХ II фазы оценивались эффективность и токсичность схемы периоперационной химиотаргетной терапии, включающей капецита-

бин, оксалиплатин и трастузумаб (XELOX-T) у 36 пациентов с Her2-положительным резектабельным раком желудка или гастро-пищеводного перехода. После трех курсов предоперационной терапии у 14 (38%) пациентов наблюдался частичный ответ, у 18 (50%) – стабилизация заболевания. Оперирован 31 больной, у 28 (90%) выполнена резекция R0, 3 (9,6%) пациента умерли от хирургических осложнений. В послеоперационном периоде 24 пациентам удалось продолжить терапию по схеме XELOX-T, из них 22 больных завершили поддерживающую терапию трастузумабом. Медиана наблюдения равнялась 24,1 мес, при этом показатель 18-месячной ВБП составил 71% (95% ДИ 53–83%) [19]. В ряде сообщений указывается на увеличение частоты полных морфологических регрессий при дополнительном назначении трастузумаба у данной категории больных [17, 18]. В настоящее время многие авторы отмечают значимую положительную корреляцию между увеличением уровня ОВ и полной морфологической регрессией первичной опухоли в ответ на проведенное лечение [20, 21].

В представленном клиническом наблюдении описан персонифицированный подход в комбинированном лечении Her2-позитивного рака желудка. В результате неoadьювантной химиотерапии по схеме mFLOT в сочетании с трастузумабом получена полная морфологическая регрессия. Важным обстоятельством является благоприятный профиль безопасности препарата. Максимальным проявлением токсичности у данного пациента явилась лейкопения лёгкой степени, не потребовавшая отмены лечения, увеличения перерывов между курсами или редукции дозы препаратов и не отразившаяся на течении послеоперационного периода. При динамическом наблюдении в течение более 2 лет после завершения комбинированного лечения признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено. Дальнейшее изучение применения таргетной терапии при гиперэкспрессии Her2/neu у больных операбельным раком желудка позволяет надеяться на улучшение отдалённых результатов лечения данной категории пациентов РЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М., 2022. 252 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3S2): 308–323. [*Besova N.S., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Malikhova O.A., Protsenko S.A., Ryabov A.B., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Malignant tumors.* 2019; 9(3S2): 308–323. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323.

4. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikaer 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 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
5. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C., Ventura C.B., Ismaila N., Benson A.B. 3rd, Carrato A., Gulley M.L., Jain D., Kakar S., Mackay H.J., Streutker C., Tang L., Troxell M., Ajani J.A. HER2 Testing and

Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 Feb; 35(4): 446–464. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836.

6. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura R.Y, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012; 2(5): 637–50. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.2.

7. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Ruschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun; 52(7): 797–805. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.

8. Im S.A., Lee K.E., Nam E., Kim D.Y., Seong C.M., Park H.Y., Han W.S., J.Y., Lee S.N. The prognostic significance of the overexpression of HER-2/ neu in Korean gastric carcinomas and the in vitro effects of Anti-HER-2/neu antibody on cell growth in the gastric carcinoma cell lines. *Cancer Res Treat*. 2003; 35(2): 109–16. doi:10.4143/crt.2003.35.2.109.

9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Baronio R., Feyereislova A., Barton C., Valagussa P., Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010; 375 (9712): 377–384. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.

10. 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., Ruschoff 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.

11. Орлова Р.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Жукова Н.В., Авраменко И.В., Андросова А.В., Жукова А.Е., Иванова А.К., Попова Н.В. Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-положительного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ). *Медицинский алфавит*. 2020; (38): 46–51. [Orlova R.V., Belyak N.P., Kutukova S.I., Zhukova N.V., Avramenko I.V., Androsova A.V., Zhukova A.E., Ivanova A.K., Popova N.V. Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive, resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis). *Medical alphabet*. 2020; (38): 46–51. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-38-46-51.

12. Августининович А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Костромитский Д.Н., Спирина Л.В., Черемисина О.В. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(1): 11–19. [Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Kostromitsky D.N., Spirina L.V., Cheremisina O.V. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(1): 11–19. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-19.

13. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim Y.M., Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu over-expressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 1998; 58(13): 2825–31.

14. Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Терапия HER2-положительного рака желудка – обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 45–54. [Chayka A.V., Gusakova M.S., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kaprin A.D. HER2-positive cancer therapy – review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway. *Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 45–54. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54.

15. Nishikawa K, Takahashi T, Takaihi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Boku N, Yamada Y, Kodera Y, Yoshida K, Morita S, Sakamoto J, Saji S, Kitagawa Y. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-na ve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer*. 2017; 140(1): 188–196. doi:10.1002/ijc.30383.

16. Zhu Z, Gong Y.B., Xu H.M. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Chronic Dis Transl Med*. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.03.004>.

17. Hofheinz R, Hegewischbecker S, Thusspatience P.C., Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, Homann N, Heinemann V, Pohl M, Tannapfel A, Al-Batran S.E. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2014; 15: 4073. doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4073.

18. Hofheinz R.D., Merx K., Haag G.M., Springfield C., Ettrich T., Borchert K., Krtzschmar A., Teschendorf C., Stegler G., Ebert M.P., Gotkkurt E., Mahlberg R., Homann N., Pink D., Bechstein W., Reichardt P., Flach H., Gaiser T., Battmann A., Oduncu F.S., Loose M., Sookthai D., Pauligk C., Götze T.O., Al-Batran S.E. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/ Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10; 40(32): 3750–3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380.

19. Rivera F, Izquierdo-Manuel M, Garcia-Alfonso P, Martínez de Castro E, Gallego J, Limón M.L., Alsina M., López L., Galan M., Falco E., Manzano J.L., González E., Muñoz-Unceta N., Lopez C., Aranda E., Fernandez E., Jimenez-Foseca P. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. *Eur J Cancer*. 2021 Mar; 145: 158–167. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.005.

20. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Blum M.M., Ajani J.A., Mansfield P., Badgwell B.D. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3602–10. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.

21. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Мозеров С.А., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(3): 38–46. [Skoropad V.Yu., Kudriavtsev D.D., Titova L.N., Moserov S.A., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 38–46. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46.

Поступила/Received 10.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 30.01.2024

Принята к публикации/Accepted 21.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Августининович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Кайгородова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, 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: 8286-3757. Author ID (Scopus): 24778286000. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Ермоленко Роман Владимирович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5040-2558. Researcher ID (WOS): HCN-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Августинович Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание текста.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: редактирование.

Спирина Людмила Викторовна: редактирование.

Кайгородова Евгения Викторовна: сбор и обработка материала, написание текста.

Ермоленко Роман Викторович: сбор и обработка материала.

Самцов Евгений Николаевич: сбор и обработка материала.

Фролова Ирина Георгиевна: сбор и обработка материала.

Черемисина Ольга Владимировна: 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

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторы Фролова И.Г. (доктор медицинских наук, профессор) и Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) 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 этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8 от 16.03.2021 г.

Информированное согласие

От больного получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 23.12.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: aov862@yandex.ru. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National

Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Evgenya V. Kaigorodova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 24778286000. ORCID: 0000-0003-4378-6915.

Roman V. Ermolenko, MD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HCH-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

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

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

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexandra V. Avgustinovich: study conception and design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: editing of the manuscript.

Ludmila V. Spirina: editing of the manuscript.

Evgenya V. Kaigorodova: data collection and analysis, writing of the manuscript.

Roman V. Ermolenko: data collection and analysis.

Evgeny N. Samtsov: data collection and analysis.

Irina G. Frolova: data collection and analysis.

Olga V. Cheremisina: data collection and analysis.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Frolova I.G. and Dr. Cheremisina O.V. are the 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.

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. 8 dated March 16, 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 23.12.2023).



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