

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 23, № 2' 2024

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Том 23, № 2' 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 14.05.2024 г.

Формат 60x84¹/₈.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

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

Тираж 1000 экз. Заказ 148. Свободная цена.

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

При перепечатке ссылка на

«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)

ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 23, № 2 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: 14.05.2024
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, № 2 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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громов Д.Д., Агаева А.В., Чемакина О.В., Заярная М.А., Журова К.Д., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Время до начала специального лечения при опухолях репродуктивной сферы как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чичеватов Д.А., Синев Е.Н., Глухов А.Е., Селиверстова О.М. Неoadъювантная химиолучевая терапия плоскоклеточного рака пищевода грудной локализации: всем ли она необходима? (на англ.) 15

Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Очиров М.О., Трущук Ю.М., Мальцева А.А., Таширева Л.А. Дискуссионные вопросы малоинвазивной хирургии в лечении инвазивного рака шейки матки ... 26

Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Карлова Н.А. Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в легкие 37

Байтингер В.Ф., Самойлова Ю.Г., Курочкина О.С., Магай Ю.В., Олейник О.А., Алтухова А.В., Дамдинова Я.О. Биоимпедансометрия и индекс лимфедемы верхней конечности в диагностике лимфедемы при постмастэктомическом синдроме 47

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бахронов И.А., Какурина Г.В., Жуйкова Л.Д., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогноз эффективности комбинированной терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны 56

Панкова О.В., Перельмутер В.М., Письменный Д.С., Федоров А.А., Лоос Д.М., Родионов Е.О., Завьялова М.В., Миллер С.В. Сравнительный анализ морфологических изменений слизистой мелких и крупных бронхов при немелкоклеточном раке легкого 64

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А., Гамаюнов С.В., Колесникова Е.А., Гордиев М.Г. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии 72

ОБЗОРЫ

Ахметзянов Ф.Ш., Котельников А.Г., Тер-Ованесов М.Д., Егоров В.И., Гостюнин Т.Д., Карпеева О.А. Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции 82

Регентова О.С., Щербенко О.И., Кумирова Э.В., Антоненко Ф.Ф., Солодкий В.А. Терапия протонами в детской нейроонкологии. Потенциальные достоинства и соотношение между стоимостью и результатами 92

Середа Е.Е., Чернышова А.Л., Мамонова Т.Ю., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Кондакова И.В. Ассоциация медиаторов жировой ткани с развитием злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома 101

Jabran Muhammad, Rangraze Imran. Объяснение сложного взаимодействия: загрязнение окружающей среды токсичными веществами и риск развития рака молочной железы. (на англ.) 111

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Пикин О.В., Александров О.А., Глушко В.А., Левшакова А.В. Редкий клинический случай малигнизированного эктопированного ретростернального зоба больших размеров у больного с аберрантной правой подключичной артерией 119

Решетов И.В., Мануковский В.А., Демко А.Е., Черемисов В.В., Осипов А.В., Тания С.Ш., Привалов М.А., Бабич А.И. Изолированная химиоперфузия печени у пациента с лейомиосаркомой брыжейки тонкой кишки и метастатическим поражением печени 126

Казаков А.М., Лактионов К.К., Воробьева В.О., Саранцева К.А. Клинический случай: применение селперкатиниба у пациента с RET-мутированным немелкоклеточным раком легкого 133

Соколенко А.П., Полетаева С.В., Шестакова А.Д., Городнова Т.В., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. HRD-негативная карцинома яичника высокой степени злокачественности у пациентки с наследственной мутацией BRCA2 139

Захаркина Т.В., Куликов Е.П., Нуриева А.И., Зайцев М.Б., Аллахьяров Т.Ч., Григорьев А.В. Использование торакодorzального лоскута в хирургическом лечении плоскоклеточного рака кожи (клинический случай) 147

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Достижения и перспективы экспериментальной фармакологии в онкологии и радиационной медицине. I Всероссийская научно-практическая конференция. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, 1 марта 2024 г. 153

Об учреждении памятной медали «Андрей Григорьевич Савиных» 155

НЕКРОЛОГ

Памяти доктора медицинских наук Е.Н. Самцова 157

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Gromov D.D., Agaeva A.V., Chemakina O.V., Zayarnaya M.A., Zhurova K.D., Potekhina E.F., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu. Time to treatment start as a survival predictor for reproductive system cancer: a population-based study 5

CLINICAL STUDIES

Chichevatov D.A., Sinev E.N., Glukhov A.E., Seliverstova O.M. Neoadjuvant chemoradiotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma: does everyone need it? 15

Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Villert A.B., Ochirov M.O., Trushchuk Yu.M., Maltseva A.A., Tashireva L.A. Controversies in minimally invasive surgery for invasive cervical cancer 26

Semyonov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Karlova N.A. Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with lung metastases from renal cell carcinoma 37

Baytinger V.F., Samoilova Yu.G., Kurochkina O.S., Magay Yu.V., Oleinik O.A., Altukhova A.V., Damdinova Ia.O. Bioimpedance and upper limb lymphedema index in the diagnosis of lymphedema in post-mastectomy syndrome 47

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Bakhronov I.A., Kakurina G.V., Zhuykova L.D., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. Prediction of combination therapy efficacy in patients with locally advanced squamous cell oropharyngeal carcinoma 56

Pankova O.V., Perelmutter V.M., Pismenny D.S., Fedorov A.A., Loos D.M., Rodionov E.O., Zavyalova M.V., Miller S.V. Comparative analysis of morphological changes in the mucosa of the small and large bronchi in non-small cell lung cancer 64

ONCOLOGY PRACTICE

Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Nelyubina L.A., Gamayunov S.V., Kolesnikova E.A., Gordiev M.G. KRAS-mutated non-small cell lung cancer: new therapy strategies 72

REVIEWS

Akhmetzyanov F.SH., Kotelnikov A.G., Ter-Ovanesov M.D., Egorov V.I., Gostyunin T.D., Karpeeva O.A. Challenges during pancreatoduodenectomy and ways to overcome them 82

Regentova O.S., Shcherbenko O.I., Kumirova E.V., Antonenko F.F., Solodkiy V.A. Proton therapy in pediatric neuro-oncology. Potential advantages and the relationship between cost and results 92

Sereda E.E., Chernyshova A.L., Mamonova T.Yu., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Sidenko E.A., Korshunov D.A., Kondakova I.V. Association of adipose tissue mediators with the development of cancer in patients with metabolic syndrome 101

Jabran Muhammad, Rangraze Imran. Unravelling the complex interplay: environmental mixtures and breast cancer risk 111

CASE REPORTS

Pikin O.V., Alexandrov O.A., Glushko V.A., Levshakova A.V. A rare clinical case of malignant ectopic retrosternal goiter of a large size in a patient with aberrant right subclavian artery 119

Reshetov I.V., Manukovsky V.A., Demko A.E., Cheremisov V.V., Osipov A.V., Taniya S.Sh., Privalov M.A., Babich A.I. Isolated liver chemoperfusion in a patient with mesenteric leiomyosarcoma and liver metastasis 126

Kazakov A.M., Laktionov K.K., Vorobyeva V.O., Sarantseva K.A. Use of seliperatinib in a patient with *RET*-mutated non-small cell lung cancer: case report 133

Sokolenko A.P., Poletaeva S.V., Shestakova A.D., Gorodnova T.V., Berlev I.V., Imyanitov E.N. HRD-negative high-grade carcinoma of the ovary in *BRCA2* pathogenic variant carrier 139

Zakharkina T.V., Kulikov E.P., Nurieva A.I., Zaitsev M.B., Allakhyarov T.Ch., Grigoriev A.V. The use of a thoracodorsal flap in the surgical treatment of squamous cell skin cancer (case report) 147

CHRONICLE. INFORMATION

Achievements and prospects of experimental pharmacology in oncology and radiation medicine. I All-Russian Scientific and Practical Conference. A.F. Tsyba Medical Radiological Research - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, March 1, 2024 153

On the establishment of the memorial medal "Andrei Grigorievich Savinykh" 155

OBITUARY

In memory of E.N. Samtsov, MD, DSc 157

Для цитирования: Громов Д.Д., Агаева А.В., Чемакина О.В., Заярная М.А., Журова К.Д., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Время до начала специального лечения при опухолях репродуктивной сферы как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14

For citation: Gromov D.D., Agaeva A.V., Chemakina O.V., Zayarnaya M.A., Zhurova K.D., Potekhina E.F., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu. Time to treatment start as a survival predictor for reproductive system cancer: a population-based study. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14

ВРЕМЯ ДО НАЧАЛА СПЕЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Д. Громов^{1,2}, А.В. Агаева^{1,2}, О.В. Чемакина¹, М.А. Заярная², К.Д. Журова¹,
Е.Ф. Потехина², Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»
Россия, 163045, г. Архангельск, пр. Обводный, 145, корп. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние времени от морфологического подтверждения диагноза до начала специализированного лечения (время до начала лечения, ВНЛ) на опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных опухолями женской репродуктивной системы (ОЖРС) по данным областного регистра рака Архангельской области (АОКР) за период с 2000 по 2022 г. **Материал и методы.** Обезличенные данные обо всех случаях рака молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ), тела матки (РТМ) и яичников (РЯ) были получены из АОКР за период 2000–22 гг. Сравнивали выживаемость при ВНЛ до 7 дней (рекомендовано Программой госгарантий), 2–4, 5–8, 9–12 нед, 3–6, 7–12 мес. ОСВ рассчитана методами life tables и Kaplan–Meier. Модель пропорциональных рисков Сох была использована для коррекции влияния на ОСВ неравномерно распределенных прогностических факторов. **Результаты.** Проанализирован 19 321 случай ОЖРС. В рамках рекомендованных 7 дней ВНЛ было у 61,9; 28,5; 27,3 и 55,9 % больных РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ соответственно. Пятилетняя ОСВ при РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ составила 73,9; 66,5; 73,0 и 52,1 % соответственно. Значение ВНЛ до 7 дней по сравнению с более длительным ВНЛ было ассоциировано с наиболее высокой 5-летней ОСВ при РМЖ (74,3 vs 45,4–67,0 %) и РШМ (80,2 vs 63,1–75,0 %); при РЯ и РТМ значимых различий не выявлено. После поправки на стадию и другие доступные переменные риск смерти от ОЖРС был одинаковым при значениях ВНЛ до 2 мес при РМЖ и до 6 мес при других ОЖРС. **Заключение.** Клиническая практика показывает, что срок до начала специального лечения, определенный Государственными гарантиями, может быть недостаточным. Раннее начало лечения чаще возможно при ранних стадиях ОЖРС. Срок начала лечения до 8 нед не ухудшает выживаемость. Требуется поиск отдельных групп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения.

Ключевые слова: опухоли женской репродуктивной системы, время до начала лечения, выживаемость.

TIME TO TREATMENT START AS A SURVIVAL PREDICTOR FOR REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER: A POPULATION-BASED STUDY

D.D. Gromov^{1,2}, A.V. Agaeva^{1,2}, O.V. Chemakina¹, M.A. Zayarnaya², K.D. Zhurova¹, E.F. Potekhina², D.V. Bogdanov^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}

¹Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163061, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncology Center
145, Obvodny Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the effect of the time from morphological confirmation of the diagnosis to the start of specialized treatment (time to treatment start: TTS) on cancer-specific survival (CSS) of patients with cancer of the female reproductive system (CFRS) using the data from the regional cancer registry of the Arkhangelsk region (ARCR) over the period 2000 to 2022. **Material and Methods.** Depersonalized data on all cases of breast (BC), cervical (CC), corpus uteri (CUC) and ovarian (OC) cancers were obtained from the ARCR for the period 2000–2022. We compared survival with TTS of 0–7 days (recommended by the State Guarantee Program), 2–4, 5–8, 9–12 weeks, and 3–6, 7–12 months. Cancer-specific survival was calculated using the life tables and Kaplan-Meier methods. The Cox proportional hazard model was used to correct for other prognostic factors. **Results.** A total of 19321 cases were analyzed. The Ministerial recommended TTS of ≤7 days was observed in 61.9 %, 28.5 %, 27.3 % and 55.9 % of patients with BC, CC, CUC and OC, respectively. The five-year CSS for BC, CC, CUC and OC was 73.9 %, 66.5 %, 73.0 % and 52.1 %, respectively. The TTS of ≤7 days compared to longer TTS was associated with the highest 5-year CSS rate in breast cancer (74.3 vs 45–4–67.0 %) and CC (80.2 vs 63.1–75.0 %); no significant differences were found in CUC and OC. The risk of death from CFRS was the same for TTS of ≤2 months in breast cancer and ≤12 months in other CFRS. **Conclusion.** Clinical practice shows that the time before the start of special treatment in accordance to State guarantees may be insufficient. Early treatment initiation is often possible in the early stages of CFRS. The time to treatment start of < 8 weeks after morphological verification does not worsen survival. The identification of individual groups of patients who need earlier treatment is warranted.

Key words: female reproductive system cancers, time before treatment, survival, Cox regression.

Введение

Относящиеся к опухолям женской репродуктивной сферы (ОЖРС) рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РШМ), рак тела матки (РТМ) и рак яичников (РЯ) составляют 43,5 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин в мире, занимая 1, 4, 6 и 8-е место в структуре стандартизованных показателей заболеваемости. В РФ доля этих заболеваний составляет 42,9 % среди всех ЗНО у женщин [1, 2].

Время от морфологического подтверждения диагноза до начала специализированного лечения (ВНЛ) в РФ является показателем качества онкологической помощи. В России, согласно постановлению Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.», территориальная программа государственных гарантий в части определения порядка и условий предоставления медицинской помощи должна включать для пациентов с онкологическими заболеваниями 7 рабочих дней с момента гистологической верификации опухоли

или с момента установления предварительного диагноза заболевания (состояния) [3].

Увеличение интервала от постановки диагноза до начала лечения может приводить к снижению выживаемости при ряде ЗНО. В период пандемии COVID-19 для оценки влияния задержки лечения на результаты лечения был проведен ряд исследований, опубликован метаанализ. Для большинства видов ЗНО, по данным этого анализа, увеличение интервала между первичной диагностикой и началом лечения, а также между его отдельными компонентами было связано с ухудшением прогноза выживаемости [4]. В то же время в ряде анализов показано, что умеренная задержка начала лечения не приводит к ухудшению результатов [5, 6].

Во многих странах предпринимаются усилия по уменьшению интервала от постановки диагноза до начала лечения. Длительность рекомендованного допустимого значения ВНЛ существенно различается между странами [5]. Но в практике в силу объективных и субъективных факторов этот промежуток может быть значительно продолжительнее, чем это установлено государственными программами.

Эпидемиологические анализы выживаемости охватывают всю популяцию больных ЗНО на определенной территории, поэтому их результаты демонстрируют качество организации онкологической помощи. Для проведения таких исследований требуется наличие полных данных об онкологических больных, которые должны быть прослежены в течение всего периода наблюдения после установления диагноза [7, 8]. По этой причине такие исследования редки. В России популяционных анализов выживаемости в зависимости от времени начала специального лечения ранее не было опубликовано. Популяционный регистр Архангельской области (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., его качество подтверждено неоднократными международными аудитам, что позволяет использовать его данные для исследований.

Цель исследования – на основе данных АОКР изучить опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных ОЖРС в зависимости от промежутка времени между датой установления диагноза и датой начала специфического лечения в период с 2000 по 2022 г. и определить факторы, влияющие на исходы лечения.

Материал и методы

Была сделана выборка из регистра рака Архангельской области за 2000–22 гг. Данные были деперсонализированы, в дальнейшем для внесения дополнительных данных в базу в качестве ключа использовался идентификационный номер пациентов.

Для анализа использовали следующие переменные, имеющиеся в базе данных: дата установления диагноза, код классификации по МКБ 10-го пересмотра, морфологический тип в соответствии с ICDO 3.1 кодом, место проживания (город/село), возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы до 40 лет, 40–59, 60–79 и 80+ лет) и дата смерти. Стадию заболевания, учитывая различия между 6, 7, и 8-й редакциями TNM UICC, кодировали без учета подстадий, обозначая их как 1, 2, 3 и 4. Время наблюдения после 2000–06 гг. разделили на периоды, соответствующие национальным программам, введшим усовершенствования в организацию онкологической помощи. Период с 2007 по 2012 г. соответствовал действию национального проекта «Здоровье», период с 2013 по 2019 г. – после введения диспансеризации взрослого населения. Период пандемии COVID-19 представлял последний временной отрезок с 2020 по 2022 г. Для анализа были избраны следующие временные промежутки между датой морфологического подтверждения диагноза ЗНО и датой начала любой специализированной терапии (ВНЛ): до 7 дней (рекомендовано Программой государственных гарантий, 2022), 8–28 дней, 29–56 дней, 57–84 дня, 85–180 дней и 181–365

дней. Промежутки времени более года считались определенными ненадежно.

Для оценки влияния ВНЛ на прогноз оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), при этом измерением событием считается смерть пациента от ОЖРС или от связанных с ними осложнений. Живые больные цензурированы по дате выгрузки из БД АОКР минус 2 мес, что было сделано для обеспечения точности и своевременности данных о смертях, учитывая ежемесячное обновление сведений о жизненном статусе больных путем сверки со списками умерших из Медицинского информационно-аналитического центра Архангельской области. Больные, выбывшие из-под наблюдения, цензурированы по дате последнего посещения АКОД.

Выживаемость анализировали с использованием методов Каплана–Мейера [9] и метода life tables [10], а также лог-рангового критерия для определения различий между отдельными подгруппами исследуемой популяции. Для учета влияния на исходы доступных в базе данных АОКР факторов использовалась многофакторная регрессия Кокса [11] с добавлением в модель переменных, кодирующих эти факторы. Ранее проведенные анализы показали, что основными факторами прогноза были стадия и временной период [12–15], в связи с чем поправку на эти переменные проводили последовательно. Затем в многофакторную модель все остальные переменные были введены форсированно. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

За анализируемый период с 2000 по 2022 г. зарегистрировано 10 209, 3 074, 3 605 и 2 856 случаев РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ соответственно. У 423 пациенток диагноз установлен посмертно, поэтому они были исключены из анализа. Всего в анализ включен 19 321 случай рака женской репродуктивной сферы (табл. 1). Большинству больных с анализируемыми ЗНО лечение было начато в сроки до 1 мес после установления диагноза, более того, 27,6–61,8 % больных ОЖРС получили его в течение 1-й нед после морфологической верификации. Однако значительная часть больных могла получать лечение в более поздние сроки (рис. 1).

Опухолеспецифическая выживаемость в течение 5 лет при РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ составила 73,9 % (95 % ДИ 73,0–74,4 %), 66,5 % (95 % ДИ 64,7–68,2 %), 73,0 % (95 % ДИ 71,4–74,5 %) и 52,1 % (95 % ДИ 50,1–53,9 %) соответственно. Показатели выживаемости в зависимости от ВНЛ представлены на рис. 2. В целом, выживаемость больных РМЖ, РШМ, РЯ, которым лечение начато в течение недели после морфологической верификации, была значимо выше по сравнению с теми, у кого лечение начато позднее. Так, 5-летняя ОСВ составила 74,3 % (95 % ДИ 72,4–76,1 %), 65,7 % (95 % ДИ 63,1–68,1 %),

Формирование когорт для анализа выживаемости
Cohort formation for survival analysis

Топография рака/ Cancer topography	Извлечено из БД канцер-регистра/ Extracted from the ARCR DB	Установлен посмертно/ Diagnosed post mortem	Взято в анализ ОСВ/ Taken for CSS analysis
РМЖ/BC	10209	145	10064
РШМ/CC	3074	45	3029
РТМ/CUC	3605	112	3493
РЯ/OC	2856	121	2735
Всего/Total	19744	423	19321

Примечания: РМЖ – рак молочной железы; РШМ – рак шейки матки; РТМ – рак тела матки; РЯ – рак яичников; таблица составлена авторами.

Notes: BC – breast cancer, CC – cervical cancer, CUC – corpus uteri cancer, OC – ovarian cancer; created by the authors.

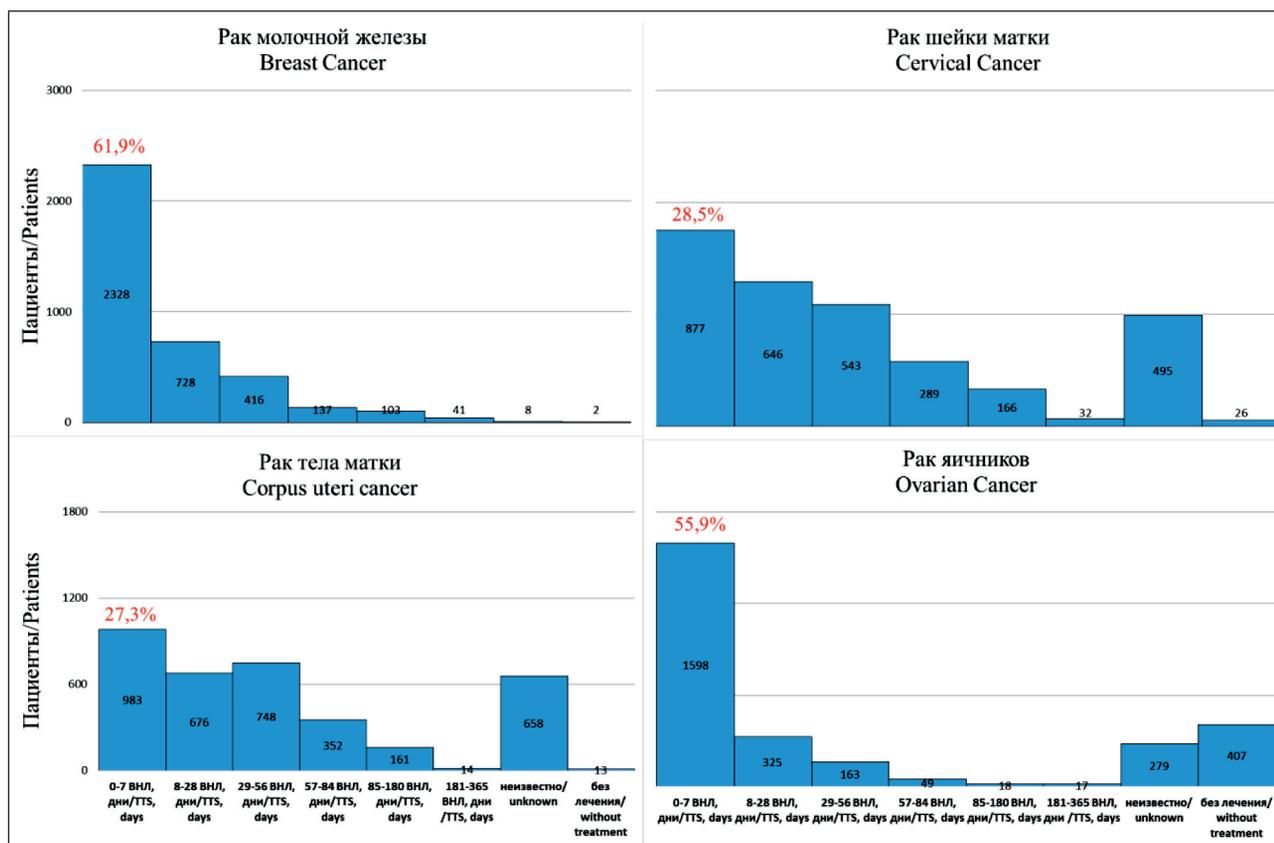


Рис. 1. Распределение срока начала лечения по локализациям.

Примечания: ВНЛ – время до начала лечения; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Distribution of the period of initiation of treatment by localizations. Notes: TTS – time to treatment start; created by the authors

65,7 % (95 % ДИ 63,1–68,1 %) у больных РМЖ, РШМ и РЯ при ВНЛ до одной недели по сравнению с 67,0 % (ДИ 63,4–70,4 %), 66,6 % (ДИ 62,7–70,3), 57,2 % (ДИ 51,1–62,7 %) при большей установленной длительности этого интервала соответственно. При РТМ 5-летняя ОСВ составила 81,1; 82,5; 83,2; 82,7; 82,0 и 85,4 % при сроках до 7 дней, 1–4, 5–8, 9–12 нед, 3–6 и 7–12 мес соответственно. Выживаемость больных, не получавших лечение, и при отсутствии сведений о времени начала лечения была существенно более низкой во всех когортах.

Риск смерти от ОЖРС в однофакторной модели ОСВ у больных, получавших лечение через 8–28

дней после морфологического подтверждения диагноза, при РМЖ, РШМ и РЯ был выше на 30–79 % по сравнению с ВНЛ 0–7 дней (p<0,01). При длительности этого интервала более 2 мес отношение рисков составляло 1,32–2,41 при этих ОЖРС. Риск смерти от РТМ в однофакторном анализе был одинаковым при всех промежутках времени до начала лечения (табл. 2).

Поправка на стадию сделала различия в выживаемости при ВНЛ до 4 и 8 нед статистически незначимыми по сравнению с ранним началом лечения у пациенток с РМЖ. У больных другими локализациями ОЖРС эта поправка сделала не-

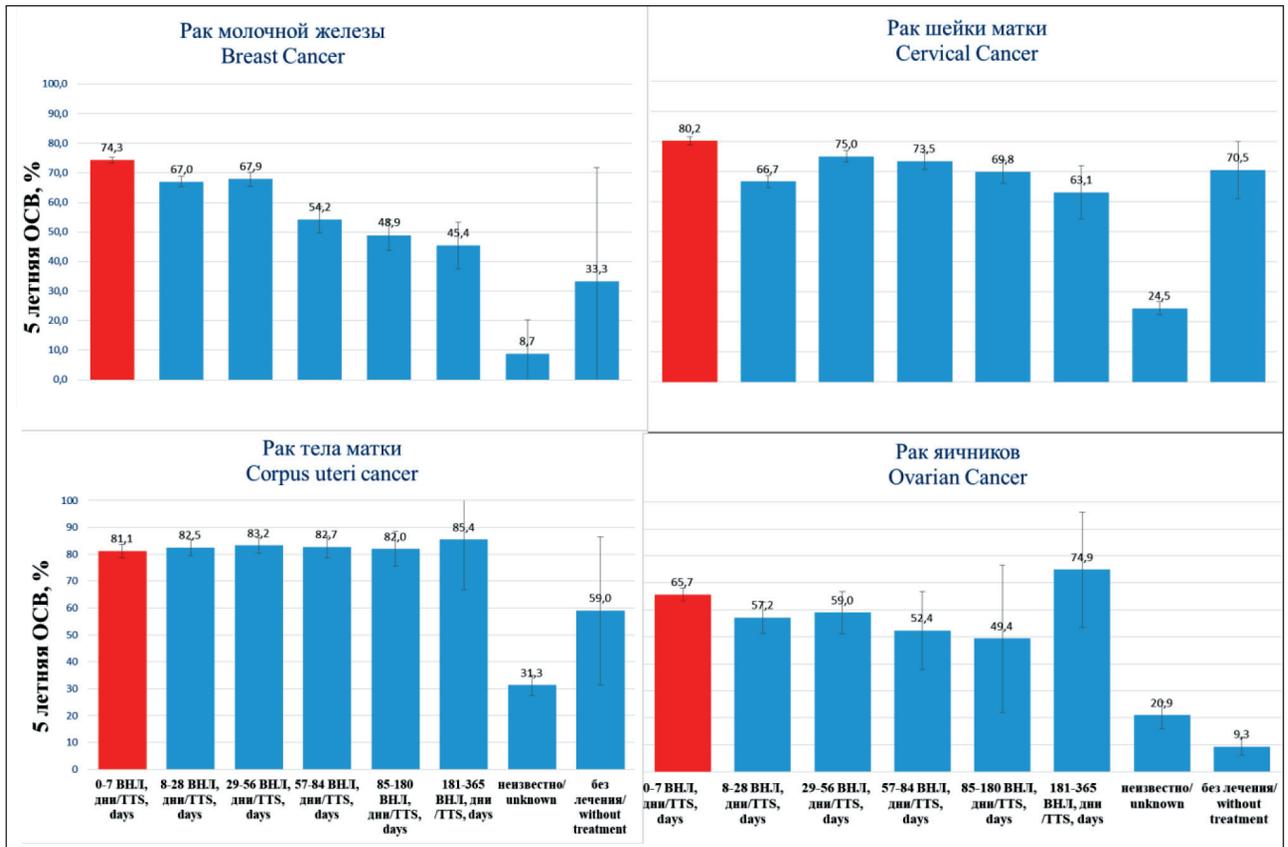


Рис. 2. Показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости больных ЗНО женской репродуктивной сферы в зависимости от времени начала специального лечения. Промежуток времени 0–7 дней выделен красным цветом.

Примечания: ВНЛ – время до начала лечения; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The 5-year cancer-specific survival rates in patients with female reproductive cancer depending on the time of initiation of special treatment. The time interval of 0–7 days is highlighted in red. Notes: TTS – time to treatment start; created by the authors

значимыми различия в выживаемости при любом рассмотренном времени ожидания. Поправка на временной период не изменила значения рисков смерти (табл. 2).

При многофакторном анализе (табл. 2), при форсированном вводе всех доступных в БД регистра переменных установлено, что во всех моделях рака безопасным периодом, не ухудшавшим риск смерти от ОЖРС, был промежуток времени до 2 мес (различия по сравнению с референтным периодом статистически незначимы). Более того, в модели РШМ, РЯ и РТМ выживаемость существенно не различалась, даже если лечение было начато в течение полугода.

Обсуждение

Наш анализ, проведенный на основании данных Архангельского канцер-регистра, показал, что задержка старта лечения приводила к повышению риска смерти от РМЖ, РШМ и РЯ, однако при поправке на стадию безопасный интервал до лечения увеличивался как минимум до 2 мес. Введение в регрессионную модель других доступных в БД АОКР факторов не изменило отношения рисков смерти. При РТМ риск смерти больных не зависел

от ВНЛ как при однофакторном, так при многофакторном анализе.

В соответствии с постановлением Правительства РФ с 2023 г. установлен срок начала лечения не позднее 7 дней после даты морфологического подтверждения диагноза. В нашем анализе рутинной практики, охватывавшем все наблюдения ОЖРС в Архангельской области с 2000 по 2020 г., этот срок соблюдался у 62 % больных РМЖ и 56 % больных РЯ. При РШМ и РТМ доля таких больных составляла 27–28 %. Последнее может быть объяснено существующей практикой морфологической верификации: при РШМ и РТМ диагноз вначале чаще подтверждается цитологически. Дальнейшая биопсия и гистологическое исследование требуют большего времени, чем одна неделя. Как правило, с целью снижения риска осложнений биопсию проводят после предварительной подготовки. С момента получения биоптата требуется время для доставки, регистрации, оптимальной фиксации, процедуры последовательной проводки материала, его окраски, а также оценки профильным онкоморфологом.

Более того, получение только морфологического подтверждения диагноза ЗНО часто не может быть

Таблица 2/Table 2

Регрессионный анализ ОСВ в зависимости от времени начала лечения при опухолях женской репродуктивной сферы. Архангельский областной канцер-регистр, 2000–22 гг.

Regression analysis of CSS depending on the time of initiation of treatment for female reproductive cancer. Arkhangelsk regional cancer registry, 2000–22

ЗНО/ Cancer type	N	Однофакторный/ Univariate analysis	Поправка на стадию/ Correction for stage	Поправка на временной период/ Correction for time period	Многофакторный (все переменные)/ Multivariate analysis (all variables)
C50					
0–7 дней/days	2328	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	728	1,31 (1,14–1,50)	1,08 (0,94–1,25)	1,29 (1,12–1,48)	1,06 (0,92–1,21)
29–56 дней/days	416	1,18 (0,99–1,42)	1,02 (0,85–1,22)	1,23 (1,03–1,46)	1,05 (0,87–1,26)
57–84 дня/days	137	2,07 (1,63–2,65)	1,50 (1,18–1,91)	2,05 (1,61–2,61)	1,40 (1,09–1,80)
85–180 дней/days	103	2,17 (1,64–2,86)	1,48 (1,12–1,96)	2,14 (1,63–2,83)	1,46 (1,11–1,94)
181–365 дней/days	41	2,41 (1,63–3,56)	1,50 (1,01–2,23)	2,32 (1,57–3,42)	1,39 (0,93–2,06)
C53					
0–7 дней/days	877	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	646	1,79 (1,47–2,18)	1,05 (0,86–1,27)	1,75 (1,44–2,13)	1,09 (0,89–1,33)
29–56 дней/days	543	1,23 (0,99–1,54)	0,83 (0,66–1,03)	1,23 (0,99–1,54)	0,9 (0,72–1,12)
57–84 дня/days	289	1,32 (1,01–1,73)	1,04 (0,80–1,36)	1,34 (1,03–1,76)	1,22 (0,93–1,61)
85–180 дней/days	166	1,47 (1,07–2,03)	0,96 (0,69–1,32)	1,51 (1,1–2,1)	1,09 (0,78–1,51)
181–365 дней/days	32	2,31 (1,34–3,98)	1,36 (0,79–2,34)	2,28 (1,32–3,93)	1,39 (0,8–2,39)
C54					
0–7 дней/days	983	Референтная 1,0/Reference 1.0			
0–28 дней/days	676	1,00 (0,79–1,26)	1,02 (0,81–1,28)	1,01 (0,80–1,27)	0,98 (0,78–1,24)
29–56 дней/days	748	0,83 (0,66–1,05)	0,87 (0,69–1,09)	0,83 (0,65–1,05)	0,87 (0,68–1,10)
57–84 дня/days	352	0,95 (0,71–1,26)	0,93 (0,70–1,24)	0,94 (0,71–1,25)	0,94 (0,71–1,26)
85–180 дней/days	161	0,99 (0,67–1,47)	0,89 (0,61–1,33)	0,99 (0,67–1,47)	0,88 (0,59–1,31)
181–365 дней/days	14	1,19 (0,38–3,73)	0,71 (0,23–2,24)	1,22 (0,39–3,81)	0,75 (0,24–2,36)
C56–57					
0–7 дней/days	1598	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	325	1,30 (1,08–1,57)	1,11 (0,92–1,34)	1,31 (1,09–1,58)	1,09 (0,90–1,31)
29–56 дней/days	163	1,27 (0,99–1,63)	0,86 (0,67–1,10)	1,28 (0,99–1,64)	0,84 (0,65–1,07)
57–84 дня/days	49	1,44 (0,94–2,20)	1,13 (0,74–1,73)	1,46 (0,95–2,24)	1,19 (0,77–1,82)
85–180 дней/days	18	1,53 (0,76–3,08)	1,11 (0,55–2,22)	1,53 (0,76–3,09)	0,94 (0,47–1,90)
181–365 дней/days	17	0,57 (0,21–1,52)	0,59 (0,22–1,56)	0,54 (0,20–1,43)	0,53 (0,20–1,43)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

основанием для назначения лечения. Так, сейчас при РМЖ лечение может быть назначено только при установлении молекулярно-биологического подтипа опухоли. Определение суррогатного подтипа с помощью иммуногистохимического анализа объективно требует значительно более длительного времени [16]. Так, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований», этот срок занимает от 7 до 15 дней [17]. Кроме того, требуются дообследования для оценки выраженности сопутствующей патологии, что напрямую влияет на выбор, например, лекарственной противоопухолевой терапии или объема хирургического вмешательства [18–21].

В нашем исследовании поправка на стадию привела к исчезновению различий в риске смерти от

ОЖРС, по крайней мере, в пределах двух месяцев. Это свидетельствует о том, что больные с более ранними стадиями РМЖ, РШМ и РЯ имели больше шансов начать лечение в ранние сроки. И улучшенный прогноз выживаемости у больных с ВНЛ до 7 дней в данном случае был связан главным образом с большей долей в этой подгруппе заведомо более благоприятных по прогнозу ранних стадий, а не с фактом более раннего начала лечения.

Поправка на временной период не изменила риски смерти в зависимости от ВНЛ в регрессионной модели. Действительно, например, в нашей когорте для РМЖ в период 2013–19 гг. и в 2020 г. 75 % процентиль ВНЛ в анализируемой когорте составляла 31 и 44 дня. Что значительно выше соответствующего показателя в 2000–06 и 2007–12 гг., когда этот показатель был 14 и 15 дней

соответственно. Это отражает, в первую очередь, изменения в клинической практике. За последнее десятилетие существенно возросло число методов уточняющей диагностики. Среди них – обязательное иммуногистохимическое исследование, дополнительные методы визуализации, более детализированная и научно обоснованная оценка тяжести сопутствующих заболеваний. Все это требует дополнительного времени, но делает лечение более адресным и эффективным. Ранее мы показали, что период 2013–19 гг. был связан со значимо более благоприятным прогнозом, чем предыдущие периоды [12–14]. Другие доступные в БД регистра факторы после введения в модель не изменили относительные риски смерти от ОЖРС.

Своевременность начала специального лечения как фактор прогноза оценивается во всех системах здравоохранения мира. T.P. Hanna et al. показано повышение смертности после 4-недельной задержки лечения при семи видах рака, включая РМЖ и РШМ [22]. С этим утверждением также согласуется исследование Da Luz et al. [23]. Задержки как хирургического, так и химиотерапевтического лечения ассоциированы с увеличением риска смерти при раке молочной железы. При этом стадия заболевания также оказывала негативное влияние на риск смерти.

С другой стороны, рядом авторов не подтверждено отрицательное влияние удлинения времени ожидания лечения на исходы. Так, в исследовании C. Di Girolamo et al. у больных РЯ, начавших лечение позднее, чем через 31 день после принятия решения о лечении (норма ожидания начала специального лечения в Великобритании), 1-летняя выживаемость была значимо выше, чем при соблюдении этого срока. Авторы объясняют это тем, что пациенты с более выраженными симптомами имеют более высокую вероятность начала лечения в ранние сроки. С большей вероятностью у данной группы пациентов будут диагностированы более поздние стадии заболевания, и полученное лечение будет, с высокой долей вероятности, паллиативным, что не окажет положительного эффекта на выживаемость. Они также подтверждают, что для проведения радикального лечения могут потребоваться дополнительные диагностические манипуляции, что, в свою очередь, может увеличить интервал до начала лечения [5].

Дополнительные диагностические усилия у пожилых больных могут сделать лечение более эффективным, что может привести к улучшению исходов. Анализ, проведенный в США в 2022 г. среди женщин 66 лет и старше и охвативший временной период с 1992 по 2015 г., показал, что более длительное время до постановки диагноза и лечения было связано с улучшением выживаемости при РЯ [24].

Достоинством нашего исследования является его популяционный характер. Мы изучили исходы лечения всех зарегистрированных в АО больных ОЖРС за длительный период времени. Это может служить отражением рутинной клинической практики и практики маршрутизации больных с установленным диагнозом ЗНО. Большое число наблюдений помогает увидеть закономерности сравнительно небольшой силы, благодаря достаточной статистической мощности анализа.

В то же время наш анализ не мог включать ряд факторов, которые могли оказать влияние на время назначения лечения и на прогноз выживаемости больных. Это данные о сопутствующей патологии, конкретные детали лечения, молекулярно-биологические характеристики опухолей и др. Вероятно, поэтому мы не нашли подгруппы больных, которые бы нуждались в более раннем начале лечения. Например, введение в анализ молекулярно-биологических характеристик, таких как уровни экспрессии Her2neu и Ki67 при РМЖ, позволило бы пролить свет на значение времени задержки лечения у больных с неблагоприятными значениями этих маркеров.

При детальном анализе, например, при сравнении выживаемости больных, получавших первое лечение в сравнительно отдаленные сроки после морфологического подтверждения, фактические различия были статистически незначимы из-за низкой статистической мощности. Потенциальным решением этой проблемы может быть расширение анализа за счет данных других регистров рака.

В дальнейшем мы планируем изучить значение времени до начала специального лечения в рамках эпидемиологических исследований высокого разрешения, предусматривающих объединение данных регистра с детализированными молекулярно-биологическими, диагностическими и морфологическими факторами. Это потенциально может привести к выделению групп больных, которые могли бы выиграть от более раннего начала специального лечения.

Заключение

Установлено, что для большинства больных ОЖРС потенциально безопасным промежутком времени между морфологическим подтверждением диагноза и началом лечения может быть срок до 2 мес. В то же время необходим поиск подгрупп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения. Этот поиск возможен в рамках популяционных исследований высокого разрешения с включением в него деталей данных о молекулярно-биологических характеристиках опухолей, степени тяжести сопутствующей патологии, социальном статусе больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global cancer observatory* [Internet]. Cancer today. [cited 2023 Jun 12]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. *О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 год* [Internet]. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. N 2497. [About the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period 2024 and 2025. Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 N 2497. (in Russian)]. [cited 2023 Nov 04]. URL: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUYX8cwI2X7ugkeKRrRGjb.pdf>.
4. *Toppe P., Farah E., Ali R., El-Zein M., Miller W.H., Franco E.L.* The impact of lag time to cancer diagnosis and treatment on clinical outcomes prior to the COVID-19 pandemic: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Elife*. 2023; 12. doi: 10.7554/eLife.81354.
5. *Di Girolamo C., Walters S., Gildea C., Benitez Majano S., Rachet B., Morris M.* Can we assess Cancer Waiting Time targets with cancer survival? A population-based study of individually linked data from the National Cancer Waiting Times monitoring dataset in England, 2009–2013. *PLoS One*. 2018; 13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0201288.
6. *Visser E., Leefink A.G., van Rossum P.S., Siesling S., van Hillegerberg R., Ruurda J.P.* Waiting Time from Diagnosis to Treatment has no Impact on Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(8): 2679–89. doi: 10.1245/s10434-016-5191-6.
7. *Allemani 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., Monnerau 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)3326-3.
8. *Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., Валькова Л.Е., Гржибовский А.М.* Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; 24(5): 54–62. [*Valkov M.Y., Karpunov A.A., Coleman M.P., Allemani C., Pankratieva A.Y., Potekhina E.F., Valkova L.E., Grjibovski A.M.* The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; 24(5): 54–62. (in Russian)]. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-5-54-62>.
9. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53(282): 457–81. doi: 10.2307/2281868.
10. *Cutler S.J., Ederer F.* Maximum Utilization of the Life Table Method in Analyzing Survival. *Annals of Life Insurance Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1964. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85614-3_2.
11. *Cox D.R.* Regression Models and Life-Tables. Ed by Kotz S., Johnson N.L. *Breakthroughs in Statistics*. Springer Series in Statistics. Springer, New York, NY. 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_37.
12. *Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.* Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости больных раком тела матки: популяционный анализ. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(3): 16–24. [*Svetlakova A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Agaeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu.* Epidemiological survival predictors of cancer of the corpus uteri: a population-based analysis. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 16–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-16-24.
13. *Чемакина О.В., Громов Д.Д., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю.* Популяционный анализ факторов прогноза выживаемости при раке шейки матки по данным Архангельского областного регистра рака. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2023; 23(1). [*Chemakina O.V., Gromov D.D., Svetlakova A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Valkov M.Yu.* Population analysis of survival prognosis factors in cervical cancer according to the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. *Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology*. 2023; 23(1). (in Russian)].
14. *Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю.* Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(3): 406–14. [*Gromov D.D., Chemakina O.V., Svetlakova A.V., Agaeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Valkov M.Yu.* Predictors of survival in ovarian cancer: population-based study using data from the cancer registry. *Problems in Oncology*. 2023; 69(3): 406–14. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414.
15. *Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.* Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023; 19(1): 38–47. [*Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu.* Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020. *Tumors of Female Reproductive System*. 2023; 19(1): 38–47. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47.
16. *Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., Бесова Н.С., Бирюкова А.М., Божок А.А., Бусько Е.А., Высоцкая И.В., Горбань Н.А., Горбунова В.А., Гриневич В.Н., Дамян Г.А., Ермоценкова М.В., Захарова Н.А., Зернов К.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Иванов С.А., Каспаров Б.С., Киселева М.В., Клюге В.А.* Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2022. М., 2022. 205 с. [*Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., Besova N.S., Biryukova A.M., Bozhok A.A., Busko E.A., Vysotskaya I.V., Gorban N.A., Gorbunova V.A., Grinevich V.N., Dashyan G.A., Ermoshchenko M.V., Zakharova N.A., Zernov K.Yu., Zikiryakhodzhayev A.D., Ivanov S.A., Kasparov B.S., Kiseleva M.V., Kluge V.A.* Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer 2022. Moscow, 2022. 205 p. (in Russian)].
17. *О правилах проведения патолого-анатомических исследований* [Internet]. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. N 179н. [On the rules for conducting pathological and anatomical studies. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 24, 2016 N 179n. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71279748/?ysclid=1q7u4umsvf597409981>.
18. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак молочной железы. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Breast cancer. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379>.
19. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак шейки матки. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cervical cancer. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/537>.
20. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак тела матки и саркомы тела матки. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the uterine body and sarcoma of the uterine body. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/460>.
21. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/547>.
22. *Hanna T.P., King W.D., Thibodeau S., Jalink M., Paulin G.A., Harvey-Jones E., O'Sullivan D.E., Booth C.M., Sullivan R., Aggarwal A.* Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 371. doi: 10.1136/bmj.m4087.
23. *Luz F.A.C.D., Marinho E.D.C., Nascimento C.P., Marques L.A., Delfino P.F.R., Antonioli R.M., Araújo R.A., Silva M.J.B.* The effect of delayed treatment in breast cancer patients: How much is too late? An experience of a single-center study effect of surgery delay in survival. *Surg Oncol*. 2022; 44. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101854.
24. *Huepenbecker S.P., Sun C.C., Fu S., Zhao H., Primm K., Rauh-Hain J.A., Fleming N.D., Giordano S.H., Meyer L.A.* Association between time to diagnosis, time to treatment, and ovarian cancer survival in the United States. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(9): 1153–63. doi: 10.1136/ijgc-2022-003696.

Поступила/Received 22.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.04.2024

Принята к публикации/Accepted 17.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громов Дмитрий Дмитриевич, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). E-mail: blackman7173@gmail.com. SPIN-код: 5390-7912. Author ID (Scopus): 58528705500. ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Агаева Анна Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 6186-7539. Author ID (Scopus): 57695510100. ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Чемакина Ольга Вадимовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). Author ID (Scopus): 58529112800. ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Заярная Мария Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0009-0009-8680-1928.

Журова Карина Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0009-0002-5238-7553.

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Громов Дмитрий Дмитриевич: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Агаева Анна Викторовна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Чемакина Ольга Вадимовна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Заярная Мария Андреевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Журова Карина Дмитриевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

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

Богданов Дмитрий Васильевич: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Вальков Михаил Юрьевич: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, 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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry D. Gromov, MD, Assistant, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Department of Radiotherapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). E-mail: blackman7173@gmail.com. Author ID (Scopus): 58528705500. ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Anna V. Agaeva, MD, Postgraduate, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Pathologist, Head of the Pathology Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57695510100. ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Olga V. Chemakina, MD, Postgraduate, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 58529112800. ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Maria A. Zayarnaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0009-0009-8680-1928.

Karina D. Zhurova, resident, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0009-0002-5238-7553.

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

Dmitry V. Bogdanov, MD, Head Physician, Arkhangelsk Clinical Oncology; Assistant, Department of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57964253300. ORCID: 0000-0002-4105-326X.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry D. Gromov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Anna V. Agaeva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Olga V. Chemakina: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Maria A. Zayarnaya: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Karina D. Zhurova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Elena F. Potekhina: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

Dmitry V. Bogdanov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Mikhail Yu. Valkov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 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

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25
УДК: 616.329-006.522-08:615.28+615.849.1



Для цитирования: Чичеватов Д.А., Синева Е.Н., Глухов А.Е., Селиверстова О.М. Неoadъювантная химиолучевая терапия плоскоклеточного рака пищевода грудной локализации: всем ли она необходима? Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 15–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25

For citation: Chichevatov D.A., Sineva E.N., Glukhov A.E., Seliverstova O.M. Neoadjuvant chemoradiotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma: does everyone need it? Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 15–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR THORACIC ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: DOES EVERYONE NEED IT?

D.A. Chichevatov¹, E.N. Sineva², A.E. Glukhov¹, O.M. Seliverstova¹

¹Penza State University
40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

²Penza Regional Oncology Clinical Center
37a, Stroitelei Ave., Penza, 440060, Russia

Чичеватов Дмитрий Андреевич, chichevatov69@mail.ru

Abstract

Objective. In accordance with clinical guidelines, neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) is recommended as a beneficial option for treatment of thoracic esophageal squamous cell carcinoma (TESCC). However, some studies did not demonstrate potential benefits of nCRT. In this paper we compared treatment outcomes of surgery alone with preoperative CRT followed by surgery. **Material and Methods.** Group 1 (n=147) consisted of patients who underwent surgery alone. Group 2 (n=3,337) was formed in the framework of the present systematic review and meta-analysis (15 publications captured 20 separate subgroups for analysis). Patients of group 2 received nCRT followed by esophagectomy. Overall survival (OS) and median OS were estimated. **Results.** The median OS was reached in group 1 and in 12 separate subgroups of group 2 (2310 of 3337 patients). In groups 1 and 2 the OS median estimates were 31.0 and 28.1, respectively (p=0.873). Respective 3-year and 5-year OS were 0.49 vs 0.48 (p=0.425) and 0.37 vs 0.41 (p=0.228). The median OS was not reached in 8 separate subgroups of group 2 (1027 of 3337 patients). In this case, group 2 patients had significantly higher 3- and 5-year OS compared to group 1 patients: 0.69 vs 0.49 (p=0.000) and 0.60 vs 0.37 (p=0.000), respectively. Pathological complete response to nCRT was associated with better survival. **Conclusion.** nCRT is not appropriate for all patients with TESCC. Improved overall survival may be achieved in patients with a high grade of pathological tumor response to neoadjuvant treatment. Selective administration of nCRT based on highly probable prediction of complete tumor response seems promising. This concept needs further research.

Key words: squamous cell esophageal carcinoma, chemoradiation therapy, surgery.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА ГРУДНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ: ВСЕМ ЛИ ОНА НЕОБХОДИМА?

Д.А. Чичеватов¹, Е.Н. Синев², А.Е. Глухов¹, О.М. Селиверстова¹

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

²ГБУЗ «Пензенский областной онкологический клинический диспансер»

Россия, 440066, г. Пенза, пр. Строителей, 37а

Аннотация

Актуальность. В соответствии с клиническими рекомендациями неoadъювантная химиолучевая терапия (нХЛТ) рекомендована в качестве опции, улучшающей результаты лечения плоскоклеточного рака пищевода (ПКРП) внутригрудной локализации. Некоторые публикации не подтверждают преимуществ нХЛТ. **Материал и методы.** В нашем исследовании мы сравнили результаты только хирургического лечения с результатами лечения после предоперационной ХЛТ. Группа 1 (n=147) состояла из пациентов, получивших только хирургическое лечение в нашем диспансере. Группа 2 (n=3337) была сформирована в рамках проведенного систематического обзора и метаанализа (15 статей содержали 20 отдельных подгрупп для анализа). Пациенты группы 2 получали нХЛТ с последующей эзофагэктомией. Оценивались показатели общей выживаемости (ОВ) и ее медианы. **Результаты.** Медиана ОВ была достигнута в группе 1 и в 12 отдельных подгруппах группы 2 (2 310 из 3 337 пациентов). При этих условиях в группах 1 и 2 медианы ОВ были 31,0 vs 28,1 (p=0,873). Соответственно, 3-летняя и 5-летняя ОВ были 0,49 vs 0,48 (p=0,425) и 0,37 vs 0,41 (p=0,228). Медиана ОВ не была достигнута в 8 отдельных подгруппах группы 2 (1 027 из 3 337 пациентов). В этом случае 3-летняя и 5-летняя ОВ в группе 2 были значимо выше по сравнению с группой 1: 0,69 vs 0,49 (p=0,000) и 0,60 vs 0,37 (p=0,000) соответственно. Высокая степень морфологического ответа опухоли на нХЛТ сопровождалась лучшей выживаемостью. **Заключение.** нХЛТ не является подходящим лечением для всех пациентов с ПКРП. Лучшая ОВ может быть достигнута при высокой степени патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантное лечение. Отбор пациентов для нХЛТ на основании прогнозирования высоковероятного полного ответа опухоли на лечение выглядит как рациональный подход. Данный концепт требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, химиолучевая терапия, хирургия.

Introduction

In accordance with national and international clinical guidelines, neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) is recommended as an option to improve treatment outcomes of thoracic esophageal squamous cell carcinoma (TESCC). As this modality improves survival, it has been reviewed in many recently published papers [1–15].

Nevertheless, despite common approval of the treatment strategy, there has been some ambiguity. In particular, some studies found no survival advantage of CRT followed by surgery compared to surgery alone in subgroup analysis. For example, H. Chen et al., (2018) demonstrated “upfront” surgery inferiority (HR 1.28) only after propensity score matching but did not observe it (p=0.986) analyzing primary “intention-to-treat” groups [3]. In other publications only patients who had high grade of pathological response to CRT achieved much better survival [15]. Some histological factors may have prognostic values denoting dissimilar tumor response and respectively distinguished hazard functions in subgroups [16]. O. Wiesel et al. (2022) considered favorable pathologic response to be a predictor of improved survival. Authors found out only

49.6 % of favorable responders [17]. In this regard, comparative long-term outcomes of non-responders are suspected to be unclear.

On the other hand, neoadjuvant CRT is expected to be a more or less aggressive regimen. Many authors reported different types and grades of toxicity [4, 6, 8]. Moreover, some tumors progress during neoadjuvant treatment. Hence, intolerable toxicity and tumor progression are clear factors limiting the ability of patients to undergo scheduled surgery. Since there are losses of patients in the preoperative period, nCRT may be low-efficient or completely ineffective, it should not be considered as a mandatory treatment for all patients.

In the present paper we compared outcomes of “upfront” surgery for TESCC (group 1) with the control group of patients who underwent preoperative CRT and surgery (group 2). This control group 2 was yielded in the framework of meta-analysis.

Material and Methods

1. Patients' characteristics

A total of 147 patients were included into this study (group 1). All these patients had TESCC and

Table 1/Таблица 1

Patients' characteristics
Характеристики пациентов

Characteristic (data format)/ Характеристика (формат данных)	Group 1/Группа 1 (n=147)	Group 2/Группа 2 (n=3,337)	p
Age (mean ± SD), years/Возраст (средний ± SD), лет	59.4 ± 7.4	59.5 ± 3.1 ^a	0.257
Sex ratio (females/males)/Соотношение женщин/мужчин	0.16	0.18	0.187
T (1 – 2 – 3 – 4)	11 – 22 – 102 – 12	NA	
N (0 – 1 – 2 – 3)	64 – 54 – 28 – 1	NA	
Stage (I, II, III, IV), %/Клиническая стадия (I, II, III, IV), %	13.6 – 30.6 – 51.7 – 4.1	20.4 – 28.5 – 45.3 – 5.8	0.143
Average stage/Средняя клиническая стадия	2.46	2.36	
Grade (G)/Степень дифференцировки (G) (1 – 2 – 3)	42 – 65 – 40	NA	
Residual tumor (R)/Резидуальная опухоль (R) (0 – 1 – 2)	139 – 6 – 2	NA	
Dysphagia grade (none – I – II – III – IV)/ Дисфагия (нет – I – II – III – IV)	12 – 32 – 62 – 34 – 7	NA	
Postsurgical radiation therapy (n, %)/ Послеоперационная лучевая терапия (n, %)	27 (18.4 %)	NA	
Adjuvant chemotherapy (n, %)/ Адьювантная химиотерапия (n, %)	13 (8.8 %)	NA	
Preoperative CRT/Предоперационная ХЛТ	0	3307	
Neoadjuvant chemotherapy/Неoadьювантная химиотерапия	0	30	

Notes: a – age was announced for only 2165 of 3337 patients; NA – not assessed; created by the authors.

Примечания: информация о возрасте есть только у 2165 из 3337 пациентов; NA – не оценивалось; таблица составлена авторами.

underwent the “upfront” Ivor Lewis surgery. Patients' characteristics are given in Table 1.

2. Surgical technique

The Ivor Lewis procedure was standard open. It was accompanied by D2 lymph node dissection during the abdominal phase which was completed up to two fields (2F) during the thoracic phase (Fig. 1, 2). An esophagus was transected at the level of the tracheal segment and was replaced by the whole stomach (Fig. 3) connected by the sleeve-shaped hand-made esophagogastric anastomosis which was placed into the cupola of the pleural cavity (Fig. 4).

3. Meta-analysis

We used National Library of Medicine (www.ncbi.nlm.nih.gov) database with the following key words: thoracic esophageal squamous cell carcinoma. A total of 5270 sources were found. Reviews, monographs, textbooks, case reports, and non-English-written or non-full-text publications were rejected. Study selection criteria were as follows: (1) original articles published from 2013 to 2023, (2) primary tumor localization in the thoracic esophagus, (3) squamous cell carcinoma, (4) available characteristics of studied groups (age, sex, T, N, M, stage), (5) detailed

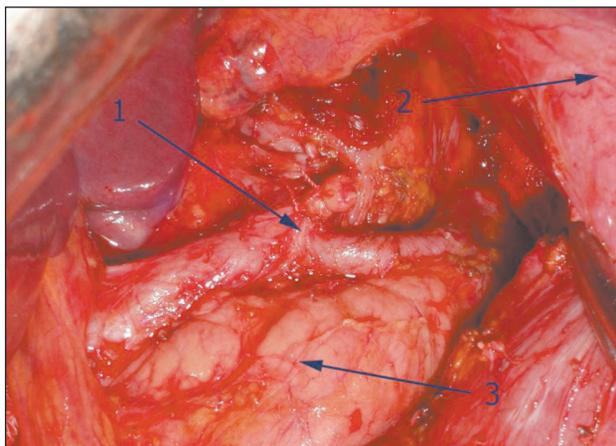


Fig. 1. The D2 lymph node dissection: 1 – the celiac trunk; 2 – the stomach; 3 – the pancreas. Note: created by the authors
Рис. 1. D2 лимфодиссекция: 1 – чревный ствол; 2 – желудок; 3 – поджелудочная железа. Примечание: рисунок выполнен авторами

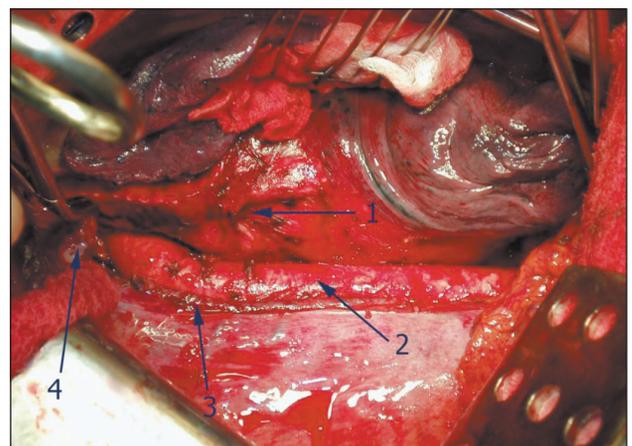


Fig. 2. The 2F lymph node dissection: 1 – the subcarinal area; 2 – the thoracic aorta; 3 – the azygos vein; 4 – the esophageal stump. Note: created by the authors
Рис. 2. 2F лимфодиссекция: 1 – зона бифуркации трахеи; 2 – грудная аорта; 3 – непарная вена; 4 – культя пищевода. Примечание: рисунок выполнен авторами

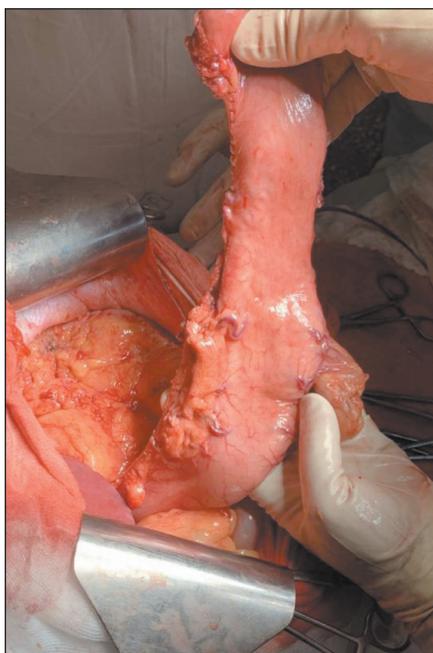


Fig. 3. The stomach transplant.

Note: created by the authors

Рис. 3. Желудочный трансплантат.

Примечание: рисунок выполнен авторами

description of curative procedures (radiation therapy, chemotherapy, surgery), (6) information about overall survival, (7) all patients received neoadjuvant therapy followed by esophagectomy.

Finally, on the basis of these criteria 15 original contributions were extracted. During the meta-analysis, main parameter estimates were: median overall survival and its confidence interval (CI) (median, 95 % CI), 3- and 5-year overall survival (OS) with its standard error (SE) ($OS \pm SE$). In the 15 selected publications we identified 20 studied subgroups with known characteristics and OS. In the absolute majority of studies, information about OS was reduced or incomplete (without announced SE or/and CI). Thereby, we were encouraged to restore individual patient data (IPD) on the basis of Kaplan–Meier curves plotted in all articles for all 20 subgroups. At the first stage original Kaplan–Meier curves saved as PDF files were redrawn and processed precisely using Adobe Photoshop CS6 v 13.1.2x64. These images were digitized using OriginPro 2022 v.9.9.0.225 (SR1). Then for the purpose of IPD restoration renewed Kaplan–Meier graph coordinates were exported into special IPDfromKM software written in programming language R [18]. The target parameters (medians, CI, OS, and SE) were estimated employing the same software. Then all subgroup characteristics and restored survival parameter estimates were exported into statistical program packages. Accuracy of IPD reconstruction was checked by intrinsic IPDfromKM tests including the Kolmogorov–Smirnov one. With a probability of more than $p=0.95$ all restored data coincided

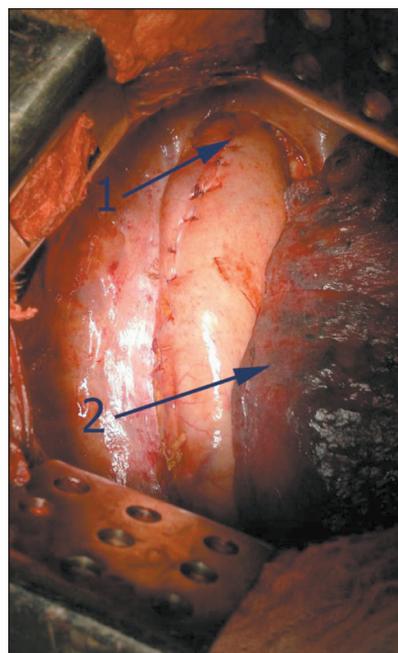


Fig. 4. The final view of the Ivor Lewis procedure: 1 – the esophago-gastric anastomosis in the cupula of the pleural cavity;

2 – the right lung. Note: created by the authors

Рис. 4. Окончательный вид операции Льюиса:

1 – эзофагогастронастомоз в куполе плевральной полости; 2 – правое легкое. Примечание: рисунок выполнен авторами

with their original counterparts. Differences between reported original and estimated values did not exceed tenths. A total of 3337 patients from 20 subgroups in 15 original publications constituted the control group (group 2). Their characteristics are shown in Table 1.

4. Statistical analysis

We applied descriptive statistics, distribution fitting, comparison of means, nonparametric tests, contingency tables, Kaplan–Meier survival analysis, classical and Bayesian meta-analysis, proportional Cox-regression to process our data. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v. 17.0 and JASP (Version 0.17.1) software.

Results

1. Postsurgical outcomes

Seventy-six of 147 patients (51.7 %) who underwent the Ivor Lewis procedure had postsurgical complications (Table 2). There were 29 (29.7 %) complications of grade II, 16 (10.9 %) of grade IIIa, 14 (11.6 %) of grade IIIb and 17 (11.6 %) of grade V according to Clavien–Dindo classification. Pneumonia, transplant necrosis, anastomotic leakage and pleural empyema were expected to be systematic and predominant. All laryngeal nerve paralyses were temporary and resolved spontaneously. Other postsurgical complications were rare and could be considered occasional. Despite the high level of morbidity, the majority of complications were manageable. The causes of mortality were transplant necroses (5), anastomotic leak (3), cerebral edema (2), ulcer perforation (2) and others (5).

Table 2/Таблица 2

Postsurgical complications*
Послеоперационные осложнения*

Complication/Осложнение	Frequency/Количество
Anastomosis/Анастомозит	1 (0.7 %)
Bleeding/Кровотечение	1 (0.7 %)
Lymphorrhea/Лимфоррея	1 (0.7 %)
ARDS/РДСВ ^a	1 (0.7 %)
Chylothorax/Хилоторакс	1 (0.7 %)
Erosive bronchitis/Эрозивный бронхит	1 (0.7 %)
Cerebral edema/Отек головного мозга	2 (1.4 %)
Pancreonecrosis/Панкреонекроз	2 (1.4 %)
Peritonitis/Перитонит	2 (1.4 %)
Perforated gastric ulcer/Перфоративная язва желудка	2 (1.4 %)
Pneumothorax/Пневмоторакс	2 (1.4 %)
Respiratory-digestive fistula/Респираторно-дигестивный свищ	2 (1.4 %)
Ileus/Непроходимость кишечника	3 (2.0 %)
Anastomotic leakage/Несостоятельность анастомоза	5 (3.4 %)
Laryngeal paralysis/Парез гортани	6 (4.0 %)
Transplant necrosis/Некроз трансплантата	10 (6.8 %)
Pleural empyema/Эмпиема плевры	10 (6.8 %)
Pneumonia/Пневмония	24 (16.3 %)
Total/Всего	76 (51.7 %)

Notes: a – adult respiratory distress syndrome; * – there were 29 (29.7 %) complications of grade II, 16 (10.9 %) of grade IIIa, 14 (11.6 %) of grade IIIb and 17 ones (11.6 %) of grade V according to Clavien-Dindo classification; created by the authors

Примечания: а – респираторный дистресс синдром взрослых; * – в соответствии с классификацией Clavien–Dindo было 29 (29.7 %) осложнений степени II, 16 (10.9 %) – степени IIIa, 14 (11.6 %) – степени IIIb и 17 осложнений (11.6 %) степени V; таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Cox proportional regression
Пропорциональная регрессия Кокса

Predictor/Предиктор	β	HR	95 % CI for HR	Wald test	p
Age/Возраст	-0.02	0.98	(0.95–1.00)	1.20	0.260
Sex/Пол	0.58	1.80	(0.77–4.10)	1.80	0.180
T	0.76	2.10	(1.40–3.20)	13.00	0.000
N	0.87	2.40	(1.80–3.10)	37.00	0.000
G	0.26	1.30	(0.94–1.80)	2.50	0.110
R	0.95	2.60	(1.40–4.80)	9.20	0.002
Dysphagia/Дисфагия	0.09	1.10	(0.89–1.30)	0.74	0.390
Adjuvant/Адьювант	0.34	1.40	(0.85–2.30)	1.80	0.180

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

2. Survival

Long-term outcomes were assessed for 130 patients who had been discharged. The Kaplan-Meier median follow-up was 54.6 months (95 % CI, 36.1 – 73.10). The median OS time was 31.0 months (95 % CI, 18.2 – 54.1). The 1-, 3 and 5-year OS were 0.70 (95 % CI, 0.63 – 0.79), 0.49 (95 % CI, 0.40 – 0.59) and 0.37 (95 % CI, 0.29 – 0.48), respectively (Fig. 5).

Results of the univariate Cox proportional regression are shown in Table 3. Only T, N and R factors were significant predictors of OS. Schoenfeld residual analysis revealed a violation of the proportionality condition for adjuvant treatment ($p=0.007$). When considered as a time-varying variable, adjuvant treat-

ment remained a non-significant predictor ($p=0.065$). However, this variable exhibited a gradually decreasing relative risk (HR) curve over time for patients without adjuvant treatment.

3. Comparative meta-analysis

As described above, the meta-analysis included 15 publications containing 20 separate subgroups of patients with a total of 3337 patients. The reported median OS was achieved in only 12 subgroups (2310 of 3337 patients). These results are given in fig. 6 (Bayesian meta-analysis). All three models evidently coincided. There was almost no heterogeneity ($\tau=0.87$, $BF_{10}=1.17$). No differences in the median OS between group 1 and group 2 were revealed (fig. 6). The 3-year

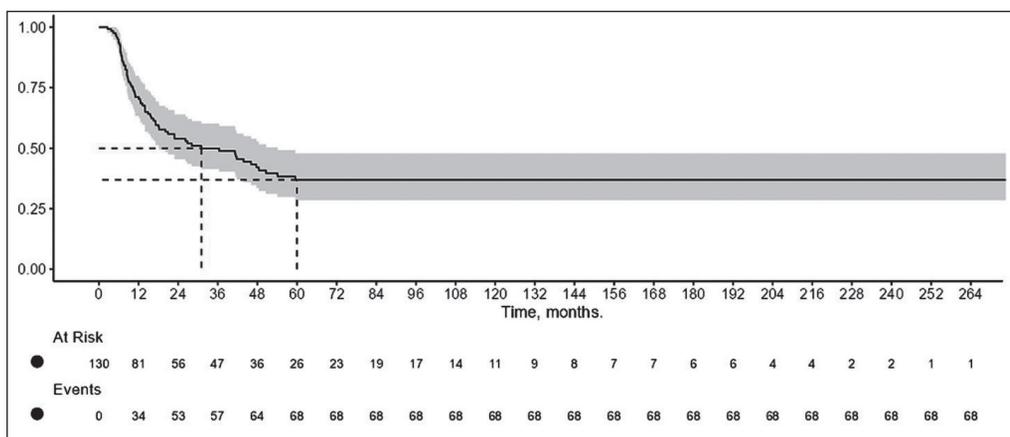


Fig. 5. The Kaplan–Meier curve of overall survival. Note: created by the authors
 Рис. 5. Кривая общей выживаемости по Каплану–Майеру. Примечание: рисунок выполнен авторами

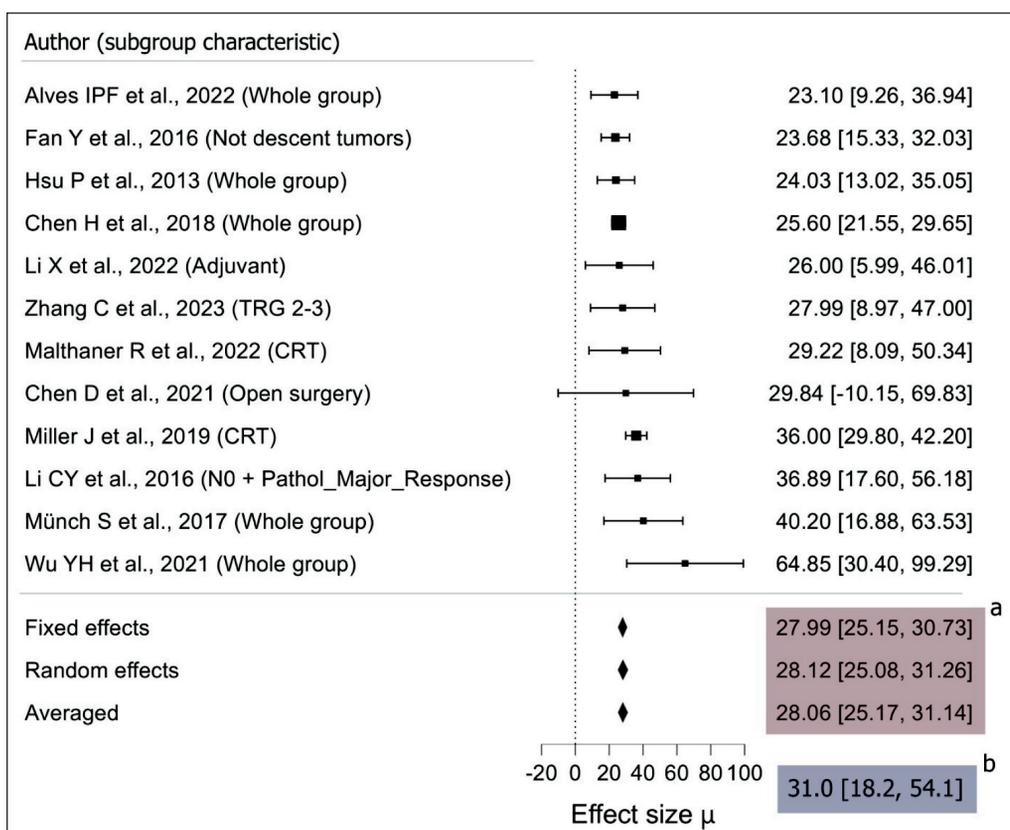


Fig. 6. Medians of the overall survival (2310 patients of group 2). The forest plot of Bayesian meta-analysis. Three models for group 2 (a), the median in group 1 (b). There were no significant differences between groups 1 and 2 (one sample Wilcoxon signed rank test, $V=4327.00$, $p=0.873$; comparison of the confidence intervals, $\Delta\mu=2.94$ [-10.23, 26.12]; Cohen's effect size, $d=0.03$). TRG – tumor response grade. Note: created by the authors

Рис. 6. Медианы общей выживаемости (2310 пациентов группы 2). Forest plot, метаанализ Байеса. Три модели для группы 2 (а), медиана в группе 1 (b). Значимые различия между группами 1 и 2 отсутствуют (знаковый ранговый тест Wilcoxon для одной группы, $V=4327.00$, $p=0.873$; сравнение доверительных интервалов, $\Delta\mu=2,94$ [-10,23; 26,12]; размер эффекта по Cohen, $d=0,03$). TRG – степень ответа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

OS is shown in fig. 7. The random effects model demonstrated moderate heterogeneity ($Q=23.98$, $df=11$, $p=0.013$; $\tau=0.04$; $I^2=52.57\%$). The estimates for groups 1 and 2 looked completely identical and had no significant differences (Fig. 7). The 5-year OS was reported for only 10 original authors' subgroups (2253 of 3337 patients) (Fig. 8). The high level of

heterogeneity was observed ($Q=27.03$, $df=9$, $p=0.001$; $\tau=0.05$; $I^2=66.52\%$). No significant differences between groups 1 and 2 were revealed (Fig. 8).

In 8 of 20 reported authors' subgroups (1027 of 3337 patients) the median OS was not reached. The corresponding 3-year OS is shown in Fig. 9. Heterogeneity was not very high ($Q=10.67$, $df=7$, $p=0.154$;

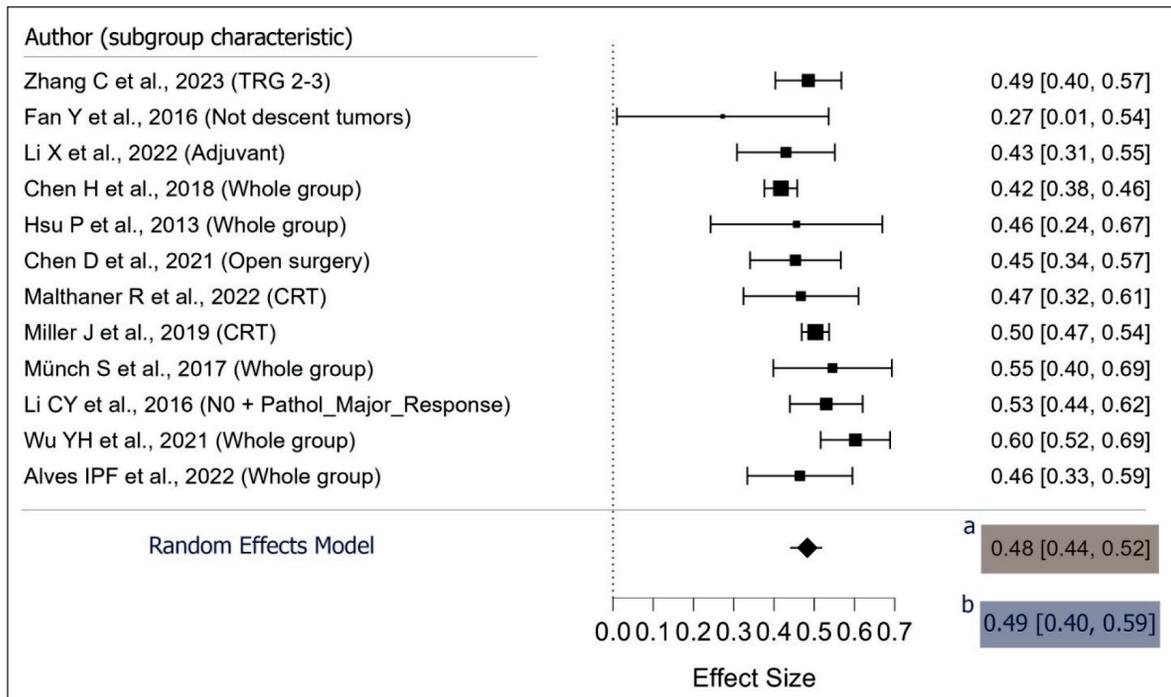


Fig. 7. Three-year overall survival (2310 patients of group 2, the median was achieved). The forest plot of classical meta-analysis. Random effects model estimates for group 2 (a), 3-year overall survival in group 1 (b). There were no significant differences between groups 1 and 2 (Welch's t-test, $t=0.19$, $df=178.5$, $p=0.425$; comparison of the confidence intervals, $\Delta\mu=0.01$ [-0.09, 0.12]; Cohen's effect size, $d=0.01$). TRG – tumor response grade. Note: created by the authors

Рис. 7. Трехлетняя общая выживаемость (2310 пациентов группы 2, медиана достигнута). Forest plot, классический метаанализ. Оценка random effects модели для группы 2 (a), 3-летняя общая выживаемость в группе 1 (b). Значимые различия между группами 1 и 2 отсутствуют (Welch's t-тест, $t=0,19$, $df=178,5$, $p=0,425$; сравнение доверительных интервалов, $\Delta\mu=0,01$ [-0,09; 0,12]; размер эффекта по Cohen, $d=0,01$). TRG – степень ответа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

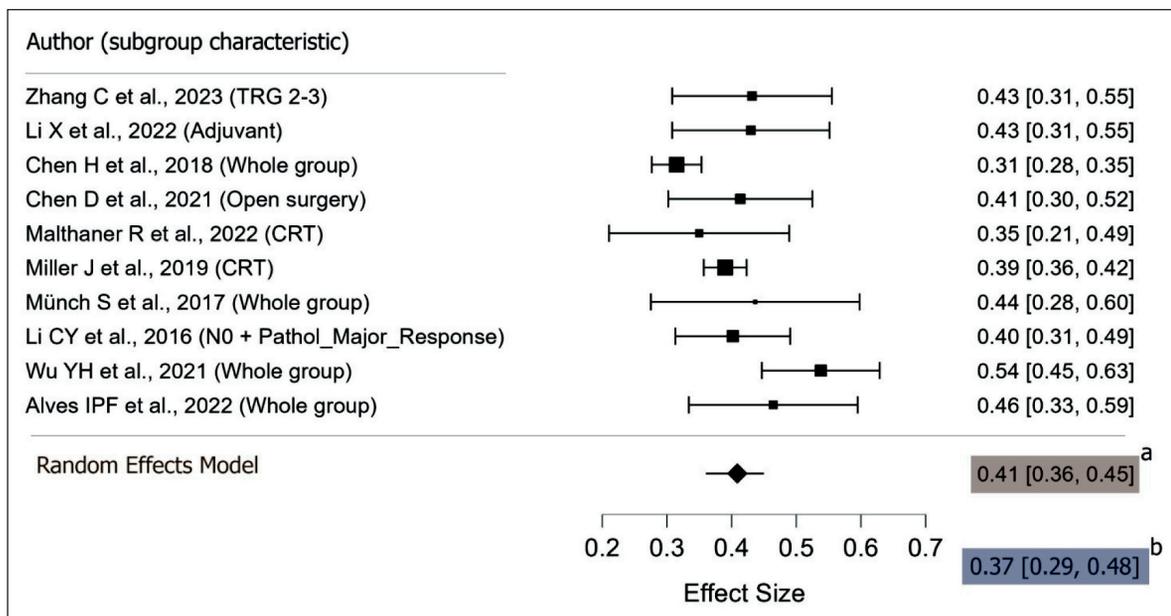


Fig. 8. Five-year overall survival (2253 patients of group 2, the median was achieved). The forest plot of classical meta-analysis. Random effects model estimates for group 2 (a), 5-year overall survival in group 1 (b). There were no significant differences between groups 1 and 2 (Welch's t-test, $t=0.75$, $df=192.8$, $p=0.228$; comparison of the confidence intervals, $\Delta\mu=0.04$ [-0.08, 0.13]; Cohen's effect size, $d=0.05$). TRG – tumor response grade. Note: created by the authors

Рис. 8. Пятилетняя общая выживаемость (2253 пациентов группы 2, медиана достигнута). Forest plot, классический метаанализ. Оценка random effects модели для группы 2 (a), 5-летняя общая выживаемость в группе 1 (b). Значимые различия между группами 1 и 2 отсутствуют (Welch's t-тест, $t=0,75$, $df=192,8$, $p=0,228$; сравнение доверительных интервалов, $\Delta\mu=0,04$ [-0,08; 0,13]; размер эффекта по Cohen, $d=0,05$). TRG – степень ответа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

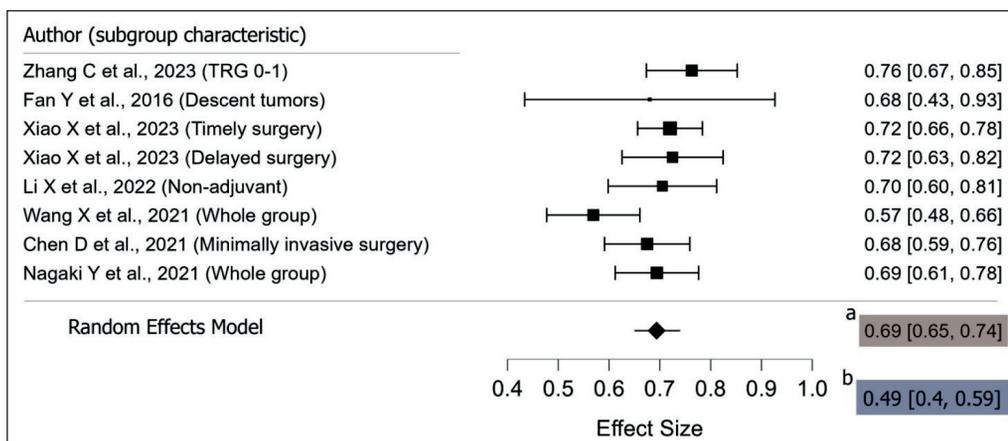


Fig. 9. Three-year overall survival (1027 patients of group 2, the median was not achieved). The forest plot of classical meta-analysis. Random effects model estimates for group 2 (a), 3-year overall survival in group 1 (b). There were significant differences between groups 1 and 2 (Welch's t-test, $t=3.73$, $df=192.1$, $p=0.000$; comparison of the confidence intervals, $\Delta\mu=0.2$ [0.09, 0.30]; Cohen's effect size, $d=0.31$). TRG – tumor response grade. Note: created by the authors

Рис. 9. Трехлетняя общая выживаемость (1027 пациентов группы 2, медиана не достигнута). Forest plot, классический метаанализ. Оценка random effects модели для группы 2 (а), 3-летняя общая выживаемость в группе 1 (б). Различия между группами 1 и 2 значимые (Welch's t-test, $t=3,73$, $df=192,1$, $p=0,000$; сравнение доверительных интервалов, $\Delta\mu=0,2$ [0,09; 0,30]; размер эффекта по Cohen, $d=0,31$). TRG – степень ответа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

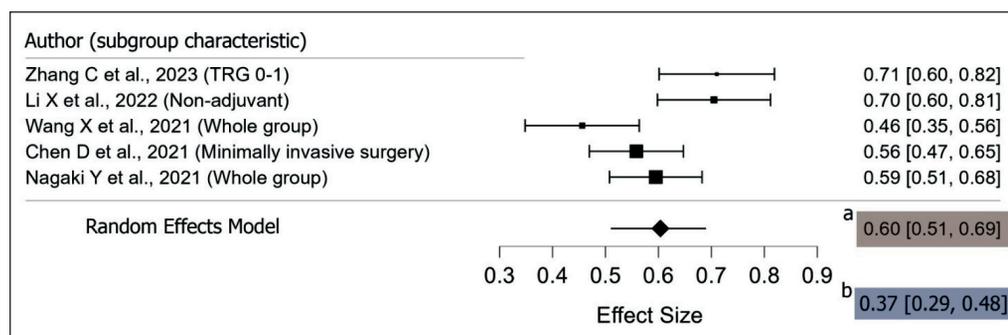


Fig. 10. Five-year overall survival (784 patients of group 2, the median was not achieved). The forest plot of classical meta-analysis. Random effects model estimates for group 2 (a), 5-year overall survival in group 1 (b). There were significant differences between groups 1 and 2 (Welch's t-test, $t=3.44$, $df=410.1$, $p=0.000$; comparison of the confidence intervals, $\Delta\mu=0.23$ [0.09, 0.35]; Cohen's effect size, $d=0.23$). TRG – tumor response grade. Note: created by the authors

Рис. 10. Пятилетняя общая выживаемость (784 пациента группы 2, медиана не достигнута). Forest plot, классический метаанализ. Оценка random effects модели для группы 2 (а), 5-летняя общая выживаемость в группе 1 (б). Различия между группами 1 и 2 значимые (Welch's t-test, $t=3,44$, $df=410,1$, $p=0,000$; сравнение доверительных интервалов, $\Delta\mu=0,23$ [0,09; 0,35]; размер эффекта по Cohen, $d=0,23$). TRG – степень ответа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами

$\tau=0.04$; $I^2=38.37\%$). The averaged 3-year OS in group 2 was 20.0 % higher than that in group 1 (Fig. 9). The 5-year OS among these patients is shown in Fig. 10. It was reported for only 5 authors' subgroups (784 of 3337 patients). Heterogeneity was evidently high ($Q=15.35$, $df=4$, $p=0.004$; $\tau=0.09$; $I^2=75.88\%$). Among patients with unreached median OS, the 5-year survival was 23.0 % higher in group 2 than in group 1 (Fig. 10).

Discussion

It should be noted that not all TESCC patients who received preoperative CRT had better survival than those who underwent surgery alone. Patients who benefited from nCRT comprised only approximately 31.0 % (1027 of 3337 patients in the meta-analysis), while two thirds of them had the same outcomes as

patients who underwent surgery alone. It is noteworthy that the fact of reaching the median OS appeared not to be a predictor of this difference, but its marker.

However, nCRT cannot be considered as non-threat treatment in view of its toxicity. For instance, N. Haj Mohammad et al., (2014) [19] reported the occurrence of grade ≥ 3 toxicity in 27.0 % of their patients during conventional CRT. J. Ristau et al., (2021) [20] announced 72.3 % of grade 3 acute toxicity, whereas only 47.5 % of cases were manageable; concomitant chemotherapy had to be interrupted or terminated in 19.8 %. Obviously, intolerable toxicity may worsen the patient's performance status and reduce the number of candidates for scheduled surgery.

Tumor progression during nCRT is another restriction of subsequent surgery. Some patients refused surgery after nCRT. There may be progression of

concurrent diseases. So far, the question has been: how many patients will we refuse surgery during or after completion of neoadjuvant therapy? H. Yang et al. (2018) reported 38 of 224 patients (17.0 %) who were not included in the surgical protocol [21]. H. Tang et al. (2023) noted that 17 of 130 planned surgeries (13.1 %) were cancelled after nCRT and 22 of 132 surgeries (16.7 %) were cancelled after neoadjuvant chemotherapy [22].

Many factors influence the authors' selection of criteria for inclusion and exclusion of patients in the analysis. For instance, X. Xiao et al. (2014) reported 447 esophagectomies after nCRT, however, only 224 (half) of the patients met the inclusion criteria (particular stage, ECOG performance status, radiation dose, surgeon, etc). Patients with the inappropriate level of tumor location or who underwent surgery after planned conventional CRT, and patients with tumor progression were excluded. It is rather a "per protocol" than "intention-to-treat" paradigm; of cause the first usually exhibits much better results [14].

Neoadjuvant CRT has one significant drawback, it launches radiation-induced mediastinal fibrosis and surgery becomes technically more difficult with high risk of perioperative complications. In the meta-analysis, T. Kumar et al. (2020) demonstrated significantly higher OS at 3 years (OR=0.68 CI, 0.52–0.90, p=0.007) and non-significantly higher OS (OR=0.78 CI, 0.60–1.01, p=0.06) in the nCRT group compared to the upfront surgery group. However, the authors revealed much higher rate of perioperative mortality (OR=1.79 CI, 1.15–2.80, p=0.01) [23].

Is nCRT required for all patients with TESCO? We believe the patients with bulky tumors or with evident risk of R1–2 resection must be regarded as candidates for nCRT, however this approach is doubtful for clearly resectable cancers. Our study showed that not

all patients had better prognosis after nCRT compared to surgery alone and pathological tumor response grade (TRG) could be a reliable predictor of improved outcomes. Indeed, C. Zhang et al. (2023) [15], Y. Fan et al. (2016) [4] showed the data both in groups with improved OS (Fig. 9, 10) and in groups with no difference (Fig. 7, 8). The best tumor response was observed in the former case and poor or no response in the latter one. Many authors noticed influence of TRG on treatment efficiency and OS [11, 13, 16, 24]. In groups, where complete or partial pathological tumor responses were observed, the median OS was often not reached.

High probability prediction of tumor response to CRT would be the best indication for nCRT in patients with evidently resectable TESCO. Similar studies are currently being conducted. C. Wang et al. (2020) created the prognostic model on the basis of standardized uptake value (SUV) assessed on PET/CT and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in blood [25]. A. Okamura et al. (2023) [26], R.W. Huang et al. (2014) [27] established their models on usual clinical predictors. In addition, molecular mechanisms of radioresistance and radiosensitization are being studied [28]. Unfortunately, such approaches are irregular and have not become customary.

Conclusion

The loss of patients during neoadjuvant CRT and its inefficiency in some cases force us to reconsider the indications for its use. The best overall survival rates are achievable in patients with a high grade of pathological tumor response to neoadjuvant treatment. Selective administration of nCRT based on highly probable prediction of ultimate complete tumor response seems promising. This concept needs further research.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alves I.P.F., Terciotti Junior V., Coelho Neto J.S., Ferrer J.A.P., Carvalheira J.B.C., Pereira E.B., Lopes L.R., Andreollo N.A. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by transhiatal esophagectomy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: impact of pathological complete response. *Arq Bras Cir Dig.* 2022; 34(3). doi: 10.1590/0102-672020210002e1621.
2. Chen D., Wang W., Mo J., Ren Q., Miao H., Chen Y., Wen Z. Minimal invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant treatments. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 145. doi: 10.1186/s12885-021-07867-9.
3. Chen H.S., Hsu P.K., Liu C.C., Wu S.C. Upfront surgery and pathological stage-based adjuvant chemoradiation strategy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 2180. doi: 10.1038/s41598-018-20654-0.
4. Fan Y., Jiang Y., Zhou X., Chen Q., Huang Z., Xu Y., Gong L., Yu H., Yang H., Liu J., Lei T., Zhao Q., Mao W. Phase II study of neoadjuvant therapy with nab-paclitaxel and cisplatin followed by surgery in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7(31): 50624–34. doi: 10.18632/oncotarget.9562.
5. Hsu P.K., Chien L.I., Huang C.S., Hsieh C.C., Wu Y.C., Hsu W.H., Chou T.Y. Comparison of survival among neoadjuvant chemoradiation responders, non-responders and patients receiving primary resection for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: does neoadjuvant chemoradiation benefit all? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17(3): 460–6. doi: 10.1093/icvts/ivt216.
6. Li C.Y., Huang P.M., Chu P.Y., Chen P.M., Lin M.W., Kuo S.W., Lee J.M. Predictors of Survival in Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Pathologic Major Response after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery: The Impact of Chemotherapy Protocols. *Biomed Res Int.* 2016. doi: 10.1155/2016/6423297.
7. Li X., Luan S., Yang Y., Zhou J., Shang Q., Fang P., Xiao X., Zhang H., Yuan Y. Trimodal Therapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Role of Adjuvant Therapy Following Neoadjuvant Chemoradiation and Surgery. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15): 3721. doi: 10.3390/cancers14153721.
8. Malthaner R.A., Yu E., Sanatani M., Lewis D., Warner A., Dar A.R., Yaremkov B.P., Bierer J., Palma D.A., Fortin D., Inculet R.I., Fréchette E., Raphael J., Gaede S., Kuruvilla S., Younus J., Vincent M.D., Rodrigues G.B. The quality of life in neoadjuvant versus adjuvant therapy of esophageal cancer treatment trial (QUINTETT): Randomized parallel clinical superiority trial. *Thorax Cancer.* 2022; 13(13): 1898–915. doi: 10.1111/1759-7714.14433.
9. Miller J.A., Groman A., Yendamuri S., Hennon M. Radiation With Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Improve Outcomes in Esophageal Squamous Cell Cancer. *J Surg Res.* 2019; 236: 259–65. doi: 10.1016/j.jss.2018.11.052.
10. Münch S., Pigorsch S.U., Feith M., Slotta-Huspenina J., Weichert W., Friess H., Combs S.E., Habermehl D. Comparison of neoadjuvant chemoradiation with carboplatin/ paclitaxel or cisplatin/5-fluorouracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 182. doi: 10.1186/s13014-017-0904-y.
11. Nagaki Y., Motoyama S., Sato Y., Wakita A., Fujita H., Sasaki Y., Imai K., Minamiya Y. Patterns and timing of recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy plus esophagectomy. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1192. doi: 10.1186/s12885-021-08918-x.
12. Wang X., Wang H., Wang H., Huang J., Wang X., Jiang Z., Tan L., Jiang D., Hou Y. Prognostic value of visual residual tumour cells (VRTC)

for patients with esophageal squamous cell carcinomas after neoadjuvant therapy followed by surgery. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12885-020-07779-0.

13. Wu Y.H., Lin M.Q., Wang Z.P., Li J.C. Clinical significance of risk stratification of esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiation and surgery. *Transl Oncol*. 2021; 14(5): 101037. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101037.

14. Xiao X., Cheng C., Cheng L., Shang Q.X., Yang Y.S., Zeng X.X., Hu Y., Chen L.Q., Yuan Y. Longer Time Interval from Neoadjuvant Chemoradiation to Surgery is Associated with Poor Survival for Patients Without Clinical Complete Response in Oesophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(2): 886–96. doi: 10.1245/s10434-022-12758-9.

15. Zhang C., Xu F., Qiang Y., Cong Z.Z., Wang Q., Zhang Z., Luo C., Qiu B.M., Hu L.W., Shen Y. Prognostic significance of tumor regression grade in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Front Surg*. 2023; 9: 1029575. doi: 10.3389/fsurg.2022.1029575.

16. Tu C.C., Hsu P.K., Chien L.L., Liu W.C., Huang C.S., Hsieh C.C., Hsu H.S., Wu Y.C. Prognostic histological factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma after preoperative chemoradiation followed by surgery. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 62. doi: 10.1186/s12885-017-3063-5.

17. Wiesel O., Zlotnik O., Morgenstern S., Tsur M., Menasherov N., Feferman Y., Ben-Aharon I., Kashtan H. Predicting Factors for a Favorable Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy in Esophageal Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2022; 45(12): 514–8. doi: 10.1097/COC.0000000000000954.

18. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12874-021-01308-8.

19. Haj Mohammad N., Hulshof M.C., Bergman J.J., Geijssen D., Wilmink J.W., van Berge Henegouwen M.I., van Laarhoven H.W. Acute toxicity of definitive chemoradiation in patients with inoperable or irresectable esophageal carcinoma. *BMC Cancer*. 2014; 14: 56. doi: 10.1186/1471-2407-14-56.

20. Ristau J., Thiel M., Katayama S., Schlamp I., Lang K., Häfner M.F., Herfarth K., Debus J., Koerber S.A. Simultaneous integrated boost concepts in definitive radiation therapy for esophageal cancer: outcomes and toxicity. *Radiat Oncol*. 2021; 16(1): 23. doi: 10.1186/s13014-021-01749-x.

21. Yang H., Liu H., Chen Y., Zhu C., Fang W., Yu Z., Mao W., Xiang J., Han Y., Chen Z., Yang H., Wang J., Pang Q., Zheng X., Yang H., Li T., Lordick F., D'Journo X.B., Cerfolio R.J., Korst R.J., Novoa N.M., Swanson S.J., Brunelli A., Ismail M., Fernando H.C., Zhang X., Li Q., Wang G., Chen B., Mao T., Kong M., Guo X., Lin T., Liu M., Fu J.; AME Thoracic

Surgery Collaborative Group. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(27): 2796–803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.

22. Tang H., Wang H., Fang Y., Zhu J.Y., Yin J., Shen Y.X., Zeng Z.C., Jiang D.X., Hou Y.Y., Du M., Lian C.H., Zhao Q., Jiang H.J., Gong L., Li Z.G., Liu J., Xie D.Y., Li W.F., Chen C., Zheng B., Chen K.N., Dai L., Liao Y.D., Li K., Li H.C., Zhao N.Q., Tan L.J. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2023; 34(2): 163–72. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.508.

23. Kumar T., Pai E., Singh R., Francis N.J., Pandey M. Neoadjuvant strategies in resectable carcinoma esophagus: a meta-analysis of randomized trials. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 59. doi: 10.1186/s12957-020-01830-x.

24. Merritt R.E., Kneurtz P.J., Abdel-Rasoul M., D'Souza D.M., Perry K.A. Comparative analysis of long-term oncologic outcomes for minimally invasive and open Ivor Lewis esophagectomy after neoadjuvant chemoradiation: a propensity score matched observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2021; 16(1): 347. doi: 10.1186/s13019-021-01728-z.

25. Wang C., Zhao K., Hu S., Huang Y., Ma L., Song Y., Li M. A predictive model for treatment response in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: based on SUVmean and NLR. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 544. doi: 10.1186/s12885-020-07040-8.

26. Okamura A., Watanabe M., Okui J., Matsuda S., Takemura R., Kawakubo H., Takeuchi H., Muto M., Kakeji Y., Kitagawa Yu., Doki Yu. Development and Validation of a Predictive Model of Therapeutic Effect in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Who Received Neoadjuvant Treatment: A Nationwide Retrospective Study in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30: 2176–85. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12960-9>.

27. Huang R.W., Chao Y.K., Wen Y.W., Chang H.K., Tseng C.K., Chan S.C., Liu Y.H. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 170. doi: 10.1186/1477-7819-12-170.

28. An L., Li M., Jia Q. Mechanisms of radiotherapy resistance and radiosensitization strategies for esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*. 2023; 22(1): 140. doi: 10.1186/s12943-023-01839-2.

Поступила/Received 24.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2024

Принята к публикации/Accepted 27.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чичеватов Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Синев Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный онколог Минздрава Пензенской области, заведующий отделением торакальной хирургии, ГБУЗ «Пензенский областной онкологический клинический диспансер» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 6102-1160.

Глухов Артем Евгеньевич, ассистент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 9136-7827.

Селиверстова Ольга Михайловна, ординатор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 1774-8817.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чичеватов Дмитрий Андреевич: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, анализ и интерпретация данной работы, окончательное редактирование и утверждение работы.

Синев Евгений Николаевич: сбор информации, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение публикации.

Глухов Артем Евгеньевич: сбор информации, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение публикации.

Селиверстова Ольга Михайловна: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, анализ и интерпретация данных.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Пензенского государственного университета (Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), протокол № 10 от 30.06.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Chichevatov, MD, Professor, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Evgeny N. Sinev, MD, PhD, Chief Freelance Oncologist of the Ministry of Health of the Penza region, Head of the Department of Thoracic Surgery, Penza Regional Oncology Clinical Center (Penza, Russia).

Artem E. Glukhov, MD, Assistant of the Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

Olga M. Seliverstova, MD, Resident, Department of Surgery, Penza State University (Penza, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry A. Chichevatov: study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, final approval of the version to be submitted.

Evgeny N. Sinev: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Artem E. Glukhov: drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Olga M. Seliverstova: conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

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 Penza State University (40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia), protocol No. 10 dated June 30, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Очиров М.О., Трущук Ю.М., Мальцева А.А., Таширева Л.А. Дискуссионные вопросы малоинвазивной хирургии в лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 26–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-26-36
For citation: Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Villert A.B., Ochirov M.O., Trushchuk Yu.M., Maltseva A.A., Tashireva L.A. Controversies in minimally invasive surgery for invasive cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 26–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-26-36

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, А.Б. Виллерт¹,
М.О. Очиров¹, Ю.М. Трущук¹, А.А. Мальцева¹, Л.А. Таширева¹

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. Актуальной проблемой в онкогинекологии является определение целесообразности малоинвазивных вмешательств при инвазивном раке шейки матки (РШМ), выявление критериев для оптимального хирургического доступа, обеспечивающего безопасность, эффективность, удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты. **Цель исследования** – оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных инвазивным раком шейки матки, получивших хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии после лапаротомного доступа, в сравнении с малоинвазивным хирургическим вмешательством. **Материал и методы:** проанализированы результаты лечения 91 больной инвазивным РШМ. Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию оценивались с помощью шкалы RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Оценка объективного ответа подтверждалась результатами клинического, ультразвукового и КТ/МРТ исследований. Метод Каплана–Майера и log-rank-критерий использовались для сравнения показателей безрецидивной и общей выживаемости. Статистический анализ и визуализация результатов анализа были выполнены с помощью Prism 9.5.1 (GraphPad, США). **Результаты.** Наличие лимфоваскулярной инвазии, вовлеченность параметриев и частота лимфаденопатии в группах были сопоставимы. Не получено значимых различий в количестве удаленных лимфатических узлов, но значительно отличались объем кровопотери и длительность операции ($p < 0,001$). У каждой третьей пациентки после хирургического лечения диагностирована IIIС стадия (поражение тазовых лимфатических узлов). Интраоперационные осложнения значимо преобладали в группе открытых операций – 13 vs 6,7 % при лапароскопии. Удельный вес рецидивов заболевания в группах исследования не отличался: при лапаротомных операциях – 9,6 %, в группе лапароскопий – 11,7 %. Значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости между исследуемыми группами не выявлено. **Заключение.** Малоинвазивная хирургия является перспективным и адекватным методом лечения цервикального рака, однако необходимы дополнительные исследования для определения показаний к данным вмешательствам.

Ключевые слова: рак шейки матки, лапароскопия, хирургическое лечение, выживаемость.

CONTROVERSIES IN MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR INVASIVE CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, A.B. Villert¹,
M.O. Ochirov¹, Yu.M. Trushchuk¹, A.A. Maltseva¹, L.A. Tashireva¹

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. Determination of the feasibility of performing minimally invasive surgery for invasive cervical cancer and identification of criteria for optimal surgical access that ensures safety, effectiveness, and satisfactory immediate and long-term results remain challenging in gynecological oncology. **The aim of the study** was to evaluate the immediate and long-term treatment outcomes in patients with invasive cervical cancer who underwent radical hysterectomy via laparotomy compared to those who underwent minimally invasive surgery. **Material and Methods.** Treatment outcomes of 91 patients with invasive cervical cancer were analyzed. The assessment of the objective tumor response to neoadjuvant chemotherapy using the RECIST scale (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) was confirmed by clinical, ultrasound and CT/MRI findings. The Kaplan-Maier curves and the log-rank criterion were used to compare the time of relapse-free and overall survivals. Statistical analysis and visualization of the analysis results were performed using Prism 9.5.1 (GraphPad, USA). **Results.** The presence of parametrial lymphovascular space invasion and the frequency of lymphadenopathy were comparable for both groups of patients. There were no statistically significant differences in the number of the resected lymph nodes, but there was a statistically significant difference in volume of blood loss and the duration of surgery between the groups ($p=0.0001$). Every third patient was diagnosed with stage IIIC after surgery (pelvic lymph node lesion). Intraoperative complications were significantly lower in the laparoscopy group than in the laparotomy group (6.7 % vs 13 %). No significant differences in the proportion of relapses of the disease between the groups were found (9.6 % in the laparotomy group vs 11.7 % in the laparoscopy group). There were no significant differences in overall and relapse-free survival between the groups. **Conclusion.** Minimally invasive surgery is a promising and adequate surgical technique for the treatment of cervical cancer. However, additional studies are needed to determine the indications for these surgeries.

Key words: cervical cancer, laparoscopy, surgical treatment, survival.

Актуальность

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) остается актуальной медицинской и социальной проблемой, причем в России заболеваемость РШМ – одна из самых высоких в Европе [1, 2]. Хирургическое лечение является одним из основных методов лечения инвазивного РШМ, использующимся как самостоятельный метод, так и в комбинации с лекарственной и лучевой терапией. Более 100 лет радикальная гистерэктомия является стандартом лечения для операбельного РШМ.

С 90-х гг. XX века для лечения онкологических больных стали активно использоваться малоинвазивные хирургические методы. До недавнего времени малоинвазивная хирургия, как лапароскопическая, так и роботизированная методики, широко использовалась для лечения РШМ и была признана многими международными научными организациями стандартом медицинской помощи. Однако публикация P.T. Ramirez et al. в 2018 г. показала ошеломляющие результаты исходов лапароскопической гистерэктомии по сравнению с абдоминальным доступом [3]. Так, безрецидивная выживаемость составила при лапароскопических операциях 86,5 %, при лапаротомных – 96,0 %, общая выживаемость – 93,8 и 99,0 % соответственно. Риск рецидива оказался в 4 раза выше, а риск смерти в 6 раз выше при применении малоинвазивной хирургии. Частота рецидивов при лапаротомных операциях составила 2,2 %, тогда как при малоинвазивном доступе – 7,5 %. Несмотря на то, что данные этого исследования вызвали много вопросов, ESMO выпустила поправку к клиническим рекомендациям, согласно которой радикальной

гистерэктомии, выполняемой с использованием малоинвазивной хирургии, больше не может отдаваться предпочтение перед абдоминальной операцией у больных РШМ со стадией FIGO IA2, IB и IIA. В настоящее время нет прямого запрета на выполнение радикальной гистерэктомии лапароскопическим доступом, но пациентки должны быть ознакомлены с результатами вышеуказанного исследования и предупреждены о рисках ухудшения онкологических результатов лечения при расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом. Результаты исследования способствовали снижению частоты использования малоинвазивных методик. Для этого анализа была сформирована база данных Premier Healthcare, в которую вошло 2437 пациенток, получивших медицинскую помощь в 283 центрах. Удельный вес малоинвазивных вмешательств снизился с 58,0 до 42,9 %. В качестве внутреннего контроля авторы рассмотрели тенденции использования малоинвазивного подхода при лечении миомы матки и выявили, что доля пациенток, перенесших малоинвазивные операции, не изменилась [4]. Эти данные подчеркивают влияние на клиническую практику выводов, полученных в результате рандомизированных контролируемых исследований.

Ряд авторов считает, что причиной худших результатов после малоинвазивных операций может быть использование маточного манипулятора и внутрибрюшинная кольпотомия, нарушающие основные принципы онкологической хирургии и способствующие, вследствие контакта с опухолью, перитонеальной контаминации. Кроме того, воздействие углекислого газа также может привести

к распространению опухолевых клеток и, как следствие, появлению локорегионарных имплантов [5–8]. Таким образом, безопасность и эффективность малоинвазивных операций являются предметом многочисленных дискуссий, что связано с отсутствием крупных рандомизированных исследований. Существующие литературные данные являются противоречивыми и недостаточными по количеству пациентов и срокам наблюдения, что делает актуальной тему оценки эффективности малоинвазивных хирургических вмешательств.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных инвазивным РШМ, получивших хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии после лапаротомного доступа, в сравнении с малоинвазивным хирургическим вмешательством.

Материал и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в котором проанализированы результаты лечения 91 больной РШМ T1A2N0M0–T1–T1N1M0 (FIGO, TNM), пролеченных в гинекологическом отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2013 по 2019 г. Стадирование РШМ осуществляли на основании классификаций FIGO и TNM [9, 10]. Критерием включения в исследование был морфологически верифицированный операбельный рак шейки матки. Пациенткам, включенным в исследование, проведена комплексная оценка менструальной и репродуктивной функций, собраны сведения о перенесенных соматических и гинекологических заболеваниях, урогенитальных инфекциях, проанализированы возможные факторы риска развития рака шейки матки. Для оценки объективного статуса и распространенности процесса выполнено обследование с использованием стандартного набора лабораторных и лучевых методов. Пациентки распределены на 2 группы: 31 больной проведено хирургическое лечение с использованием лапаротомного доступа, 60 – выполнена лапароскопическая радикальная гистерэктомия (табл. 1).

Средний возраст в группах был сопоставим: в группе лапаротомных операций – 43,32 года, в группе лапароскопии – 42,61 года ($p=0,899$). Две

трети больных обеих групп находились в репродуктивном периоде, в постменопаузальном периоде были 22 и 23 % пациенток соответственно. Группы были сопоставимы по числу беременностей, родов и аборт. Наличие предшествующей эрозии шейки матки выявлено у 58 % пациенток, причем в 64 % случаев лечение не проводилось. Клинические симптомы в обеих группах не различались, основным проявлением заболевания были нарушения менструального цикла в виде межменструальных кровянистых выделений и обильных менструаций, на 2-м месте по частоте – болевой синдром.

Плоскоклеточный РШМ верифицирован у 97 % пациенток в группе лапаротомных операций и у 87 % в группе лапароскопии, аденокарцинома встречалась в 3 и 12 % соответственно (табл. 2). У одной больной из группы малоинвазивных вмешательств был обнаружен аденосквамозный рак шейки матки. В большинстве случаев встречался умеренно дифференцированный РШМ, высокодифференцированный – у 10 % пациенток в группе лапароскопии и в 3 раза реже у больных в группе открытой хирургии. Низкодифференцированный РШМ выявлен у каждой четвертой пациентки в обеих группах. При сравнении формы роста опухоли в обеих группах значимых различий не выявлено. Наиболее часто диагностирована эндометриальная форма роста (39 и 48 % соответственно), смешанная форма роста выявлена у каждой третьей пациентки в обеих группах (табл. 2).

У части пациенток в связи с большими размерами первичной опухоли и вовлечением параметральной клетчатки (подтверждено лучевыми методами исследования) лечение начато с неoadьювантной химиотерапии (НАХТ): в группе лапаротомии – у 17 (54,8 %), в группе лапароскопических операций – у 26 (43,3 %) больных. Схема НАХТ включала цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день и гемцитабин в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни (2 курса каждый 21 день). В последующем, в случае резектабельности опухоли, выполнялось оперативное лечение. Объективный ответ опухоли на проведенную неoadьювантную химиотерапию оценивался с помощью шкалы RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), что подтверж-

Таблица 1/ Table 1

Основные клинические жалобы Main clinical complaints

Параметры/Parameters	Лапаротомия/ Laparotomy (n=31)	Лапароскопия/ Laparoscopy (n=60)
Жалобы/Complaints	23 (74 %)	48 (80 %)
Болевой синдром/Pain syndrome	8 (26 %)	16 (26 %)
Нарушения менструального цикла/Violation of the menstrual cycle	19 (61 %)	35 (58 %)
Обильные бели/Abundant white	8 (26 %)	3 (5 %)
Нарушение мочеиспускания/Violation of urination	2 (6 %)	–

Примечания: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологические характеристики опухоли
Clinical and morphological characteristics of the tumor

Параметры/Parameters	Лапаротомия/ Laparotomy (n=31)	Лапароскопия/ Laparoscopy (n=60)
Дифференцировка опухоли/Tumor grade		
Высокодифференцированный РШМ/Well-differentiated CC	1 (3 %)	6 (10 %)
Умеренно дифференцированный РШМ/Moderately-differentiated CC	22 (71 %)	39 (65 %)
Низкодифференцированный РШМ/Poorly-differentiated CC	8 (26 %)	15 (25 %)
Форма роста опухоли/The form of tumor growth		
Экзофитная/Exophytic	8 (26 %)	14 (24 %)
Эндофитная/Endophytic	12 (39 %)	29 (48 %)
Смешанная/Mixed	11 (35 %)	17 (28 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: CC – cervical cancer; created by the authors.

далось результатами клинического, ультразвукового и КТ/МРТ исследований.

Статистический анализ и визуализация результатов анализа были выполнены с помощью Prism 9.5.1 (GraphPad, США). Сравнение частоты встречаемости проведено с помощью точного критерия Фишера. Для проверки параметров на соответствие нормальному закону распределения использован критерий Шапиро–Уилка. Переменные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения (Mean±SD), а достоверность различия оценена с помощью t-теста. Непараметрические данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (Q1-Q3)). Для оценки достоверности различий непараметрических данных применяли критерий Вилкоксона. Метод Каплана–Майера и log-rank критерий использовались для сравнения длительностей безрецидивной и общей выживаемости. Все критерии являлись двусторонними, а различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнялась расширенная экстирпация матки (тип III/C1-C2). Первичная опухоль T1b1 (до 2 см) диагностирована у 6 (19 %) пациенток в группе открытой хирургии и у 20 (33 %) среди пациенток, оперированных с использованием лапароскопического доступа. Первичные опухоли шейки матки T1b2–T1b3 (более 2 см) встречались у 25 (81 %) пациенток в группе лапаротомии и у 40 (67 %) – в группе лапароскопии, что было значимым различием ($p < 0,05$).

На дооперационном этапе лимфоваскулярная инвазия (LVI) по результатам предшествующей биопсии обнаружена у 15,3 % пациенток из обеих групп. Магнитно-резонансная томография и УЗИ органов малого таза показали вовлеченность параметриев у 35 % пациенток, прооперированных с помощью открытого доступа, и у 18 % больных, во-

шедших в группу лапароскопии. Лимфаденопатия тазовых лимфатических узлов методами лучевой диагностики была выявлена у 2/3 пациенток обеих групп.

Учитывая наличие таких факторов риска, как LVI+, вовлеченность параметрия, большие размеры первичной опухоли, 43 пациенткам на первом этапе лечения проведено 2 курса НАХТ по схеме гемцитабин + цисплатин с последующей оценкой эффекта и решением вопроса о возможности хирургического этапа лечения. Известно, что НАХТ способствует локорегионарному контролю, повышению резектабельности опухоли, уменьшению параметральной инфильтрации, уменьшению числа больных, нуждающихся в адъювантной радиотерапии, а также возможности патоморфологической оценки эффекта и эрадикации метастазов [11]. Применение НАХТ может уменьшить локорегионарную экспансию опухоли [12]. Данные литературы свидетельствуют, что на эффект от лекарственного лечения могут влиять не только применяемые схемы химиотерапии, но и пути введения цитостатиков. В ряде публикаций авторы сообщают, что внутриартериальное введение лекарственных препаратов способствует более высокой частоте клинического ответа, чем при внутривенной химиотерапии, что, в свою очередь, приводит к более благоприятному прогнозу выживаемости [13]. В то же время существуют исследования, указывающие, что проведение НАХТ не влияет на безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с пациентками, не получавшими химиотерапию на первом этапе, но в то же время способствует уменьшению параметральной инфильтрации, глубине стромальной инвазии, снижению частоты использования послеоперационной лучевой терапии [14]. Многоцентровое исследование, включившее больных РШМ IV/PA стадии, показывает, что НАХТ была связана с относительным снижением кровопотери, увеличением времени операции и повышением вероятности применения лапароскопической хирургии.

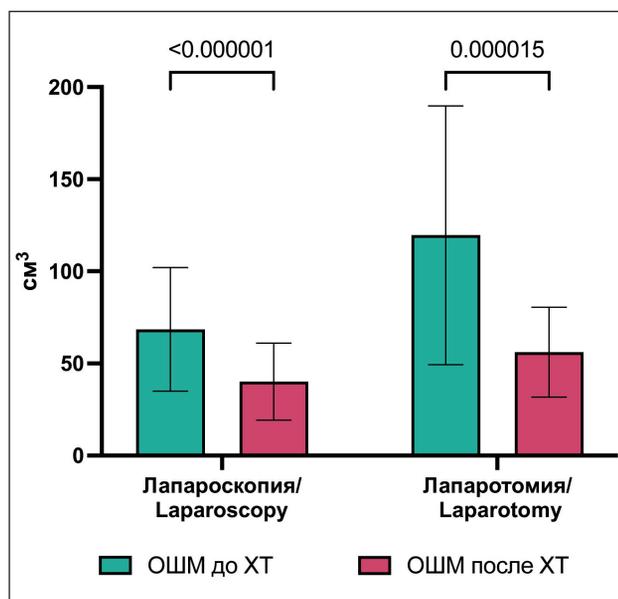


Рис. 1. Объем первичной опухоли шейки матки до и после НАХТ (см³). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Volume of primary cervical tumor before and after NACT (cm³). Note: created by the authors

Результаты требуют дальнейшего наблюдения, включающего более подробные оценки, чтобы подтвердить, может ли НАХТ улучшить прогнозы и качество жизни [13].

Изменения объема первичной опухоли в результате НАХТ у наших пациенток представлены на рис. 1. Выявлено, что объем первичной опухоли уменьшился в обеих группах, что было статистически значимым ($p < 0,001$). Частичная регрессия наблюдалась у 83 %, полная – у 17 % больных, что позволило выполнить запланированный объем хирургического этапа лечения. Для оценки эффективности НАХТ использовались не только критерии RECIST 1.1, но и такие лучевые характеристики, как появление четкой дифференцировки цервикального канала, внутреннего зева и контуров шейки матки, уменьшение опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, увеличение четкости границ между шейкой матки и смежными органами при наличии первоначальной инфильтрации мочевого пузыря и прямой кишки.

При оценке особенностей выполнения операций нами не выявлены различия в количестве удаленных лимфатических узлов, но значимо отличался объем кровопотери (в среднем 300 мл при лапаротомии и 30 мл при лапароскопии, $p < 0,001$) и длительность операции (230 мин при открытой гистерэктомии и 312,5 мин при малоинвазивном вмешательстве, $p < 0,001$). Данные параметры согласуются и с результатами других авторов [5, 15, 16].

В нашем исследовании такой фактор риска, как лимфоваскулярная инвазия, выявлен у трети больных (27,5 %), без значимых различий между группами. Существуют литературные данные,

указывающие на взаимосвязь лапароскопической операции с частотой LVI. Так, W. Huang et al. (2022) указывают, что LVI встречалась в 36,8 % случаев при малоинвазивных вмешательствах по сравнению с 19,8 % при лапаротомных операциях ($p < 0,05$) [5]. Возможно, это связано с использованием маточного манипулятора, внутрибрюшинной кольпотомией, наличием пневмоперитонеума, что приводит к диссеминации опухолевых клеток в окружающие ткани и, в свою очередь, обуславливает связь LVI с параметральной инфильтрацией и метастазированием в тазовые лимфатические узлы, о чем информируют и другие авторы [6, 17]. Интересные данные относительно влияния LVI на 5-летнюю выживаемость в зависимости от размера первичной опухоли приводят С.Л. Chen et al. [18]. На основании исследования 4891 пациентки с РШМ Т1В стадии авторы сделали вывод, что 5-летняя выживаемость больных с LVI+ значимо ниже при размерах первичной опухоли более 3–4 см, тогда как при размерах опухоли ≤ 1 см, >1 –2 см и ≤ 3 см онкологические результаты не различались.

Инвазия опухоли в миометрий более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки выявлена у каждой второй пациентки в обеих группах, без значимых различий (54 %). Поражение тазовых лимфоузлов выявлено у 25 человек (27 %) из обеих групп, из них у 18 пациенток на дооперационном этапе выявлялась лимфаденопатия, а у 7 человек МР-признаков поражения не было. Таким образом, у каждой третьей пациентки после хирургического лечения диагностирована ПС стадия. Эти результаты согласуются с данными литературы. Так, John Lim B.V. et al. [19] сообщают, что среди 31 пациентки с РШМ IB1 стадии, получивших хирургическое лечение, у 20 % диагностирована ПС стадия, причем у 17,4 % больных, имевших МР-признаки тазовой лимфаденопатии, в 3/4 случаев подтвердились метастазы. Известно, что у пациенток с РШМ ранних стадий без вовлечения тазовых лимфоузлов, получивших хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость составляет 90 %, в то время как поражение тазовых лимфатических узлов снижает выживаемость до 50–60 %, а при поражении параортальных лимфатических узлов выживаемость не превышает 20–45 % [20].

При оценке краев резекции ни в группе лапаротомных операций, ни при малоинвазивном хирургическом вмешательстве опухолевых клеток выявлено не было, что соответствовало индексу R0.

Сравнительный анализ интраоперационных осложнений выявил, что их было в 2 раза больше в группе открытых операций – 13 %, различия статистически значимые (табл. 3). Меньший удельный вес интраоперационных кровотечений и ранений сосудов при лапароскопии, вероятно, может быть связан с лучшей визуализацией труднодоступных

Таблица 3/Table 3

Интра- и послеоперационные осложнения в группах исследования
Intra- and postoperative complications in the study groups

Параметры/Parameteres	Лапаротомия/ Laparotomy (n=31)	Лапароскопия/ Laparoscopy (n=60)	Данные литературы/ Literature data [5, 6, 11, 22, 23]
Интраоперационные осложнения/ Intraoperative complications	4 (13 %)*	4 (6,7 %)	–
Кровотечение, ранение сосудов/ Bleeding, vascular injury	3 (10 %)*	2 (3 %)	Менее 2 %/Less than 2 %
Травма мочевыводящих путей/ Injury of the urinary tract	1 (3 %)	2 (3 %)	Менее 3 %/Less than 3 %
Повреждения кишечника/Intestinal damage	–	–	Менее 1 %/Less than 1 %
Послеоперационные осложнения/ Postoperative complications	7 (22 %)	18 (30 %)	–
Дисфункции мочевого пузыря, уродинамические нарушения/ Badder dysfunction, urodynamic disorders	4 (13 %)	13 (21 %) (свищи – 5 %)/ (fistulas – 5 %)	5–27 %
Нейропатия/Neuropathy	1 (3 %)	4 (6,6 %)	Менее 1 %/ Less than 1 %
Лимфоциты/Lymphocytes	2 (6,7 %)	2 (3 %)	
Кровотечения/Bleeding	–	–	

Примечания: * – значимые различия между показателями групп (p<0,05); таблица составлена авторами.

Notes: *– statistically significant differences between the groups (p<0.05); created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Выживаемость в исследуемых группах
Survival in the study groups

Выживаемость/Survival rate	Тип доступа/Access type		p
	Лапаротомия/ Laparotomy (n=31)	Лапароскопия/ Laparoscopy (n=60)	
1-летняя БРВ/1-year relapse-free survival	29 (93,22 %)	60 (100 %)	0,1624
2-летняя БРВ/2-year relapse-free survival	27 (87,94 %)	58 (96,29 %)	0,2177
1-летняя ОВ/1-year overall survival rate	31 (100 %)	59 (98,30 %)	0,4685
2-летняя ОВ/2-year overall survival rate	31 (100 %)	58 (96,41 %)	0,2980
3-летняя ОВ/3-year overall survival rate	30 (96,42 %)	54 (89,98 %)	0,2648
4-летняя ОВ/4-year overall survival rate	30 (96,29 %)	54 (89,98 %)	0,2266
5-летняя ОВ/5-year overall survival rate	28 (92,44 %)	54 (89,98 %)	0,3443

Примечания: БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

зон и прецизионного рассечения тканей при лапароскопии. Травмы мочевых путей встречались в 3 % случаев и не имели различий в группах.

Проблема урологических осложнений (дисфункции мочевого пузыря, травма мочеточников, уродинамические нарушения) остается актуальной в онкохирургической практике, не имеет тенденции к уменьшению и составляет 5–27 % [6, 21]. Общие источники кровоснабжения и иннервации, а также специфическая инфильтрация в парауретральной клетчатке являются причинами травмы мочеточников [21]. Авторы указывают на возросшую частоту урологических осложнений в связи с внедрением лапароскопических методик. Тем не менее в двух недавних метаанализах не обнаружено существенных различий данной группы осложнений между лапароскопической и абдоминальной радикальной гистерэктомией [22].

При изучении послеоперационных осложнений значимых различий между группами не выявлено. Среди основных урологических нарушений преобладали нарушения пассажа и задержка мочи. В группе лапароскопии в 5 % случаев встречались мочеточничко-влагалищные и пузырно-влагалищные свищи, что было связано с использованием биполярной коагуляции и развитием посткоагуляционного некроза. Необходимо отметить, что свищи диагностировались в первые годы на этапе освоения лапароскопических радикальных гистерэктомий. Также при лапароскопических вмешательствах чаще возникали нейропатии запирающего и генито-фemorального нервов (6,6 %). Лимфоциты наблюдались чаще после открытых операций. Частота выявленных осложнений в нашем исследовании согласуется с данными литературы [5, 11]. С. Liang et al. [23] приводят

Выживаемость в исследуемых группах в зависимости от размера первичной опухоли
Survival in the study groups depending on the size of the primary tumor

Выживаемость/ Survival rate	Тип доступа/ Access type	Размер первичной опухоли/ The size of the primary tumor of the cervix		P
		Менее или 2 см/ Less than or 2 cm	Более 2 см/ More than 2 cm	
БРВ за весь период/ RFS over the entire period	Лапаротомия/Laparotomy	80,00 %	91,26 %	0,5543
	Лапароскопия/Laparoscopy	89,41 %	87,21 %	0,7983
Общая выживаемость/ Overall survival rate	Лапаротомия/Laparotomy	80,00 %	95,45 %	0,2702
	Лапароскопия/Laparoscopy	92,85 %	88,80 %	0,6157

Примечания: БРВ – безрецидивная выживаемость; таблица составлена авторами.

Notes: RFS – relapse-free survival; created by the authors.

результаты, свидетельствующие о преобладании осложнений в группе лапароскопических операций по сравнению с открытыми. При лапароскопических вмешательствах диагностировались повреждения мочевыводящих путей и, как следствие, развитие пузырно- и мочеточниково-влагалищных свищей, травмы кишечника, повреждения сосудов. При абдоминальных операциях чаще встречалась кишечная непроходимость.

Удельный вес рецидивов заболевания в группах нашего исследования не отличался: в группе лапаротомных операций – 9,6 %, в группе лапароскопий – 11,7 %. Регионарные и отдаленные метастазы встречались одинаково часто, местных рецидивов (в области культи) у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию, не выявлено. Данные литературы относительно частоты рецидивов РШМ в зависимости от доступа хирургического вмешательства разнятся. Если, по данным P.T. Ramirez et al. (2018), локорегионарные метастазы в 4 раза чаще встречались при малоинвазивных вмешательствах, то, по данным других исследований, вне зависимости от способа хирургического лечения не обнаружено существенных различий ни в частоте, ни в локализации метастазов при прогрессировании заболевания [3, 16, 24, 25]. В то же время ряд авторов не исключает, что причиной локальных рецидивов в тазу при лапароскопических вмешательствах может быть использование маточного манипулятора, а также повышенное внутрибрюшное давление за счет наложения пневмоперитонеума. Показано, что пациентки, оперированные с использованием маточного манипулятора, имели риск развития рецидива в 2,76 раза выше, чем больные, которым была выполнена лапаротомия [6, 26].

Нами не получено значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между исследуемыми группами (табл. 4). При этом в группе лапароскопических операций ни у одной пациентки в течение года рецидива заболевания

не было, в группе открытой хирургии однолетняя безрецидивная выживаемость составила 93,2 %. Безрецидивная двухлетняя выживаемость также была меньше в группе лапаротомий (87,94 vs 96,29 %). Однако показатели 3-, 4- и 5-летней выживаемости были выше при лапаротомных вмешательствах. Аналогичные данные получены и другими авторами [27]. Z. Yuan et al. сообщают, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе абдоминальных гистерэктомий составила 96 % против 92 % в группе лапароскопий, а общая выживаемость – 97 и 96 % соответственно [28]. В метаанализе 2015 г., выполненном Y. Wang et al., оценены 12 исследований, сравнивающих 754 пациентки, прооперированные лапароскопически, и 785 больных с открытыми радикальными гистерэктомиями. Не получено значимых различий в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от операционного доступа [29]. Тем не менее авторы всех исследований отмечают недостаток информации, короткий период наблюдения, а также различие хирургических навыков и методов у разных хирургов и медицинских учреждений.

Также мы изучили безрецидивную и общую выживаемость в исследуемых группах в зависимости от размера первичной опухоли. Данные 7-летней выживаемости представлены в табл. 5. Выявлено, что при размере первичной опухоли менее 2 см более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости за весь период наблюдения были в группе лапароскопических операций, а при размерах опухоли более 2 см данные показатели были лучше в группе лапаротомных гистерэктомий: при открытом доступе – 95,4 % и при лапароскопии – 88,8 %. Тем не менее значимых различий мы не выявили. Аналогичные результаты представлены и в литературе. Китайские ученые проанализировали безрецидивную и общую выживаемость 812 пациенток с РШМ T1b стадии. Во всей когорте в группе лапароскопической радикальной гистерэктомии имелась значительно меньшая

безрецидивная, но не общая выживаемость (ОР 1,60 [95 % ДИ 0,89–2,88]; $p=0,12$) по сравнению с группой абдоминальной радикальной гистерэктомии. У пациенток с размером опухоли ≥ 2 см при лапароскопической радикальной гистерэктомии безрецидивная выживаемость была значительно ниже (ОР 1,93 [95 % ДИ 1,05–3,55]; $p=0,032$), чем при абдоминальной радикальной гистерэктомии, тогда как в общей выживаемости существенных различий не было (ОР 1,90 [95 % ДИ 0,95–3,83]; $p=0,10$). Кроме того, у пациенток с размером опухоли < 2 см при лапароскопической радикальной гистерэктомии и абдоминальной радикальной гистерэктомии имелась сходная безрецидивная (ОР 0,71 [95 % ДИ 0,24–2,16]; $p=0,59$) и общая выживаемость [30]. V. Di Donato et al. выявили значимые различия в показателях безрецидивной выживаемости в группах в зависимости от размеров первичной опухоли. У пациенток с РШМ с размерами опухоли менее 5 см безрецидивная выживаемость составила 29 мес, тогда как при опухоли > 5 см – 12 мес [11]. Размер опухоли является значимым фактором, определяющим риск развития рецидива заболевания, но в то же время при размерах опухоли шейки матки менее 2 см хирургический доступ не имеет существенного влияния на показатели выживаемости [31, 32].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(2): 191–203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2022; 10(1): 41.
2. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(4): 325–35. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Cervical cancer and other HPV-associated tumors in Russia. *Problems in Oncology*. 2020; 66(4): 325–35. (in Russian)].
3. Ramirez P.T., Frumovitz M., Pareja R., Lopez A., Vieira M., Ribeiro R., Buda A., Yan X., Shuzhong Y., Chetty N., Isla D., Tamura M., Zhu T., Robledo K.P., Gebksi V., Asher R., Behan V., Nicklin J.L., Coleman R.L., Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(20): 1895–904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
4. Lewicki P.J., Basourakos S.P., Qiu Y., Hu J.C., Sheyn D., Hijaz A., Shoag J.E. Effect of a Randomized, Controlled Trial on Surgery for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(17): 1669–671. doi: 10.1056/NEJMc2035819.
5. Huang W., Wang Y., Yang F., Luo N., Ai G., Wu Y., Cheng Z. The Impaction of Laparoscopic versus Laparotomy for Lymphovascular Space Invasion of Early Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2022; 11(1): 17–22. doi: 10.4103/GMIT.GMIT 121 20.
6. Kohler C., Hertel H., Herrmann J., Marnitz S., Mallmann P., Favero G., Plaikner A., Martus P., Gajda M., Schneider A. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff – a multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(5): 845–50. doi: 10.1136/ijgc-2019-000388.
7. Poddar P., Maheshwari A. Surgery for cervical cancer: consensus & controversies. *Indian J Med Res*. 2021; 154(2): 284–92. doi: 10.4103/ijmr.IJMR 4240 20.
8. Klapdor R., Hertel H., Hillemanns P., Röttger M., Soergel P., Kuehnle E., Jentschke M. Peritoneal contamination with ICG-stained cervical secretion as surrogate for potential cervical cancer tumor cell dissemination: A proof-of-principle study for laparoscopic hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(11): 1398–403. doi: 10.1111/aogs.13681.
9. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В.В., Толяндина А.С., Ульрих Е.А., Усманова Л.Ш. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-1): 240–59. [Khokhlova S.V., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Saevets V.V., Tyulyandina A.S., Ulrikh E.A., Usmanova L.Sh. Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer. *Malignant Tumors*. 2022; 12(3s2-1): 240–59. (in Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-240-259>.
10. Bhatla N., Berek J.S., Cuello Fredes M., Denny L.A., Grenman S., Karunaratne K., Kehoe S.T., Konishi I., Olawaiye A.B., Prat J., Sankaranarayanan R., Brierley J., Mutch D., Querleu D., Cibula D., Quinn M., Botha H., Sigurd L., Rice L., Ryu H.S., Ngan H., Mäenpää J., Andrijono A., Purwoto G., Maheshwari A., Bafna U.D., Plante M., Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 145(1): 129–35. doi: 10.1002/ijgo.12749. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 147(2): 279–80.
11. Di Donato V., Schiavi M.C., Ruscito I., Visentin V.S., Palaia I., Marchetti C., Fischetti M., Monti M., Muzii L., Benedetti Panici P. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery as Front Line Treatment Strategy in Patients Affected by FIGO Stage III Cervical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(s5): 841–9. doi: 10.1245/s10434-016-5597-1.
12. Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М., Серегин А.А., Аleshikova О.И., Ашрафян Л.А. Рак шейки матки стадий IB2–IIIb: неoadъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациентов. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(3): 82–9. [Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M., Seregin A.A., Aleshikova O.I., Ashrafyan L.A. Stage IB2–IIIb cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 82–9. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89.
13. Zhao H., He Y., Zhu L.R., Wang J.L., Guo H.Y., Xu T., Wang Y.Q., Yao Y., Wu Y.M. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery for FIGO stage IB2/IIA2 cervical cancer: A multi-center retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21). doi: 10.1097/MD.00000000000015604.
14. Jing H., Xiuhong W., Ying Y., Zhenrong L., Xiyun C., Deping L., Changmei S., Qi W., Tao P., Yiyun P. Neoadjuvant chemotherapy combined with radical surgery for stage IB2/IIA2 cervical squamous cell carcinoma: a prospective, randomized controlled study of 35 patients. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 209. doi: 10.1186/s12957-021-02318-y.

Заклучение

Малоинвазивная хирургия является перспективным и адекватным методом лечения РШМ за счет хорошей визуализации анатомических зон, меньшей травматизации и высокого качества жизни пациенток. Тем не менее необходим строгий отбор пациенток для выполнения данного доступа, что требует хирургических навыков, соответствующего оборудования, отказа от использования манипулятора, с одной стороны, и учета таких параметров, как размер первичной опухоли, наличие поражения лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли. Разработка строгих показаний для эндоскопических операций обеспечит удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения. Возможен поиск дополнительных факторов, способных повлиять на принятие решения об оптимальном доступе для выполнения операций, отражающих биологическое поведение опухоли. В любом случае требуются дополнительные исследования, ретроспективный анализ и проспективные исследования для выработки четких критериев отбора пациенток для малоинвазивных вмешательств и вынесения окончательной резолюции о возможности использования лапароскопических операций при инвазивном раке шейки матки.

15. Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; (3): 10–5. [Shevchuk A.S., Novikova E.G. Laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015; (3): 10–5. (in Russian)]. doi: 10.17116/oncolog2015310-15.
16. Zhao Y., Hang B., Xiong G.W., Zhang X.W. Laparoscopic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017; 27(11): 1132–44. doi: 10.1089/lap.2017.0022.
17. Röseler J., Wolff R., Bauerschlag D.O., Maass N., Hillemanns P., Ferreira H., Debrouwere M., Scheibler F., Geiger F., Ellessawy M. Challenges and Controversies in the Surgical Treatment of Cervical Cancer: Open Radical Hysterectomy versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy. J Clin Med. 2021; 10(17): 3761. doi: 10.3390/jcm10173761.
18. Chen C.L., Kang S., Chen B.L., Yang Y., Guo J.X., Hao M., Wang W.L., Ji M., Sun L.X., Wang L., Liang W.T., Wang S.G., Li W.L., Fan H.J., Liu P., Lang J.H. [Long-term oncological outcomes of laparoscopic versus abdominal surgery in stage Ia1 LVSI(+)-Ib1 cervical cancer patients with different tumor size: a big database in China]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2020; 55(9): 589–99. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200515-00411.
19. John Lim B.B., Yong C.M. Retrospective study of pelvic and para-aortic lymph nodes positivity in stage IA to 2A cervical cancer patients. Med J Malaysia. 2021; 76(4): 534–40.
20. Rushdan M.N. Handbook of Gynaecologic Oncology for Specialists and Trainees. Globalcrest Sdn Bhd (927314-K). 2nd Edition. 2017; 8: 162–209.
21. Басиашвили Г.Т., Гатауллин И.Г., Хайруллина Г.Р., Ульянин М.Ю. Интра- и послеоперационные осложнения урологического характера при операциях на органах малого таза. Практическая медицина. 2017; 6(107) 13–6. [Basiashvili G.T., Gataullin I.G., Khairullina G.R., Ulyanin M.Yu. Intra- and postoperative complications of a urological nature during operations on the pelvic organs. Practical Medicine. 2017; 6(107) 13–6. (in Russian)].
22. Shekhar S., Jeyaseelan L. Laparoscopic or Open Radical Hysterectomy for Early Stage Cancer Cervix: Data Inconsistency of LACC Trial. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(10): 2881. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.10.2881.
23. Liang C., Liu P., Cui Z., Liang Z., Bin X., Lang J., Chen C. Effect of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy on major surgical complications in women with stage IA-IIB cervical cancer in China, 2004–2015. Gynecol Oncol. 2020; 156(1): 115–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.032.
24. Greggi S., Casella G., Scala F., Falcone F., Visconti S., Scaffa C. Surgical Management of Early Cervical Cancer: When Is Laparoscopic Appropriate? Curr Oncol Rep. 2020; 22(1): 7. doi: 10.1007/s11912-020-0876-1.
25. Zhang S.S., Ding T., Cui Z.H., Lv Y., Jiang R.A. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies. Medicine (Baltimore). 2019; 98(4). doi: 10.1097/MD.00000000000014171.
26. Chiva L., Zanagnolo V., Querleu D., Martin-Calvo N., Arévalo-Serrano J., Căpîlna M.E., Fagotti A., Kucukmetin A., Mom C., Chakalova G., Aliyev S., Malzoni M., Narducci F., Arencibia O., Raspagliesi F., Toptas T., Cibula D., Kaidarova D., Meydanli M.M., Tavares M., Golub D., Perrone A.M., Poka R., Tsolakidis D., Vujčić G., Jedryka M.A., Zusterzeel P.L.M., Beltman J.J., Goffin F., Haidopoulos D., Haller H., Jach R., Yezhova I., Berlev I., Bernardino M., Bharathan R., Lanner M., Maenpaa M.M., Sukhin V., Feron J.G., Fruscio R., Kukkk K., Ponce J., Minguez J.A., Vázquez-Vicente D., Castellanos T., Chacon E., Alcazar J.L.; SUCCOR study Group. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(9): 1269–77. doi: 10.1136/ijgc-2020-001506.
27. Vasilevska D., Vasilevska D., Semczuk A., Rudaitis V. Retrospective Comparison of Laparoscopic versus Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer in a Single Tertiary Care Institution from Lithuania between 2009 and 2019. Medicina (Kaunas). 2022; 58(4): 553. doi: 10.3390/medicina58040553.
28. Yuan Z., Cao D., Yang J., Yu M., Shen K., Yang J., Zhang Y., Zhou H. Laparoscopic vs. Open Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Single-Institution, Propensity Score Matching Study in China. Front Oncol. 2019; 9: 1107. doi: 10.3389/fonc.2019.01107.
29. Wang Y.Z., Deng L., Xu H.C., Zhang Y., Liang Z.Q. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer. 2015; 15: 928. doi: 10.1186/s12885-015-1818-4.
30. Hu T.W.Y., Huang Y., Li N., Nie D., Li Z. Comparison of laparoscopic versus open radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter study in China. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(8): 1143–50. doi: 10.1136/ijgc-2020-001340.
31. Cibula D., Dostálek L., Jarkovsky J., Mom C.H., Lopez A., Falconer H., Scambia G., Ayhan A., Kim S.H., Isla Ortiz D., Klat J., Obermair A., Di Martino G., Pareja R., Manchanda R., Kostun J., Dos Reis R., Meydanli M.M., Odetto D., Laky R., Zarpardiel I., Weinberger V., Benešová K., Borčinová M., Cardenas F., Wallin E., Pedone Anchora L., Akilli H., Abu-Rustum N.R., Barquet-Muñoz S.A., Javůrková V., Fischerová D., van Lonkhuijzen L.R.C.W. Post-recurrence survival in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022; 164(2): 362–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.018.
32. Li P., Chen L., Ni Y., Liu J., Li D., Guo J., Liu Z., Jin S., Xu Y., Li Z., Wang L., Bin X., Lang J., Liu P., Chen C. Comparison between laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for stage IB1 and tumor size <2 cm cervical cancer with visible or invisible tumors: a multicentre retrospective study. J Gynecol Oncol. 2021; 32(2). doi: 10.3802/jgo.2021.32.e17.

Поступила/Received 10.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.11.2023

Принята к публикации/Accepted 22.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Churuksaevaon@mail.ru. SPIN-код: 4769-0636. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Виллерт Алиса Борисовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1975-0042. Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Очиров Максим Олегович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-6628-2918.

Трушук Юлия Михайловна, врач-онколог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Мальцева Анастасия Алексеевна, ординатор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чуруксаева Ольга Николаевна: разработка концепции и анализ научной работы, написание черновика статьи, интерпретация результатов.

Коломиец Лариса Александровна: общее руководство проектом, разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чернышова Алена Леонидовна: внесение ценного интеллектуального содержания.

Виллерт Алиса Борисовна: внесение ценного интеллектуального содержания.

Очиров Максим Олегович: внесение ценного интеллектуального содержания.

Трушук Юлия Михайловна: внесение ценного интеллектуального содержания.

Мальцева Анастасия Алексеевна: обработка материала.

Таширева Любовь Александровна: анализ результатов, статистическая 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 Коломиец Л.А. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 14 от 25.05.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Churuksaevaon@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Alyona L. Chernyshova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Alisa B. Villert, MD, DSc, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3140-2017. Author ID (Scopus): 56626547700. ORCID: 0000-0002-2773-1917.

Maxim O. Ochirov, MD, PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6628-2918.

Yulia M. Trushchuk, MD, Oncologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia A. Maltseva, MD, Resident, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

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

Olga N. Churuksaeva: research development and analysis, drafting of the manuscripts, interpretation of results.

Larisa A. Kolomiets: general project management, study conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alyona L. Chernyshova: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alisa B. Villert: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Maxim O. Ochirov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Yulia M. Trushchuk: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Anastasia A. Maltseva: data collection.

Lyubov A. Tashireva: analysis of results, statistical 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. Kolomiets L.A. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 14 dated May 25, 2023.

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., Широкоград В.И., Кострицкий С.В., Карлова Н.А. Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в легкие. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 37–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-37-46

For citation: Semyonov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Karlova N.A. Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with lung metastases from renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 37–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-37-46

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ЛЕГКИЕ

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкоград³, С.В. Кострицкий³,
Н.А. Карлова⁴

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

²СПбГУЗ «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

⁴Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета

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

Аннотация

У пациентов с метастазами в легкие почечно-клеточного рака (ПКР) необходим поиск новых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости. **Цель исследования** – проанализировать показатели общей выживаемости и выявить прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в легкие. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 655 пациентов с легочными метастазами ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г., из них 241 (36,8 %) больной был отнесен к группе промежуточного прогноза, а 278 (42,2 %) – к группе неблагоприятного прогноза. Изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в легкие ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития. **Результаты.** Трех- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с метастазами ПКР в легкие (n=655) составила 48 % [95 % ДИ 45–53 %] и 27 % [95 % ДИ 23–31 %] соответственно, медиана ОВ – 34,9 мес [95 % ДИ 30,4–37,4]. При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в легкие выявлено, что отрицательное влияние на показатели ОВ оказывали статус по ECOG (p<0,001), гистологический подтип (p<0,001), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman (p<0,001), тип и количество метастазов (p<0,001), метастазы в кости и печень (p<0,001), лимфатические узлы (p=0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), проведение нефрэктомии и метастазэктомии (p<0,001). При многофакторном анализе ECOG-статус 3,66 (2,10–6,39, p<0,001), гистологический подтип 1,49 (1,10–2,01, p=0,009), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman 1,54 (1,13–2,09, p=0,006), количество метастазов 3,63 (1,44–9,16, p=0,006), прогноз по IMDC 2,27 (1,63–3,17, p<0,001), проведение нефрэктомии 1,87 (1,29–2,70, p=0,001) и метастазэктомии 0,69 (0,53–0,88, p=0,003) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами рака почки в легкие. **Заключение.** Статус ECOG, гистологический подтип ПКР, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, прогноз по IMDC, а также проведение нефрэктомии и метастазэктомии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легкие. Необходимо дальнейшее изучение прогностических факторов при метастазах ПКР в легкие с целью повышения эффективности персонализированного лечения и повышения показателей выживаемости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в легкие, общая выживаемость, прогностические факторы.

ANALYSIS OF SURVIVAL RATES AND EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH LUNG METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

**D.V. Semyonov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritsky³,
N.A. Karlova⁴**

¹Saint Petersburg State University
7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²City Clinical Oncology Center
56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia.

³Moscow City Oncology Hospital No. 62
27, Istra settlement, Moscow region, 143423, Russia

⁴Medical Institute of Saint Petersburg State University
7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

In patients with lung metastases from renal cell cancer (RCC), it is necessary to search for new prognostic factors influencing survival rates. **Aim:** To analyze survival rates and identify prognostic factors in patients with lung metastases from RCC. **Material and Methods.** We retrospectively analyzed the data from 655 patients with lung metastases from RCC, who were treated at Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow) and City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg) from 2006 to 2022. Of these patients, 241 (36.8 %) were classified into the intermediate prognosis group, and 278 (42.2 %) into the unfavorable prognosis group. The study investigated clinical and morphologic prognostic factors influencing survival rates in patients with lung metastases from RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival. **Results.** The 3- and 5-year OS rates in patients with lung metastases from RCC (N=655) were 48 % [95 % CI 45–53 %] and 27 % [95 % CI 23–31 %], respectively, with a median OS of 34.9 months [95 % CI 30.4–37.4]. In univariate analysis, ECOG status ($p<0.001$), histological subtype ($p<0.001$), Fuhrman grade of tumor differentiation ($p<0.001$), type and number of metastases ($p<0.001$), metastases to the bones and liver ($p<0.001$), lymph nodes ($p=0.001$), prognosis according to IMDC ($p<0.001$), nephrectomy and metastasectomy ($p<0.001$) had a negative impact on OS in patients with lung metastases from RCC. In multivariate analysis, ECOG status 3.66 (2.10–6.39, $p<0.001$), histological subtype 1.49 (1.10–2.01, $p=0.009$), grade of tumor differentiation according to Fuhrman 1.54 (1.13–2.09, $p=0.006$), number of metastases 3.63 (1.44–9.16, $p=0.006$), prognosis according to IMDC 2.27 (1.63–3.17, $p<0.001$), and nephrectomy 1.87 (1.29–2.70, $p=0.001$) and metastasectomy 0.69 (0.53–0.88, $p=0.003$) were additional factors influencing OS rates in patients with lung metastases from RCC. **Conclusion.** In our study, ECOG status, histologic subtype of RCC, Fuhrman grade of tumor differentiation, number of metastases, IMDC prognosis, and nephrectomy and metastasectomy were additional independent prognostic factors affecting OS in patients with lung metastases from RCC. Further studies are needed to investigate prognostic factors in patients with RCC lung metastases to improve the effectiveness of personalized treatment and survival rates.

Key words: renal cell cancer, lung metastases, overall survival, prognostic factors.

Введение

Рак почки, составляющий 5 % всех злокачественных новообразований, возникает из эпителиальной системы почечных канальцев и собирательных трубочек [1]. В последние годы наблюдается тенденция к постепенному росту заболеваемости, причем у мужчин она примерно в два раза выше, чем у женщин [1]. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет до 90 % рака почки, являясь 6-м и 8-м наиболее распространенным раком среди американских мужчин и женщин в 2021 г. [2]. В основном ПКР представлен светлоклеточным, папиллярным и хромофобным подтипами [3, 4]. Показатели выживаемости при светлоклеточном ПКР составляют от 3 мес до 5 лет, 60 % этих пациентов умирают в

течение 1–2 лет после постановки диагноза [2, 5, 6]. Высокая васкуляризация опухоли почки может привести к местному прогрессированию и увеличить вероятность отдаленных метастазов [3]. J. Nishida et al. доказали, что усиление воспаления может вызвать нейтрофил-зависимое метастазирование в легкие у больных ПКР [5]. Легкие и кости являются наиболее частыми зонами метастазирования рака почки [7]. На момент постановки первичного диагноза у 18–40 % пациентов с ПКР уже развиваются метастазы в легкие [8], которые представляют собой множественные очаги с двусторонним поражением или одиночные очаги, которые чаще всего локализируются в нижних долях легкого. В качестве системной терапии метастатического ПКР

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных (n=655)
Patient characteristics (n=655)

Характеристика/Characteristics	Количество больных/Number of patients
Пол/Gender	
Мужской/Male	485 (74 %)
Женский/Female	170 (26 %)
Возраст, лет/Age, years	
18–44	31 (4,7 %)
45–59	277 (42,3 %)
60–74	299 (45,6 %)
≥75	48 (7,4 %)
Статус по шкале ECOG/ECOG status	
0	35 (5,3 %)
1	266 (40,6 %)
2	232 (35,5 %)
3	122 (18,6 %)
Локализация первичной опухоли/Localization of the primary tumor	
Справа/Right	322 (49,2 %)
Слева/Left	319 (48,7 %)
Двустороннее/Bilateral	14 (2,1 %)
Гистологический вариант/Histological type	
Светлоклеточный рак/Clear-cell carcinoma	589 (89,9 %)
Несветлоклеточный рак/Non-clear-cell carcinoma	66 (10,1 %)
Степень дифференцировки/Differentiation grade	
G1	115 (17,6 %)
G2	241 (36,8 %)
G3	299 (45,6 %)
Тип метастазов/Metastasis type	
Метахронные/Metachronous	273 (41,7 %)
Синхронные/Synchronous	382 (58,3 %)
Количество метастазов/Number of metastases	
Солитарные/Solitary	7 (1,1 %)
Единичные/Single	137 (20,9 %)
Множественные/Multiple	511 (78 %)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis	
Благоприятный/Favorable	136 (20,8 %)
Промежуточный/Intermediate	241 (36,8 %)
Неблагоприятный/Poor	278 (42,4 %)
Метастазы/Metastases	
Кости/Bones	197 (30,1 %)
Печень/Liver	92 (14,0 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	236 (36,0 %)
Головной мозг/Brain	35 (5,3 %)
Предыдущая нефрэктомия/Prior nephrectomy	602 (91,9 %)
Лучевая терапия/Radiation therapy	70 (10,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

применяются различные препараты [9], однако показатели выживаемости при метастатическом ПКР (мПКР) составляли всего около 20 % [3].

Ранее были созданы клинические модели рака почки, примером которой является модель риска Международного консорциума базы данных по метастатическому раку почки (IMDC) [10], но в эру иммуноонкологических препаратов данная модель

несколько устарела. В нашей работе проанализированы прогностические факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных с метастазами рака почки в легкие.

Цель исследования – анализ влияния прогностических факторов на показатели общей выживаемости у больных с метастазами рака почки в легкие.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 655 пациентов с метастазами в легкие ПКР, которым проведено комбинированное лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Из 655 больных 241 (36,8 %) пациент отнесен к группе промежуточного прогноза, 278 (42,4 %) – к группе неблагоприятного прогноза. Средний возраст больных составил 60,5 года (28–95 лет). Изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами ПКР в легкие (табл. 1). Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию.

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. Общую выживаемость (ОВ) оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Сох. Проводился анализ показателей ОВ у больных с метастазами ПКР в легкие в зависимости от пола, возраста, ECOG-статуса, локализации первичной опухоли и гистологического варианта, степени градации по Fuhrman, группы прогноза по IMDC, типа, количества и локализации метастазов, проведения нефрэктомии и метастазэктомии.

Результаты

Светлоклеточный почечно-клеточный рак выявлен у 589 (89 %) больных. Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз имели 136 (20,8 %), 241 (36,8 %) и 278 (42,4 %) пациентов соответственно. Синхронные метастазы установлены у 273 (41,7 %) пациентов; солитарные, единичные и множественные метастазы выявлены у 7 (1,1 %), 137 (20,9 %) и 511 (78 %) больных соответственно.

Показатели 3- и 5-летней ОВ у больных с метастазами ПКР в легкие (n=655) составили 48 % [95 % ДИ 45–53 %] и 27 % [95 % ДИ 23–31 %] соответственно, при этом медиана ОВ составила 34,9 мес [95 % ДИ 30,4–37,4,] (рис. 1). При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в легкие выявлено, что отрицательное влияние на показатели общей выживаемости оказывали статус по ECOG (p<0,001), гистологический подтип (p<0,001), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman (p<0,001), тип и количество метастазов (p<0,001), метастазы в кости и печень (p<0,001), лимфатические узлы (p=0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), проведение нефрэктомии и метастазэктомии (p<0,001) (табл. 2, рис. 2–7).

Медиана ОВ при светлоклеточном и несветлоклеточном мПКР составила 36,8 [33–40,8, 95 %

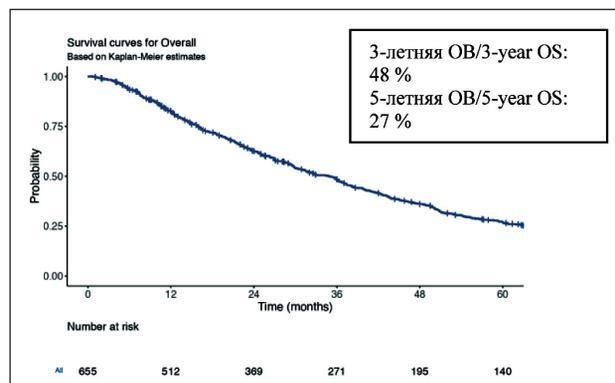


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных с метастазами ПКР в легких (n=655).

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655). Note: created by the authors

ДИ] и 16,3 [95 % ДИ 12–22,7] мес соответственно, а при G1, G2 и G3 – 71,2 [95 % ДИ 63,5–78,2], 38,6 [9 % ДИ 35,9–43,7] и 21,7 [95 % ДИ 18,6–26,3] мес соответственно.

Медиана ОВ при метакхронных и синхронных метастазах ПКР составила 41,2 [95 % ДИ 36,3–47,4] и 26,9 [95 % ДИ 23,6–31,3] мес, при солитарных, единичных и множественных метастазах – 109,6 [95 % ДИ 77,6–NA], 61,8 [95 % ДИ 52,3–71,2] и 26,9 [95 % ДИ 23,7–29,8] мес соответственно. Медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2, 3 составила 71,2 [95 % ДИ 56,8–109,1], 53 [95 % ДИ 46,3–60,7], 31,9 [95 % ДИ 28–36,4] и 9,7 [95 % ДИ 8,2–12] мес соответственно, при метастазах в кости и без них – 38,6 [95 % ДИ 36–43,5] и 23,4 [95 % ДИ 20,9–29,5] мес соответственно. Медиана ОВ при метастазах ПКР в печень и без них составила 36,3 [95 % ДИ 32,6–40,3] и 20,4 [95 % ДИ 13,1–30,9] мес, а при метастазах в лимфатические узлы и без них – 38,1 [95 % ДИ 34,3–43,2] и 26,9 [95 % ДИ 22,3–31,9] мес соответственно. Медиана ОВ при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозе составила 69,8 [95 % ДИ 62,7–81,4, 95 % ДИ], 40,1 [95 % ДИ 36,8–46,3, 95 % CI] и 18,6 [95 % ДИ 15,9–22,3] мес. Медиана ОВ при выполнении нефрэктомии и без нее составила 36,7 [95 % ДИ 32,9–40,8] и 11 [95 % ДИ 8,2–22,7] мес соответственно, при проведении или отсутствии метастазэктомии – 43 [95 % ДИ 35,7–63,7] и 31,9 [95 % ДИ 28,3–36,4] мес соответственно.

При многофакторном анализе ECOG-статус [HR=3,66 (95 % ДИ 2,10–6,39), гистологический подтип [HR=1,49 (95 % ДИ 1,10–2,01), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman [HR=1,54 (95 % ДИ 1,13–2,09), количество метастазов [HR=3,63 (95 % ДИ 1,44–9,16), прогноз по IMDC [HR=2,27 (95 % ДИ 1,63–3,17), а также проведение нефрэктомии [HR=1,87 (95 % ДИ 1,29–2,70] и метастазэктомии [HR=0,69 (95 % ДИ 0,53–0,88] были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на

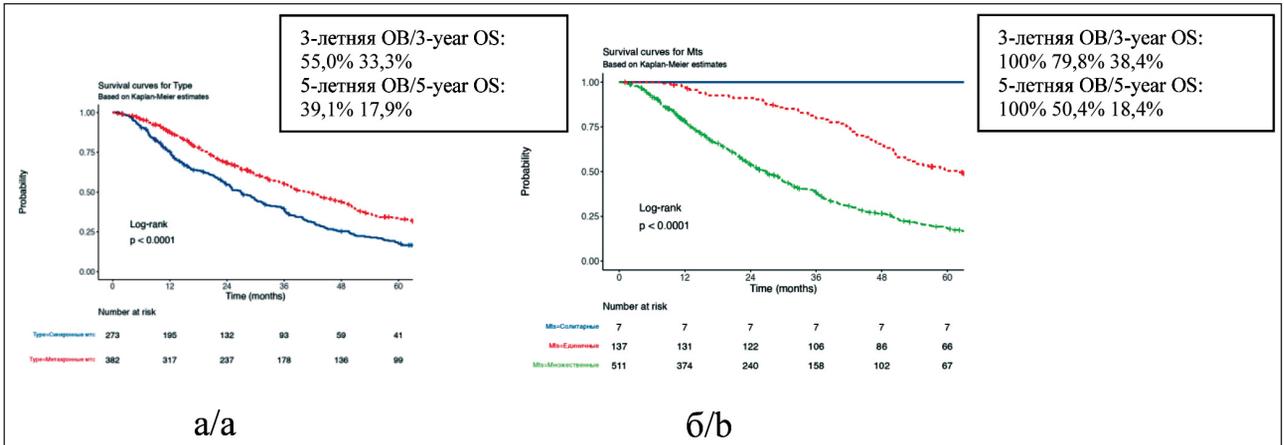


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов с метастазами ПКР в легких в зависимости от гистологического подтипа (а) и дифференцировки опухоли по Fuhrman (б) (n=655). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Overall survival in patients with pulmonary metastases from RCC depending on histologic subtype (a) and Fuhrman tumor differentiation (b) (n=655). Note: created by the authors

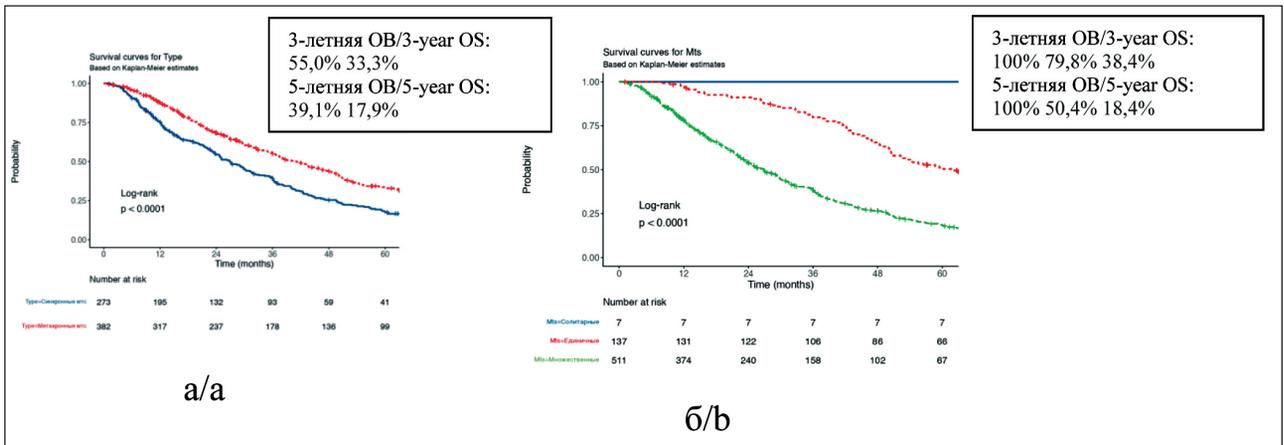


Рис. 3. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от типа (а) и количества метастазов (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) according to type (a) number of metastases (b). Note: created by the authors

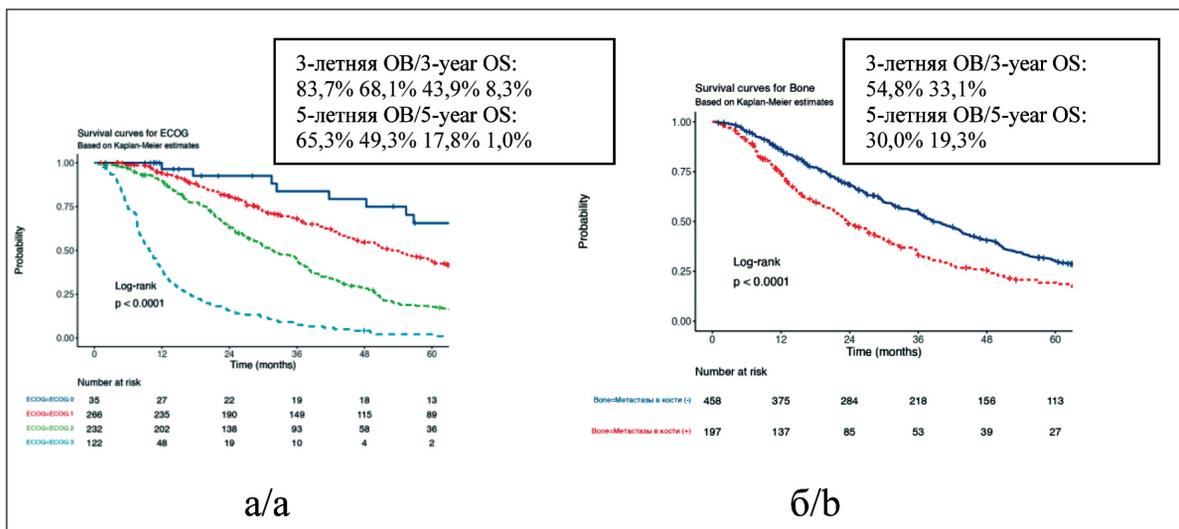


Рис. 4. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от ECOG-статуса (а), с метастазами в кости и без них (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) depending on ECOG status (a), with and without bone metastases (b). Note: created by the authors

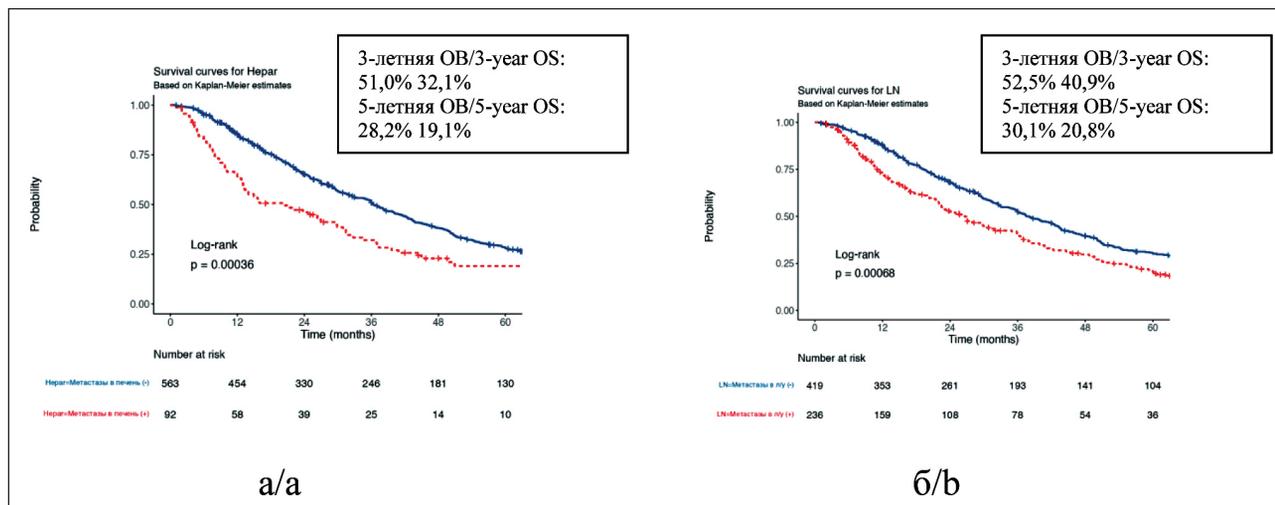


Рис. 5. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) с метастазами в печень и без них (а), с метастазами в лимфатические узлы и без них (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) with and without liver metastases (a), with and without lymph node metastases (b). Note: created by the authors

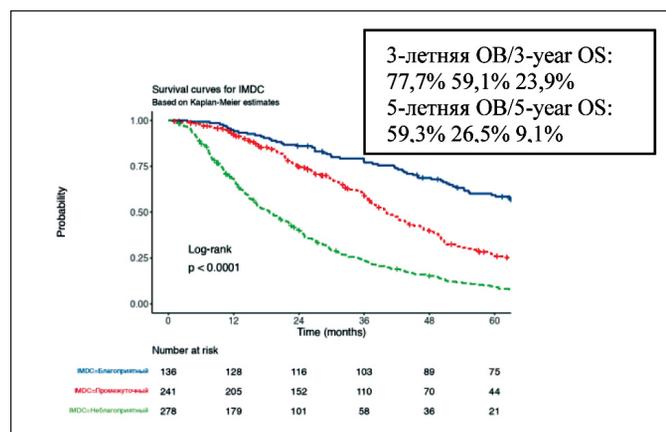


Рис. 6. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от прогноза по IMDC. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) according to IMDC prognosis. Note: created by the authors

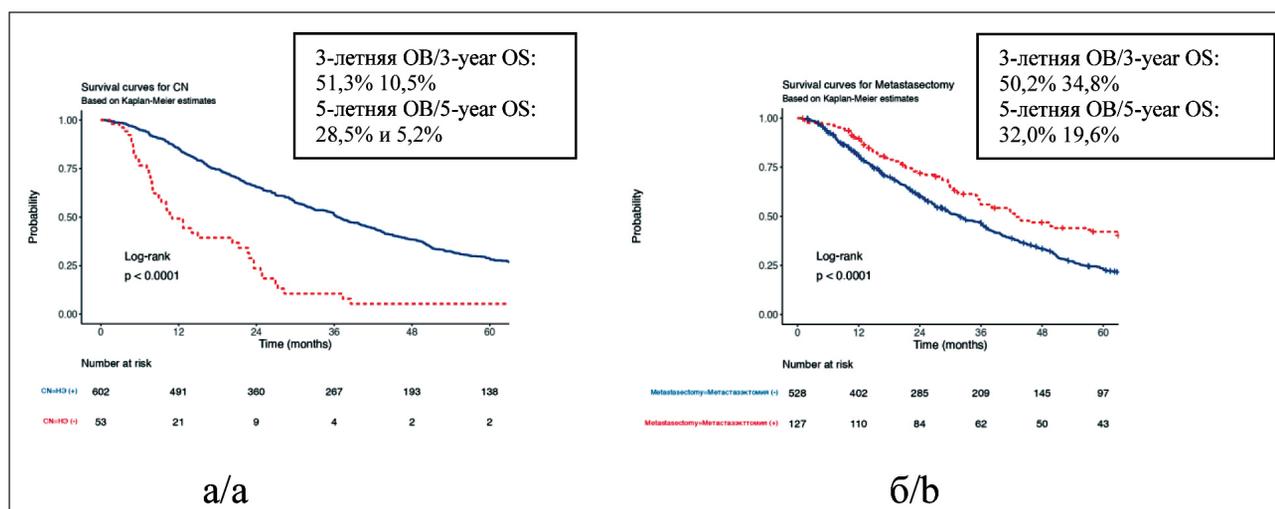


Рис. 7. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) при нефрэктомии и без нее (а) и метастазэктомии и без нее (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) with and without nephrectomy (a) and with and without metastasectomy (b). Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Факторы прогноза общей выживаемости больных с метастазами ПКР в легких (n=655) (однофакторный и многофакторный анализ)*

Prognostic factors for overall survival in patients with lungs metastases of RCC (n=655) (univariate and multivariate tests)*

Фактор/Factor	Количество больных/ Number of patients	Отношение рисков (95 % ДИ)/ Hazard ratio (95 % CI)	
		Однофакторный анализ/ Univariate test	Многофакторный анализ/ Multivariate test
Статус по шкале ECOG/ECOG status			
0	35 (5,3 %)	–	–
1	266 (40,6 %)	1,38 (0,86–2,22, p=0,181)	1,14 (0,69–1,87, p=0,610)
2	232 (35,5 %)	2,67 (1,66–4,30, p<0,001)	1,67 (1,01–2,78, p=0,045)
3	122 (18,6 %)	10,23 (6,22–16,81, p<0,001)	3,66 (2,10–6,39, p<0,001)
Гистологический вариант/Histological type			
Светлоклеточный рак/Clear-cell carcinoma	589 (89,9 %)	–	–
Несветлоклеточный рак/ Non-clear-carcinoma	66 (10,1 %)	2,27 (1,73–2,98, p<0,001)	1,49 (1,10–2,01, p=0,009)
Степень дифференцировки/Differentiation grade			
G1	115 (17,6 %)	–	–
G2	241 (36,8 %)	1,88 (1,45–2,43, p<0,001)	1,42 (1,06–1,90, p=0,020)
G3	299 (45,6 %)	3,19 (2,48–4,10, p<0,001)	1,54 (1,13–2,09, p=0,006)
Тип метастазов/Metastasis type			
Метахронные/Metachronous	273 (41,7 %)	–	–
Синхронные/Synchronous	382 (58,3 %)	0,65 (0,54–0,77, p<0,001)	1,24 (0,99–1,55, p=0,057)
Количество метастазов/Number of metastases			
Солитарные/Solitary	7 (1,1 %)	–	–
Единичные/Single	137 (20,9 %)	2,21 (0,90–5,43, p=0,084)	2,45 (0,98–6,13, p=0,055)
Множественные/Multiple	511 (78 %)	5,21 (2,14–12,70, p<0,001)	3,63 (1,44–9,16, p=0,006)
Метастазы в кости/Bones metastases			
Нет/Absent	458 (69,9 %)	–	–
Есть/Present	197 (30,1 %)	1,53 (1,27–1,85, p<0,001)	1,00 (0,78–1,28, p=0,975)
Метастазы в печень/Liver metastases			
Нет/Absent	563 (86,0 %)	–	–
Есть/Present	92 (14,0 %)	1,57 (1,22–2,01, p<0,001)	0,88 (0,64–1,23, p=0,459)
Метастазы в лимфатические узлы/Lymph nodes metastases			
Нет/Absent	419 (64,0 %)	–	–
Есть/Present	236 (36,0 %)	1,37 (1,14–1,64, p<0,001)	1,02 (0,83–1,25, p=0,833)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis			
Благоприятный/Favorable	136 (20,8 %)	–	–
Промежуточный/Intermediate	241 (36,8 %)	1,93 (1,50–2,49, p<0,001)	1,40 (1,05–1,87, p=0,023)
Неблагоприятный/Poor	278 (42,4 %)	4,65 (3,62–5,97, p<0,001)	2,27 (1,63–3,17, p<0,001)
Нефрэктомия/Prior nephrectomy			
Да/Yes	602 (91,9 %)	–	–
Нет/No	53 (8,1 %)	2,89 (2,10–3,98, p<0,001)	1,87 (1,29–2,70, p=0,001)
Метастазэктомия/ Metastasectomy			
Да/Yes	528 (80,6 %)	–	–
Нет/No	127 (19,4 %)	2,89 (2,10–3,98, p<0,001)	1,87 (1,29–2,70, p=0,001)

Примечания: * – в таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость; таблица составлена авторами.

Notes: * – the table only presents factors with prognostic significance; created by the authors.

показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких (табл. 2).

Обсуждение

Легкие являются наиболее распространенной локализацией метастатического поражения у

больных ПКР [4]. Ранняя диагностика метастазов может улучшить эффективность системной терапии и увеличить показатели выживаемости. Наше исследование продемонстрировало, что органые метастазы являются важными факторами, влияющими на ОВ, у 511 (78,0 %) пациентов

имелись множественные метастазы. По данным W. Xi et al., метастазы ПКР в двух и более органах наблюдались в 33 % случаев [11]. J. Xue et al. также показали, что 8,76 % пациентов со светлоклеточным ПКР имели отдаленные метастазы на момент постановки диагноза, а у 35 % больных с мПКР были множественные метастазы [4]. По нашим данным, у 273 (41,7 %) больных выявлены синхронные метастазы ПКР. Кроме того, в предыдущих исследованиях также сообщалось об органных метастазах как о предрасполагающих факторах прогноза у пациентов с мПКР. В работе С. Xu et al. [12] костные метастазы, метастазы в печень и головной мозг были важными прогностическими предикторами метастазов в легких при раке почки, что подтверждается данными нашего исследования. В нашей работе только при однофакторном анализе выявлено влияние метастазов в кости, печень и лимфатические узлы на показатели ОВ у больных с ПКР ($p < 0,001$). Также, по нашим данным, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman оказывала значимое влияние при одно- и многофакторном анализе на показатели выживаемости у больных мПКР ($p < 0,001$ и $p = 0,006$). Эти прогностические факторы были важными предикторами и при других локализациях метастазов рака почки [1, 4]. Размер первичной опухоли [13], а также псевдокапсула были независимыми предикторами показателей ОВ при мПКР [14]. В нашей работе мы не изучали данные характеристики опухолевого процесса. Важное значение для инвазии и метастазирования имеет также васкуляризация опухоли [15]. Многофакторный анализ, проведенный Z. Lu et al., показал, что гистологический вариант, стадия T и N, раса, наличие нефрэктомии, локализация метастазов и размер опухоли были независимыми факторами риска развития метастазов в легких [16]. В нашей работе при многофакторном анализе гистотип опухоли ($p = 0,009$), количество

метастазов ($p = 0,006$), прогноз по IMDC ($p < 0,001$), проведение нефрэктомии ($p = 0,001$) и метастазэктомии ($p = 0,003$) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких.

Проведено немного ретроспективных исследований для изучения факторов прогноза у пациентов с метастазами ПКР в легких, и наше исследование является одним из наиболее крупных. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось о биомаркерах, помимо вышеперечисленных предикторов, для прогнозирования метастазов в легких [17], лишь немногие из этих маркеров были применены в практике.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения, прежде всего из-за ретроспективного характера. С другой стороны, нами изучены клинико-морфологические показатели и выделены прогностические факторы у 655 больных с метастазами ПКР в легких. Дальнейшие мультицентровые исследования необходимы для определения клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза с целью повышения эффективности системной терапии.

Заключение

В нашем исследовании ECOG-статус, гистологический подтип ПКР, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, прогноз по IMDC, а также проведение нефрэктомии и метастазэктомии оказались дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких. Необходимо дальнейшее изучение прогностических факторов у больных с метастазами ПКР в легких с целью повышения эффективности персонализированного лечения и показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hua K.C., Hu Y.C. Establishment of predictive model for patients with kidney cancer bone metastasis: a study based on SEER database. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(2): 523–43. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.24>.
- Ged Y., Voss M.H. Novel emerging biomarkers to immunotherapy in kidney cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13. doi: 10.1177/17588359211059367.
- Chung C. From oxygen sensing to angiogenesis: Targeting the hypoxia signaling pathway in metastatic kidney cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77(24): 2064–73. doi: 10.1093/ajhp/zxaa308.
- Xue J., Chen W., Xu W., Xu Z., Li X., Qi F., Wang Z. Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Cancer Med.* 2021; 10(1): 173–87. doi: 10.1002/cam4.3596.
- Nishida J., Momoi Y., Miyakuni K., Tamura Y., Takahashi K., Koizumi D., Miyazono K., Ehata S. Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. *Nat Cell Biol.* 2020; 22(4): 465–75. doi: 10.1038/s41556-020-0491-2.
- Zhang G., Zhang L., Sun S., Chen M. Identification of a Novel Defined Immune-Autophagy-Related Gene Signature Associated With Clinical and Prognostic Features of Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Front Mol Biosci.* 2021; 8. doi: 10.3389/fmolb.2021.790804.
- Abdel-Rahman O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13(22): 1967–80. doi: 10.2217/fon-2017-0175.
- Lin S., Zheng Y., Qin Z., Hu X., Qi F., Yin R., Xu L., Li X. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis. *Ann Transl Med.* 2019; 7(14): 323. doi: 10.21037/atm.2019.06.02.
- Danno T., Iwata S., Niimi F., Honda S., Okada H., Azuma T. Nivolumab and Ipilimumab Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Collecting Duct Carcinoma. *Case Rep Urol.* 2021. doi: 10.1155/2021/9936330.
- Schulz S., Woerl A.C., Jungmann F., Glasner C., Stenzel P., Strobl S., Fernandez A., Wagner D.C., Haferkamp A., Mildnerberger P., Roth W., Foersch S. Multimodal Deep Learning for Prognosis Prediction in Renal Cancer. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.788740.
- Xi W., Hou Y., Hu X., Xia Y., Jiang S., Wang H., Bai Q., Hou J., Guo J. Prognostic significance of pseudocapsule status in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Transl Androl Urol.* 2021; 10(11): 4132–41. doi: 10.21037/tau-21-429.
- Xu C., Zhou Q., Liu W., Li W., Dong S., Li W., Xu X., Qiao X., Jiang Y., Chen J., Yin C. Dynamic Predictive Models with Visualized Machine Learning for Assessing the Risk of Lung Metastasis in Kidney Cancer Patients. *J Oncol.* 2022. doi: 10.1155/2022/5798602.
- Xiao R., Liu C., He W., Ma L. Prognostic Factors and a Nomogram Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival for Patients with Collecting Duct Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2021. doi: 10.1155/2021/6736008.
- Volpe A., Bollito E., Bozzola C., Di Domenico A., Bertolo R., Zegna L., Duregon E., Boldorini R., Porpiglia F., Terrone C. Classifica-

tion of Histologic Patterns of Pseudocapsular Invasion in Organ-Confined Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2016; 14(1): 69–75. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.020.

15. Bridgeman V.L., Vermeulen P.B., Foo S., Bilecz A., Daley F., Kostaras E., Nathan M.R., Wan E., Frentzas S., Schweiger T., Hegedus B., Hoetzenecker K., Renyi-Vamos F., Kuczynski E.A., Vasudev N.S., Larkin J., Gore M., Dvorak H.F., Paku S., Kerbel R.S., Dome B., Reynolds A.R. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. J Pathol. 2017; 241(3): 362–74. doi: 10.1002/path.4845.

16. Lu Z., Yang C., He W., Zhou J., Xiang R. Nomogram to predict risk and prognosis of synchronous lung metastasis in renal cell carcinoma: A large cohort analysis. Medicine (Baltimore). 2022; 101(27). doi: 10.1097/MD.00000000000029764.

17. Petrozza V., Costantini M., Tito C., Giammusso L.M., Sorrentino V., Cacciotti J., Porta N., Iaiza A., Pastore A.L., Di Carlo A., Simone G., Carbone A., Gallucci M., Fazi F. Emerging role of secreted miR-210-3p as potential biomarker for clear cell Renal Cell Carcinoma metastasis. Cancer Biomark. 2020; 27(2): 181–8. doi: 10.3233/CBM-190242.

Поступила/Received 02.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2024

Принята к публикации/Accepted 02.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПбГУЗ «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, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Ширококорд Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

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

Карлова Наталия Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник кафедры лучевой диагностики, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2681-6940.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

Ширококорд Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, анализ полученных данных.

Карлова Наталия Александровна: анализ полученных данных.

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

Финансирование

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 СПб онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 6730 от 22.09.2020.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semyonov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; MD, Urologic Oncology Department, 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, Saint Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Valery I. Shirokorad, MD, DSc, Head of Urologic Oncology Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

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

Natalia A. Karlova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Medical Institute of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2681-6940.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semyonov: data collection study design, data analysis, writing of the manuscript, review of publications.

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

Valery I. Shirokorad: development of study design, data collection and analysis, editing of the manuscript.

Stanislav V. Kostritsky: data collection and analysis.

Natalia A. Karlova: data analysis.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 6730 dated September 22, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Байтингер В.Ф., Самойлова Ю.Г., Курочкина О.С., Магай Ю.В., Олейник О.А., Алтухова А.В., Дамдинова Я.О. Биоимпедансметрия и индекс лимфедемы верхней конечности в диагностике лимфедемы при постмастэктомическом синдроме. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 47–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-47-55

For citation: Baytinger V.F., Samoilova Yu.G., Kurochkina O.S., Magay Yu.V., Oleinik O.A., Altukhova A.V., Damdinova Ia.O. Bioimpedance and upper limb lymphedema index in the diagnosis of lymphedema in post-mastectomy syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 47–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-47-55

БИОИМПЕДАНСМЕТРИЯ И ИНДЕКС ЛИМФЕДЕМЫ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФЕДЕМЫ ПРИ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.Ф. Байтингер¹, Ю.Г. Самойлова², О.С. Курочкина^{1,2}, Ю.В. Магай¹,
О.А. Олейник², А.В. Алтухова², Я.О. Дамдинова²

¹АНО «НИИ микрохирургии»

Россия, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Методы оценки постмастэктомического отека – биоимпедансметрия и индекс лимфедемы верхней конечности (ИЛВК) – относятся к неинвазивным, высокочувствительным и легко выполнимым способам диагностики, подходят для прогнозирования перспектив хирургического лечения и анализа динамики отека. **Цель исследования** – изучить при разных стадиях лимфедемы верхней конечности показатели ИЛВК и данные биоимпедансметрии. **Материал и методы.** В исследование включены 64 пациентки с постмастэктомическим отеком, которым проводились биоимпедансметрия, измерение окружности верхней конечности и вычисление ИЛВК. **Результаты.** Индекс лимфедемы верхней конечности и показатели биоимпедансметрии (объем жидкости в конечности и отношение внеклеточной жидкости к общему объему жидкости), характеризующие жидкостной компонент, достоверно увеличиваются при лимфедеме II и III стадии по сравнению с группой контроля. Выявлена значимая корреляция между индексом лимфедемы верхней конечности и показателями биоимпедансметрии ($R=0,41$) и ($R=0,49$) соответственно. **Заключение.** Показатели биоимпедансметрии и значения индекса лимфедемы верхней конечности могут быть взаимозаменяемыми. Достоверность и высокая чувствительность этих методов оценки постмастэктомического отека позволяют получить количественные критерии оценки жидкостного компонента при разных стадиях лимфедемы.

Ключевые слова: постмастэктомический синдром, лимфедема, биоимпедансметрия, индекс лимфедемы верхней конечности, общий объем жидкости, отношение внеклеточной жидкости к общему количеству жидкости.

BIOIMPEDANCE AND UPPER LIMB LYMPHEDEMA INDEX IN THE DIAGNOSIS OF LYMPHEDEMA IN POST-MASTECTOMY SYNDROME

V.F. Baytinger¹, Yu.G. Samoilova², O.S. Kurochkina^{1,2}, Yu.V. Magay¹,
O.A. Oleinik², A.V. Altukhova², Ia.O. Damdinova²

¹Institute of Microsurgery

96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Methods for assessing post-mastectomy edema: bioimpedance and upper extremity lymphedema index (UEL index) are non-invasive, highly sensitive and easily feasible diagnostic methods, suitable for predicting the prospects of surgical treatment and analyzing the dynamics of edema. **The purpose of the study** was to study UEL index indicators and bioimpedance data at different stages of upper extremity lymphedema. **Material and Methods.** The study included 64 patients with post-mastectomy edema who underwent bioimpedance, measurement of the circumference of the upper extremity and calculation of the UEL index. **Results.** The upper extremity lymphedema index and bioimpedance parameters (fluid volume in the limb and the ratio of extracellular fluid to total fluid volume) characterizing the liquid component significantly increased at stages II and III of lymphedema in comparison with the control group. A statistically significant correlation was revealed between the upper limb lymphedema index and bioimpedance parameters ($R=0.41$) and ($R=0.49$), respectively. **Conclusion.** Bioimpedance parameters and values of the upper extremity lymphedema index can be interchangeable. The reliability and high sensitivity of these methods for assessing post-mastectomy edema allows us to obtain quantitative criteria for evaluating the liquid component at different stages of lymphedema.

Key words: post-mastectomy syndrome, lymphedema, bioimpedance, upper extremity lymphedema index, total fluid volume, ratio of extracellular fluid to total fluid.

Введение

Лимфедема конечностей – хронический лимфатический отек мягких тканей, возникающий в результате медленного накопления во внеклеточном пространстве богатой белком жидкости; вызывается недостаточностью лимфодренажа в комбинации с недостаточной утилизацией белков, которая приводит к фиброзным изменениям кожи и подкожной клетчатки [1]. Одной из частых причин возникновения лимфедемы верхних конечностей является хирургическое лечение рака молочной железы (РМЖ), сопровождающееся аксиллярной лимфаденэктомией, а в ряде случаев и лучевая терапия, которая также способствует развитию отека. Учитывая распространенность РМЖ (11,6 % среди всех злокачественных новообразований), риску развития лимфедемы подвергается большая группа больных.

В настоящее время активно развиваются методы диагностики лимфедемы и методы оценки результатов консервативного и хирургического лечения постмастэктомического отека. Самым популярным методом оценки отека является измерение окружности пораженной конечности и сравнение полученных замеров со здоровой рукой. Этот метод быстрый, легко воспроизводим, не требует дополнительного оборудования и затрат, доступен в любом медицинском учреждении. Однако возникают трудности при обследовании пациентов с двусторонним отеком, так как нет контрольного значения для сравнения замеров. При оценке динамики лечения постмастэктомического отека на протяжении длительного времени могут возникнуть затруднения, связанные с изменением массы тела пациента, что приведет к изменениям размеров верхней конечности, не связанным с отеком. Измерение окружности руки не позволяет оценить объем избыточной внеклеточной жидкости, которая скапливается у пациентов с лимфедемой. С этой целью в ряде учреждений для оценки отека применяют метод волюметрии, при котором

верхнюю конечность погружают в специальную емкость с водой и проводят измерение объема вытесненной жидкости. Данный метод требует наличия специального помещения и оборудования, его применение затруднено при выраженном отеке и при ограниченной подвижности руки, а также у пациентов с воспалительными изменениями кожи, которые часто осложняют лимфедему, например рожистое воспаление.

Таким образом, необходимо было найти простые методы, которые позволяли бы получить информацию об объеме отека конечности и о количестве жидкости в руках у пациентов с лимфедемой, возникла потребность в критериях для определения стадии отека и оценки его динамики до и после лечения в течение продолжительного времени. В результате в 2013 г. I. Koshima et al. предложили формулу для расчета индекса лимфедемы верхней конечности [2]:

$$\text{ИЛВК} = \frac{(C1^2 + C2^2 + C3^2 + C4^2 + C5^2)}{\text{ИМТ}}$$

где ИЛВК – индекс лимфедемы верхней конечности; C1 – длина окружности в области локтевого сустава (см); C2 – длина окружности в области на 5 см выше локтевого сустава (см); C3 – длина окружности в области на 5 см ниже локтевого сустава (см.); C4 – длина окружности в области лучезапястного сустава (см); C5 – длина окружности кисти по ладонной складке (см); ИМТ – индекс массы тела.

В формуле учитываются измерения окружности верхней конечности в 5 фиксированных точках (рис. 1), а также индекс массы тела (ИМТ), что позволяет проводить оценку индекса лимфедемы верхней конечности (ИЛВК) у пациентов разной комплекции с учетом их массы тела. Авторы рассчитали значения данного индекса при различных стадиях лимфедемы по классификации С. Campisi (1999) [3].

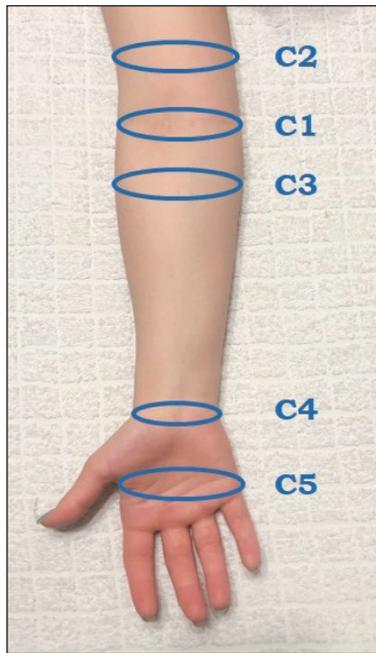


Рис. 1. Схема уровней измерения окружности верхней конечности для расчета индекса лимфедемы верхней конечности.
Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Diagram of the upper limb circumference measurement levels for calculating the upper extremity lymphedema index.
Note: created by the authors

В настоящее время не разработана единая классификация лимфедемы. В связи с этим при описании лимфедемы и формулировке диагноза обычно используется комбинация из нескольких классификаций: по этиологии, по возрасту на момент манифестации (для различия врожденной и неврожденной первичной лимфедемы) и по степени выраженности (по стадии лимфедемы). По степени выраженности (стадированию) лимфедемы рекомендуется при формулировке диагноза использовать стадирование лимфедемы в соответствии с классификацией Международного общества лимфологов (ISL) 2020 г.:

– 0 стадия. Латентная или субклиническая стадия. Отек не определяется. Могут встречаться субъективные симптомы. На субклинической стадии, несмотря на отсутствие отека, можно выявить нарушение транспорта лимфы инструментальными методами (например, при лимфосцинтиграфии или с помощью биоимпедансной спектроскопии).

– I стадия. Отек минимальный или незначительно выраженный. Отек может полностью или почти полностью регрессировать в возвышенном положении конечности или за время ночного отдыха. Возможно выявление «отека с ямкой».

– II стадия. Выраженный отек. Отек не проходит полностью в возвышенном положении конечности. Характерен питтинг. Формируется фиброз (в течение стадии происходит изменение характеристик отека: трансформация «отека с ямкой» в отек без появления ямки при надавливании). Ограничение

подвижности конечности в поздней части II стадии за счет пролиферации и избытка подвижной клетчатки и формирования фиброза.

– III стадия. Элефантиаз («слоновость») конечности. Питтинг отсутствует. Характерны кожные осложнения, дальнейшая пролиферация жировой клетчатки и прогрессирование фиброза тканей.

В рекомендациях Международного общества лимфологов описана система деления лимфедемы по степени выраженности отека (деление по разнице объема больной конечности по сравнению со здоровой):

– 1-я степень (легкая) – увеличение объема конечности <20 %;

– 2-я степень (умеренная) – увеличение объема конечности на 20–40 %;

– 3-я степень (тяжелая) – увеличение объема более чем на 40 % [4].

Оценка выраженности отека может проводиться с помощью как различных методов волнометрии, так и измерения длины окружности конечностей на определенных уровнях. Для соотнесения разницы в окружности конечностей со стадией лимфедемы можно использовать градацию Американской ассоциации физикальной терапии (APTA) [5]:

– легкая лимфедема (I стадия) – разница в длине окружности <3 см;

– умеренная лимфедема (II стадия) – разница в длине окружности 3–5 см;

– тяжелая лимфедема (III стадия) – разница в длине окружности >5 см.

Градация степени выраженности лимфедемы в описанных системах условна, стадию лимфедемы и степень ее выраженности окончательно определяет врач, проводящий диагностику заболевания с учетом особенностей конкретного клинического случая.

В настоящее время перспективным методом оценки отека конечностей при лимфедеме становится биоимпедансметрия. Это метод является быстрым и неинвазивным методом оценки состава тела. Метод основан на измерении электрического сопротивления тканей. В зависимости от своего состава и свойств ткани организма имеют различное сопротивление и разную способность проводить электрический ток. Так, например, кости, жир, мышцы имеют высокое сопротивление и хуже проводят электрический ток, в то время как вода является хорошим проводником и обладает низким сопротивлением. При проведении биоимпедансметрии через тело проходит электрический ток с различной частотой. Низкочастотный ток имеет хорошую проходимость через жидкость, но с трудом преодолевает клеточную мембрану и проходит по внешней стороне клеточной мембраны через внеклеточную жидкость, в то время как ток с более высокой частотой хорошо проникает через клеточную мембрану и распространяется по всей жидкости организма [6, 7]. На основании

многочастотного анализа аппарат рассчитывает состав тела.

Первые попытки применения биоимпедансметрии для измерения общего содержания воды в организме описаны в 1969 г., а использование этой методики для обследования пациентов с лимфедемой, в том числе с двусторонним поражением конечностей, началось в 1990-х гг. [8–10]. Однако данный метод не получил широкого распространения, так как аппараты того времени имели ряд ограничений. Возможности большинства аппаратов позволяли измерить количество жидкости во всем организме, не разделяя его на сегменты, а для расчета данных программное обеспечение аппарата использовало статистические переменные, основанные на возрасте и поле; также имелись ограничения в использовании тока различных частот [6, 7].

Современный аппарат InBody770 (Bridge Power Corporation, Korea) путем прямого сегментарного и симультанного многочастотного анализа позволяет с высокой точностью определить состав тела и объем жидкости в сегментах тела. Система аппарата позволяет провести измерения отдельно на верхних и нижних конечностях и туловище (от шеи до тазобедренного сустава), пропуская электрический ток на 6 частотах (1, 5, 50, 250, 500 и 1000 кГц) для каждого сегмента тела. Измерение на биоимпедансметре проводят в положении стоя (босиком), подошвы стоп ставят на электроды. Вторым этапом пациент берет в руки электроды, расположенные на ручках аппарата, и отводит верхние конечности от тела на 30° (рис. 2).



Рис. 2. А – аппарат InBody770 (Bridge Power Corporation, Korea); Б – исследование пациентки с помощью аппарата InBody770.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. A – InBody770 device (Bridge Power Corporation, Korea); B – examination of the patient using the InBody770 device.

Note: created by the authors

Расчет ИЛВК и биоимпедансметрия – простые неинвазивные методы диагностики и оценки постмастэктомического отека. Однако требуется сопоставление значений индекса лимфедемы верхней конечности со стадиями лимфедемы по современной классификации и с объемом внеклеточной жидкости в пораженной конечности. Эти знания позволяют получить представление об объемах жидкостного компонента и оценить динамику отека до и после хирургического и консервативного лечения.

Цель исследования – изучить показатели индекса лимфедемы верхней конечности и данные биоимпедансметрии у пациентов с постмастэктомическим синдромом при разных стадиях лимфедемы верхней конечности.

Материал и методы

С октября 2022 г. по июнь 2023 г. проведено кросс-секционное исследование в НИИ микрохирургии г. Томска и в Центре клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета. Было обследовано 64 женщины с постмастэктомическим синдромом в возрасте от 29 до 76 лет (средний возраст – 56 лет). Критерием исключения было наличие двусторонней мастэктомии. Антропометрические характеристики исследуемой группы представлены в табл. 1.

Все пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от клинической стадии лимфедемы верхней конечности, согласно классификации, предложенной American Physical Therapy Association (2001) [9]. В группу с 0 стадией лимфедемы вошло 8 пациенток (разница в длине окружности верхней конечности до 1 см), в группу с I стадией лимфедемы – 24 пациентки (разница в длине окружности – 1–3 см), в группу со II стадией лимфедемы – 19 пациенток (разница в длине окружности – 3–5 см), в группу с III стадией лимфедемы – 13 пациенток (разница в длине окружности >5 см). Контрольная группа – 64 женщины со здоровыми верхними конечностями (рис. 4). Всего было оценено 128 конечностей.

Всем участницам исследования проведено физикальное обследование с измерением роста, массы тела, расчетом индекса массы тела, были произведены замеры окружностей обеих верхних конечностей в 5 точках (рис. 1) и рассчитан ИЛВК по формуле I. Koshima. Вторым этапом пациенткам проведена биоимпедансметрия на аппарате InBody770 (рис. 3), на основании которой проанализированы показатели, характеризующие жидкостной состав верхних конечностей: общий объем жидкости, отношение внеклеточной жидкости к общему объему жидкости (ВКЖ/ОКЖ), дополнительно была рассчитана разница в объеме жидкости между здоровой и пораженной рукой.

Полученные результаты систематизированы и статистически обработаны с использованием

Таблица 1/Table 1

Антропометрические характеристики женщин с постмастэктомическим синдромом
Anthropometric characteristics of women with postmastectomy syndrome

Средний рост, см/Average height, cm	161,9 ± 5,9
Средний вес, кг/Average weight, kg	78,8 ± 15,4
Средний индекс массы тела/Average body mass index	30,0 ± 5,2

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Значения индекса лимфедемы верхних конечностей у пациентов с различной стадией лимфедемы
Values of the upper extremity lymphedema index in patients with various stages of lymphedema

ИЛВК/UEL index	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]
Здоровая конечность (n=64)/ Healthy extremity (n=64)	98,35 [92,41; 104,40]** ****
0 стадия (n=8)/0 stage (n=8)	99,72 [90,10; 111,26]** ****
I стадия (n=24)/I stage (n=24)	104,87 [97,60; 110,66]** ****
II стадия (n=19)/II stage (n=19)	118,27 [112,92; 127,46]# ****
III стадия (n=13)/III stage (n=13)	143,28 [131,75; 150,30]# ****

Примечания: значимость различий при p<0,01 (с учетом поправки Бонферрони): # – по сравнению с 0 стадией; * – по сравнению с I стадией; ** – по сравнению со II стадией; *** – по сравнению с III стадией; **** – по сравнению с нормой; таблица составлена авторами.

Notes: the significance of differences at p<0.01 (considering Bonferroni correction): # – compared with stage 0; * – compared with stage I; ** – compared with stage II; *** – compared with stage III; **** – compared with the norm; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Показатели биоимпедансметрии в конечностях у пациентов с различными стадиями лимфедемы,
Me [Q₂₅; Q₇₅]
Indicators of bioimpedance in extremities in patients with various stages of lymphedema,
Me [Q25; Q75]

Показатель/Indicator	Общее количество воды, л/ Total body water, L	Отношение внеклеточной жидкости к общему объему жидкости (ВКЖ/ОКЖ)/ Ratio of extracellular water to total body water (ECW/TBW ratio)
Здоровая конечность (n=64)/ Healthy extremity (n=64)	1,91 [1,63; 2,18]** ****	0,381 [0,378; 0,385]** ****
0 стадия (n=8)/0 stage (n=8)	2,03 [1,77; 2,48]**	0,381 [0,379; 0,383]** ****
I стадия (n=24)/I stage (n=24)	1,86 [1,70; 2,13]**	0,385 [0,381; 0,388]** ****
II стадия (n=19)/II stage (n=19)	2,30 [1,78; 2,55]** ****	0,390 [0,387; 0,399]# ****
III стадия (n=13)/III stage (n=13)	2,96 [2,49; 3,16]# ****	0,405 [0,40; 0,411]# ****

Примечания: значимость различий при p<0,01 (с учетом поправки Бонферрони): # – по сравнению с 0 стадией; * – по сравнению с I стадией; ** – по сравнению со II стадией; *** – по сравнению с III стадией; **** – по сравнению со здоровой конечностью; таблица составлена авторами.

Notes: the significance of differences at p<0.01 (considering Bonferroni correction): # – compared with stage 0; * – compared with stage I; ** – compared with stage II; *** – compared with stage III; **** – compared with a healthy extremity; created by the authors.

программного пакета Statistica 12.6. Для описания данных использовали медиану (Me), нижний (Q₂₅) и верхний квартили (Q₇₅), среднее значение (M) и стандартное отклонение (±σ). Для сравнения нескольких независимых групп проводили непараметрический дисперсионный анализ с применением критерия Краскела–Уоллиса. В случае обнаружения различий выполняли попарное сравнение при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки сопоставимости данных физикального метода обследования (ИЛВК) и данных инструментального метода исследования

(показатели биоимпедансметрии) применяли корреляционный анализ шкал по критерию ранговой корреляции Спирмена. Коэффициенты корреляции считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнение полученных значений индекса лимфедемы верхней конечности у пациенток с разной стадией лимфедемы показало, что ИЛВК у пациентов с 0 и I стадией значимо не отличался от контрольного значения, полученного при измерении здоровой конечности (табл. 2). При развитии

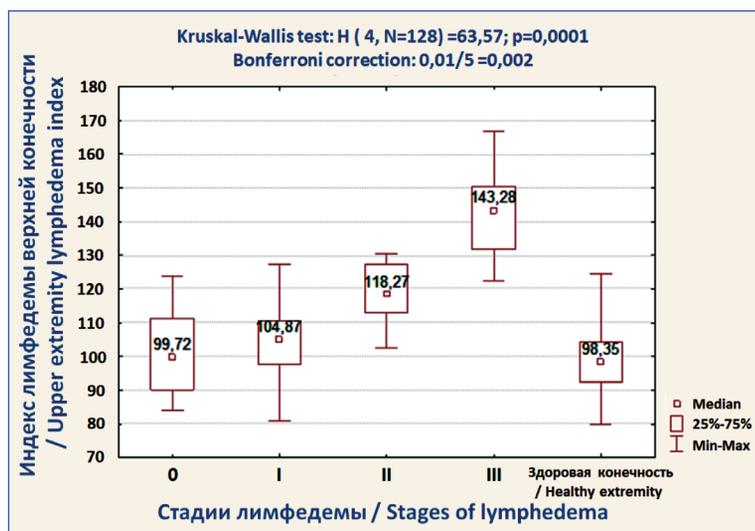


Рис. 3. Статистически значимая зависимость шкалы «ИЛВК больная» от признака «стадия лимфедемы» (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=63,57; p=0,0001$; Bonferroni correction: $0,01/5=0,002$). Выше всего индекс лимфедемы верхней конечности при III стадии лимфедемы, ниже всего при 0 стадии лимфедемы. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 3. A statistically significant dependence of the “UEL index patient” scale on the “lymphedema stage” sign is shown (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=63.57; p=0.0001$; Bonferroni correction: $0.01/5=0.002$). The index of lymphedema of the upper limb is highest in the third stage of lymphedema, and lowest in the 0 stage of lymphedema. Note: created by the authors

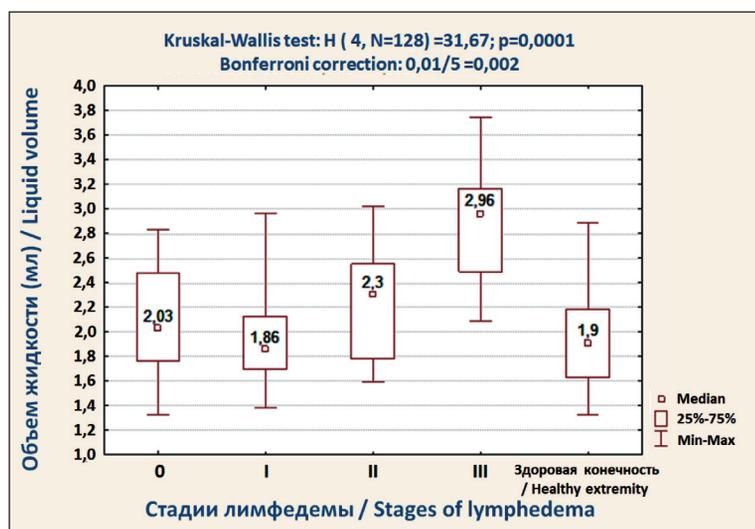


Рис. 4. Статистически значимая зависимость шкалы «Объем больная» от признака «стадия лимфедемы» (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=31,67; p=0,0001$; Bonferroni correction: $0,01/5=0,002$). Объем жидкости при лимфедеме I и II стадии значимо не отличается от объема жидкости в здоровой конечности. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 4. A statistically significant dependence of the “total body water patient” scale on the “lymphedema stage” sign is shown (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=31.67; p=0.0001$; Bonferroni correction: $0.01/5=0.002$). The volume of fluid in the first and second stages of lymphedema does not statistically differ from the volume of fluid in a healthy extremity. Note: created by the authors

клинической стадии отека (I стадия) отмечается увеличение ИЛВК более чем на 5 единиц, при лимфедеме II стадии ИЛВК увеличивается в среднем на 20 единиц, а при III стадии – на 45 единиц по сравнению с контролем (рис. 3). Если контрольное значение ИЛВК у здоровых пациенток взять за 100 %, то при лимфедеме II стадии отмечается увеличение ИЛВК на 20 %, при лимфедеме III стадии – на 40 %.

Анализ результатов биоимпедансметрии показал, что объем жидкости в пораженной конечности у пациентов с лимфедемой 0 и I стадии значимо не отличался от объема жидкости в здоровой конечности, так же как и ИЛВК при физикальном обследовании пациентов (табл. 3). При лимфедеме II стадии разница в объеме жидкости по сравнению со здоровой конечностью увеличивалась в среднем на 390 мл, при лимфедеме III стадии – в среднем на 1 литр 50 мл (рис. 4).

Анализ отношения объема внеклеточной жидкости к общему объему жидкости в верхних конечностях (ВКЖ/ОКЖ) показал, что в здоровой

конечности этот критерий составляет от 0,381. Это соответствует тому, что на долю внеклеточной жидкости в здоровой верхней конечности приходится в среднем 38 % (табл. 3, рис. 5). У пациенток с лимфедемой 0 стадии значение ВКЖ/ОКЖ не отличалось от группы контроля, с лимфедемой I стадии соотношение ВКЖ/ОКЖ увеличилось до 0,385, а превышение объема внеклеточной жидкости в пораженной конечности составило 0,4 %. При лимфедеме II стадии объем внеклеточной жидкости увеличивается на 0,9 % по сравнению с группой контроля, при III стадии – на 2,4 % (табл. 3).

При сопоставлении значений ИЛВК и данных биоимпедансметрии при разных стадиях постмастэктомического отека были определены объективные критерии для определения стадии лимфедемы. Анализ полученных результатов показал, что при 0 (субклинической) стадии лимфедемы с разницей в длине окружности конечностей до 1 см не отмечается значимой разницы в значениях ИЛВК и по показателям биоимпедансметрии по сравнению с контрольной группой. Следует от-

Таблица 4/Table 4

Корреляционный анализ количественных шкал по критерию ранговой корреляции Спирмена
Correlation analysis of quantitative scales according to Spearman's rank correlation criterion

Шкалы/Scales	ИЛВК больная/ UEL index patient	Объем больная/ Total body water patient	ВКЖ/ОКЖ больная/ ECW/ TBW ratio patient
ИЛВК больная/UEL index patient	1	0,41*	0,49*
Объем больная/Total body water patient	0,41*	1	0,58*
ВКЖ/ОКЖ больная/ECW/TBW ratio patient	0,49*	0,58*	1

Примечания: * – статистически значимые коэффициенты корреляции при $p < 0,05$; таблица составлена авторами.

Notes: * – statistically significant correlation coefficients at $p < 0.05$; created by the authors.

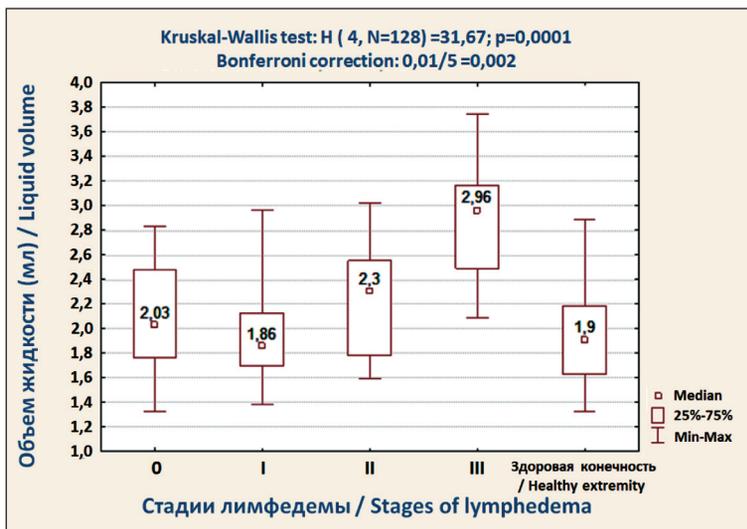


Рис. 5. Статистически значимая зависимость шкалы «ВКЖ/ОКЖ больная» от признака «стадия лимфедемы» (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=56,99$; $p=0,0001$; Bonferroni correction: $0,01/5=0,002$). Показатель при лимфедеме II и III стадии значимо отличается от группы контроля.

Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 5. A statistically significant dependence of the “ECW/TBW ratio patient” scale on the “lymphedema stage” sign is shown (Kruskal–Wallis test: $H(4, N=128)=56.99$; $p=0.0001$; Bonferroni correction: $0.01/5=0.002$).

The statistical indicator differs in the second and third stages of lymphedema in comparison with the control group. Note: created by the authors

метить, что в некоторых случаях объем жидкости в здоровой конечности был выше по сравнению с больной рукой. Это можно объяснить тем, что здоровая конечность у данной пациентки была доминирующей. В литературе описано, что у здоровых добровольцев объем доминантной конечности мог превышать объем противоположенной конечности [10, 11].

При лимфедеме I стадии с разницей в длине окружности конечностей от 1 до 3 см отмечается незначимое увеличение ИЛВК на 5 единиц, объем жидкости значимо не отличается от группы контроля, отмечается увеличение внеклеточной жидкости на 0,4 % по сравнению с нормой. При лимфедеме II стадии с разницей в длине окружности конечностей от 3 до 5 см отмечается достоверное увеличение ИЛВК на 20 единиц, объем жидкости в среднем увеличивается на 390 мл, отмечается статистически значимое увеличение внеклеточной жидкости на 0,9 % по сравнению с группой контроля. При лимфедеме III стадии с разницей в длине окружности конечностей более 5 см отмечается достоверное увеличение ИЛВК на 45 единиц, объем жидкости в среднем увеличивается на 1 литр 50 мл, отмечается значимое увеличение внеклеточной жидкости на 2,4 % по сравнению со здоровой конечностью.

При корреляционном анализе шкал по критерию ранговой корреляции Спирмена (табл. 4) установлено, что высокая корреляция ($R=0,49$) наблюдается между шкалами «Индекс лимфедемы верхней конечности» и «ВКЖ/ОКЖ». Менее высокая корреляция наблюдается между шкалами «Индекс лимфедемы верхней конечности» и «Объем жидкости» ($R=0,41$). Наличие положительной корреляции свидетельствует о возможности с высокой точностью прогнозировать стадию лимфедемы, определять разницу жидкостного компонента между больной и здоровой конечностями без проведения биоимпедансметрии, учитывая данные по ИЛВК.

Заключение

Индекс лимфедемы верхней конечности и показатели биоимпедансметрии, характеризующие жидкостной компонент, значимо увеличиваются при лимфедеме II и III стадий, когда полный регресс отека при консервативном и хирургическом лечении становится невозможным. Высокая корреляция между ИЛВК и показателями биоимпедансметрии, характеризующими жидкостной компонент отека, позволяет с высокой вероятностью прогнозировать объем отека, стадию лимфедемы и разницу жидкостного компонента между больной и здоровой конечностями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feoldi M., Casley-Smith J.R. Lymphangiology. New York: Stuttgart, 1983. 832 p.
2. Yamamoto T., Yamamoto N., Hara H., Mihara M., Narushima M., Koshima I. Upper extremity lymphedema index: a simple method for severity evaluation of upper extremity lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2013; 70(1): 47–9. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182275d23.
3. Campisi C., Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg.* 2004; 28(6): 609–13. doi: 10.1007/s00268-004-7252-4.
4. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2020; 53(1): 3–19.
5. American Physical Therapy Association. Guide to Physical Therapist Practice. Second Edition. American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 2001; 81(1): 9–746.
6. Neligan P.C., Masia J., Piller N.B. Lymphedema: Complete Medical and Surgical Management. 1st Edition. Thieme Medical Publishers. 2016. 657 p. doi: 10.1055/b-004-140253.
7. Toshima M., Morino Y. Water Distribution Changes in Complex Decongestive Treatment for Leg Lymphedema: Quantitative Evaluation by Direct Segmental Multi-Frequency Bioimpedance Analysis. *Ann Vasc Dis.* 2022; 15(2): 94–100. doi: 10.3400/avd.0a.22-00037.
8. Shah C., Whitworth P., Valente S., Schwarz G.S., Kruse M., Kohli M., Brownson K., Lawson L., Dupree B., Vicini F.A. Bioimpedance spectroscopy for breast cancer-related lymphedema assessment: clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 198(1): 1–9. doi: 10.1007/s10549-022-06850-7.
9. Mayrovitz H.N. Noninvasive Measurements of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Cureus.* 2021; 13(11): 1–8. doi: 10.7759/cureus.19813.
10. Kim W.J., Jo G.Y., Park J.H., Do H.W. Feasibility of segmental bioelectrical impedance analysis for mild- to moderate-degree breast cancer-related lymphedema. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(4): 1–8. doi: 10.1097/MD.00000000000023722.
11. Warren A.G., Janz B.A., Slavin S.A., Borud L.J. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2007; 58(5): 541–3. doi: 10.1097/01.sap.0000244977.84130.cf.

Поступила/Received 06.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.04.2024

Принята к публикации/Accepted 15.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байтингер Владимир Францевич, доктор медицинских наук, профессор, президент, АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6182-0420. Researcher ID (WOS): S-6920-2016. Author ID (Scopus): 57190940056. ORCID: 0000-0002-7754-7472.

Самойлова Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, руководитель Центра клинических исследований, заведующая кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8644-8043. Researcher ID (WOS): S-4436-2016. Author ID (Scopus): 6603015302. ORCID: 0000-0002-2667-4842.

Курочкина Оксана Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-хирург, АНО «НИИ микрохирургии»; доцент кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: kurochkinaos@yandex.ru. SPIN-код: 2681-5032. Researcher ID (WOS): AAG-9975-2020. Author ID (Scopus): 57190940866. ORCID: 0000-0001-8615-7663.

Магай Юрий Вадимович, врач-хирург, АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3231-5187. Researcher ID (WOS): JPA-1764-2023. ORCID: 0009-0004-6969-2671.

Олейник Оксана Алексеевна, кандидат медицинских наук, эксперт Центра клинических исследований, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3677-3357. Researcher ID (WOS): S-4307-2016. Author ID (Scopus): 57193436290. ORCID: 0000-0002-2915-384X.

Алтухова Александра Владимировна, студентка 3-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия) SPIN-код: 3238-8832. Researcher ID (WOS): JOZ-8191-2023. ORCID: 0009-0000-4842-2526.

Дамдинова Яна Очировна, студентка 3-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск). SPIN-код: 6616-0069. Researcher ID (WOS): JOZ-3669-2023. ORCID: 0009-0001-6341-7300.

ВКЛАД АВТОРОВ

Байтингер Владимир Францевич: разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Самойлова Юлия Геннадьевна: редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи.

Курочкина Оксана Сергеевна: разработка концепции исследования, статистическая обработка, подготовка и редактирование текста.

Магай Юрий Вадимович: анализ научной работы, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Олейник Оксана Алексеевна: анализ научной работы, критический пересмотр и внесение ценного интеллектуального содержания.

Алтухова Александра Владимировна: сбор и анализ материала научной работы.

Дамдинова Яна Очировна: сбор и анализ материала научной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 8459/2 от 28.10.2020 г.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir F. Baytinger, MD, Professor, President, Institute of Microsurgery (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-6920-2016. Author ID (Scopus): 57190940056. ORCID: 0000-0002-7754-7472.

Yulia G. Samoilo, MD, DSc, Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Professor of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-4436-2016. Author ID (Scopus): 6603015302. ORCID: 0000-0002-2667-4842.

Oxana S. Kurochkina, MD, PhD, Surgeon, Institute of Microsurgery; Associate Professor of the Department of Human Anatomy with the course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: kurochkinaos@yandex.ru. Researcher ID (WOS): AAG-9975-2020. Author ID (Scopus): 57190940866. ORCID: 0000-0001-8615-7663.

Yuriy V. Magay, MD, Surgeon, Institute of Microsurgery (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JPA-1764-2023. ORCID: 0009-0004-6969-2671.

Oxana A. Oleinik, MD, PhD, Expert of the Center for Clinical Research, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-4307-2016. Author ID (Scopus): 57193436290. ORCID: 0000-0002-2915-384X.

Alexandra V. Altukhova, 3rd year student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JOZ-8191-2023. ORCID: 0009-0000-4842-2526.

Iana O. Damdinova, 3rd year student, Pediatric Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JOZ-3669-2023. ORCID: 0009-0001-6341-7300.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir F. Baytinger: study conception, approval of the final version of the manuscript.

Yulia G. Samoilo: editing of the manuscript and approval of the final version of the manuscript.

Oksana S. Kurochkina: study conception, statistical processing, preparation and editing of the text.

Yuriy V. Magay: supervision, statistical processing, drafting of the manuscript.

Oksana A. Oleinik: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexandra V. Altukhova: data collection and analysis.

Iana O. Damdinova: data collection and analysis.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 8459/2 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.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63
УДК: 617.51/52-006.6-08-059:577.112]-037



Для цитирования: Бахронов И.А., Какурина Г.В., Жуйкова Л.Д., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогноз эффективности комбинированной терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 56–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63

For citation: Bakhronov I.A., Kakurina G.V., Zhuykova L.D., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. Prediction of combination therapy efficacy in patients with locally advanced squamous cell oropharyngeal carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 56–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

И.А. Бахронов, Г.В. Какурина, Л.Д. Жуйкова, И.В. Кондакова,
Е.Л. Чойнзонов

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

Аннотация

Актуальность. Плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны характеризуется диагностикой на поздних стадиях заболевания и высокой смертностью. Общепринятым стандартом лечения опухолей этой локализации является комбинированное лечение с предоперационной химиолучевой терапией. Существует проблема поиска критериев прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии для назначения ее пациентам. **Цель исследования** – выявить актин-связывающие белки в сыворотке крови, способные прогнозировать эффективность комбинированной предоперационной терапии у больных раком орофарингеальной зоны. **Материал и методы.** Изучали сыворотку крови 45 первичных больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области II–IV стадии. Все пациенты получали предоперационную химиолучевую терапию, включающую паклитаксел и карбоплатин, с назначением через 2 нед лучевой терапии в стандартном режиме. До лечения в сыворотке крови определяли актин-связывающие белки CAP1, фасцин, эзрин, гельзолин и профилин методом ИФА. **Результаты.** Полный или частичный ответ на предоперационную химиолучевую терапию был зарегистрирован у 27 пациентов, прогрессирование или стабилизация опухолевого процесса – у 18 больных. Сопоставление концентрации сывороточных актин-связывающих белков до лечения с результатами предоперационной химиолучевой терапии показало, что сывороточный уровень эзрина был ниже у пациентов с отсутствием ответа опухоли на проводимое лечение по сравнению с группой больных с частичным или полным ответом на лечение. Использование ROC-анализа подтвердило прогностическую значимость порогового уровня эзрина в сыворотке крови 2,50 нг/мл. При меньшем значении показателя можно прогнозировать ответ опухоли на ХЛТ как неблагоприятный (меньше 75 % по шкале RECIST). Чувствительность составила 72 %, специфичность – 71 %. **Заключение.** Определение уровня актин-связывающего белка эзрина в сыворотке крови больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны имеет предикторную значимость в отношении предоперационной химиолучевой терапии.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны, предоперационная химиолучевая терапия, актин-связывающие белки, эзрин, прогноз.

PREDICTION OF COMBINATION THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL OROPHARYNGEAL CARCINOMA

I.A. Bakhronov, G.V. Kakurina, L.D. Zhuykova, I.V. Kondakova,
E.L. Choyzonov

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

Abstract

Background. Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) is characterized by late-stage diagnosis and high rate of mortality. Combined modality treatment including preoperative chemoradiotherapy (CRT) is the standard of care for OPSCC. The search for criteria for predicting the efficacy of preoperative chemoradiotherapy with a view to prescribe it to those patients for whom it is really indicated and will be effective remains challenging. **The aim of the study** was to identify serum actin-binding proteins that can predict preoperative therapy efficacy in patients with OPSCC. **Material and Methods.** Blood serum from 45 patients with stage II–IV OPSCC was studied. All patients received preoperative chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. Radiation therapy in a standard mode was given 2 weeks after chemotherapy. Serum levels of actin-binding proteins (CAP1, fascin, ezrin, gelsolin, and profilin) were determined before treatment using ELISA. **Results.** Complete or partial response to preoperative CRT was achieved in 27 patients. Disease progression or stabilization was observed in 18 patients. A comparison of the serum levels of actin-binding proteins before treatment with those obtained after preoperative CRT showed that the serum level of ezrin was lower in patients who did not respond to preoperative CRT than in patients with partial or complete response to therapy. ROC-analysis showed that the serum level of ezrin of less than 2.50 ng/ml can predict the tumor response to CRT as unfavorable (less than 75 % according to the RECIST scale). The sensitivity was 72 % and the specificity was 71 %. **Conclusion.** Determination of the serum level of ezrin in patients with OPSCC has a predictive value in relation to preoperative chemoradiotherapy.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, preoperative chemoradiotherapy, actin-binding proteins, ezrin, prognosis.

Введение

В общей структуре онкологической смертности в РФ плоскоклеточный рак области головы и шеи (ПРГШ) занимает 8-е ранговое место, а по распространенности среди других злокачественных новообразований – 6-е место [1]. При этом в России злокачественные новообразования области головы и шеи составляют 6,2 % от общей онкологической заболеваемости, доля мужского населения составляет – 7,7 %, женского населения – 4,8 %. [1]. В мировой статистике ежегодно регистрируется свыше 500 тыс. новых случаев злокачественных опухолей области головы и шеи и более 270 тыс. больных ПРГШ умирает в течение года [2, 3]. Несмотря на доступность для осмотра и возможность своевременной диагностики, в 60–80 % случаев опухоли области головы и шеи регистрируются на III–IV стадиях заболевания, что свидетельствует о значительном уровне запущенности и высокой летальности. Так, на III–IV стадии опухолевый процесс диагностируется в 59,3 % случаев среди впервые выявленных больных раком гортани, рак ротоглотки – в 63,3 %, рак полости рта – в 44 % [4, 5].

Считается, что объединенная группа опухолей плоскоклеточного рака головы и шеи характеризуется не только однотипным гистологическим строением, но и сходными клиническими прояв-

лениями, в том числе характерной для неоплазий этой локализации агрессивностью течения [6]. При первичном обращении более чем у 60 % больных ПРГШ выявляются местнораспространенные опухоли. При распространенном опухолевом процессе стандартом является комбинированное лечение, сочетающее хирургическое удаление первичного опухолевого очага с лимфодиссекцией по показаниям, и пред- или послеоперационный курс лучевой или химиотерапии (ХЛТ) [7]. Комплексный подход с неoadьювантным химиолучевым компонентом обусловлен сложностью анатомических структур головы и шеи, наличием жизненно важных органов, эстетическими аспектами и, в конечном счете, способствует увеличению эффективности лечения. При последующей операции такой подход позволяет сохранить форму и функцию пораженного органа, порой даже при изначально сомнительно резектабельном процессе [8].

Важным компонентом комбинированного лечения больных распространенным ПРГШ является лучевая терапия (ЛТ), возможности которой не следует переоценивать [9]. В связи с этим крайне важно применение комбинированных программ лечения, элиминирующих диссеминированные по организму опухолевые клетки, с последующей ЛТ и/или хирургическим лечением [10, 11]. В настоя-

щее время применяется ряд препаратов, наиболее эффективных в отношении местнораспространенного ПРГШ: препараты платины, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел и цетуксимаб. Из этой линейки препараты платины проявили себя как наиболее эффективные противоопухолевые средства, несмотря на их высокую токсичность. В свете развития персонализированной медицины необходима разработка критериев для назначения предоперационной ХЛТ именно тем пациентам, для которых она будет эффективна. Эти критерии могли бы прогнозировать эффективность ХЛТ и улучшить результаты лечения с сокращением его стоимости [12].

Актуально исследование молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность предоперационной ХЛТ у больных раком орофарингеальной области [13]. Потенциальными предикторами могут быть актин-связывающие белки, которые осуществляют реорганизацию актинового цитоскелета [14]. Актин-связывающие белки принимают участие не только в формировании клеточной мобильности, они также участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза клеток, адгезии, эндоцитоза и экзоцитоза [15–17]. В наших предварительных исследованиях показано присутствие в сыворотке крови больных раком головы и шеи циклаза-ассоциированного протеина-1 (CAP1), который участвует в регуляции актинового цитоскелета и сигналинге Ras/cAMP [18, 19]; кофилина, деполимеризующего актиновые нити; гельзолина, разрывающего нить актина; профилина, усиливающего рост актиновых микрофиламентов, и эрина, соединяющего актиновые нити с плазматической мембраной [20].

Цель исследования – выявить актин-связывающие белки в сыворотке крови, способные прогнозировать эффективность комбинированной предоперационной терапии у больных раком орофарингеальной зоны.

Материал и методы

В исследование вошло 45 первичных больных плоскоклеточным местнораспространенным раком орофарингеальной области II–IV стадии (33 мужчины и 12 женщин), которые получили комбинированное лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Возраст пациентов – от 41 до 74 лет (медиана – 61,5 года). Плоскоклеточный рак полости рта выявлен у 27, ротоглотки – у 18 пациентов (табл. 1). У всех больных получено гистологическое подтверждение диагноза: высокодифференцированный рак диагностирован у 15 (33 %), умеренно дифференцированный – у 29 (64 %), низкодифференцированный – у 1 (3 %) пациента.

Химиотерапия (ХТ) проводилась по следующей схеме: паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й день, карбоплатин (расчет дозы на АUC 6) – внутривенно, капельно в 1-й день, по-

вторный курс – через 3 нед. Все пациенты получили 2 курса ХТ. Через 2 нед после второго курса ХТ назначалась дистанционная гамма-терапия (ДГТ), которая проводилась на установке ТераТрон, РОД 2,0 Гр, поля облучения – 10×10 см или 6×6 см. У всех пациентов после СОД 40,0 изоГр на область первичной опухоли и регионарного лимфооттока в сочетании с 2 курсами полихимиотерапии выполнялась компьютерная томография с контрастированием и эндоскопическое исследование для оценки эффективности по шкале RECIST.

Пациенты были распределены на 2 группы:

I группа: 25 пациентов с первичными злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки (стадии T1–4N0–2M0). Больным назначалось химиолучевое лечение, включающее лучевую терапию СОД 60–65 изоГр на область первичной опухоли и регионарных лимфоузлов и 2 курса химиотерапии по вышеуказанной схеме. Пациента относили к I группе при регрессии опухоли на 75 % и более (по шкале RECIST) после 2 курсов ХТ и ДГТ СОД 40 изоГр.

II группа: 20 больных с первичными злокачественными опухолями полости рта, ротоглотки (стадии T1–4N0–2M0). Больные этой группы получали аналогичную химиолучевую терапию. На 2-м этапе комбинированного лечения выполнялось оперативное вмешательство на первичном очаге и лимфоузлах (по показаниям) с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих методик. Критерий включения во II группу – регрессия опухоли менее 75 % после 2 курсов химиотерапии и ДГТ СОД 40 изоГр.

В сыворотке крови больных до лечения проводили анализ уровня актин-связывающих белков: CAP-1, профилина-1, кофилина-1, фасцина-1, эрина. Исследование выполняли на микропланшетном ИФА ридере Multiskan FC 100 (ThermoFisher Scientific) с помощью ELISA-метода [20].

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Выполнена проверка результатов на соответствие выборки нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса. Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Результаты, представленные в таблицах, выражали как Me (Q1;Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Методом ROC-анализа оценивали чувствительность, специфичность и прогностическую значимость кандидатных маркеров, также рассчитывали показатель «площадь под кривой» AUC и 95 % ДИ.

Результаты

Все больные удовлетворительно переносили ХЛТ. Чаще всего нежелательные явления наблю-

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп больных
Characteristics of patient groups

Параметры/Parameters		I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Пол/ Sex	Мужчины/Male	20	13
	Женщины/Female	5	7
Возраст, лет (диапазон)/Age, years, range		41–74	52–74
Локализация опухоли/Tumor localization	Ротоглотка/ Oropharynx	11	7
	Полость рта/Oral cavity	14	13
Стадия заболевания/Disease stage	II	11	2
	III	4	6
	IV	10	12
Размер первичной опухоли (T)/ Primary tumor size (T)	T1	1	–
	T2	16	1
	T3	7	7
	T4	1	12
Метастазы в лимфоузлы шеи (N)/ Lymph Node metastases (N)	N0	18	7
	N1	5	8
	N2	2	5
	N3	–	–

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Оценка эффекта предоперационной химиолучевой терапии (СОД 40 Гр) по шкале RECIST
Evaluation of the tumor response to preoperative chemoradiotherapy (SOD 40 Gy) according to the RECIST scale

Тип ответа/Response type	I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Полный ответ/Complete response	18 (72 %)	–
Частичный ответ/Partial response	7 (28 %)	2 (10 %)
Стабилизация/Stable disease	–	13 (65 %)
Прогрессирование заболевания/ Disease progression	–	5 (25 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

дались в виде лейкоцито- и тромбоцитопений, обширных стоматитов. Выраженность стоматитов увеличивалась на фоне применяемых цитостатиков по сравнению с общепринятыми вариантами облучения без химиотерапии. Стоит отметить, что в I группе после 2 курсов ХТ и ДГТ с СОД 40,0 Гр эффективность предоперационной химиолучевой терапии по шкале RECIST у всех пациентов была 75 % и более (табл. 2), во II группе эффективность ХЛТ была ниже.

Далее в I группе после оценки эффективности терапии продолжена ДГТ по радикальной программе до СОД 66,0 Гр. У всех пациентов после завершения лечения наблюдался полный или частичный ответ (табл. 2). Через 6 мес у 4 пациентов I группы верифицирован продолженный рост ранее верифицированных метастазов в лимфатические узлы, им выполнена лимфодиссекция шеи (табл. 2).

Во II группе после 2 курсов ХТ и ДГТ в СОД 40,0 Гр и оценки объективного ответа в связи с неэффективностью лечения вторым этапом выполнено хирургическое лечение с использованием

органосохраняющих и функционально-щадящих методик в объеме удаления первичного очага с лимфодиссекцией. Удаление злокачественной опухоли одной анатомической зоны выполнено у 10 (25 %) больных. У 6 (15 %) больных раком языка проведены половинная резекция языка и лимфодиссекция шеи. Резекцию альвеолярного отростка нижней челюсти провели в 2 случаях. При распространении опухолевого процесса на несколько анатомических областей – 12 (20 %) больных – выполнялись расширенные комбинированные операции. Объемы при одномоментной резекции языка: половина, две трети или субтотальная. Проводили краевую или сегментарную резекцию тканей нижней челюсти, дна полости рта, ротоглотки. Реконструктивно-пластическое замещение обширных послеоперационных дефектов проводили во время основной операции.

Наблюдение в послеоперационном периоде показало, что у 1 пациента через 3 мес отмечено прогрессирование, у 5 пациентов через 6 мес верифицированы метастазы в лимфатических узлах

Таблица 3/Table 3

Методы лечения и отдаленные результаты лечения больных
Type of the treatment and long-term treatment outcomes

Метод лечения/Type of the treatment	I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Химиотерапия/Chemotherapy	25	20
Лучевая терапия, ДГТ СОД 40,0 Гр/ External beam radiotherapy, total dose: 40.0 Gy	–	20
Лучевая терапия, ДГТ СОД 66,0 Гр/ External beam radiotherapy, total dose: 66.0 Gy	25	–
Хирургическое лечение/Surgery	–	20
Прогрессирование через 3 мес после комбинированного лечения/ Progression after combined modality treatment for 3 months	2	1
Метастазы в лимфоузлы шеи через 6 мес после комбинированного лечения/ Metastases in the neck lymph nodes after combined modality treatment for 6 months	4	5
Безрецидивный период в течение 24 мес/Relapse-free period for 24 months	19	14

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от эффективности химиолучевой терапии

The content of actin binding proteins in blood serum depending on the response to chemoradiotherapy

Белки/Proteins	Эффективность/Efficiency		P
	>75 %	<75 %	
CFL1	0,65 (0,56; 0,73)	0,74 (0,68; 0,87)	0,06
PFN1	0,41 (0,26; 0,78)	0,28 (0,23; 0,83)	0,28
EZRIN	2,60 (1,67; 10,13)	2,31 (1,27; 2,60)	0,04
FSCN1	3,96 (0,62; 7,50)	1,93 (0,82; 6,40)	0,85
CAP1	1,10 (0,14; 1,56)	0,94 (0,15; 1,53)	0,69

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

шеи в контралатеральной стороне. У 14 пациентов после 24 мес наблюдения данных за регионарные метастазы и рецидивы не выявлено (табл. 3).

В наших ранее проведенных работах установлено, что содержание всех перечисленных актин-связывающих белков в сыворотке крови больных ПРГШ значительно отличалось от соответствующих показателей у здоровых доноров [18, 20]. Поэтому для выявления молекулярных показателей, которые могли бы прогнозировать эффективность предоперационной терапии, был проведен анализ содержания актин-связывающих белков в сыворотке крови в вышеперечисленных группах больных ПРГШ. Значимые различия в зависимости от эффективности предоперационной ХЛТ показаны только для содержания эзрина (табл. 4). Проведение ROC-анализа продемонстрировало перспективы определения уровня эзрина в сыворотке крови, определяемого до назначения предоперационной химиотерапии, для разделения больных с прогнозируемым хорошим или плохим ответом на лечение (рис. 1). Оценка прогностической значимости эзрина по определению эффективности ХЛТ

показала, что сывороточный уровень этого белка >2,50 нг/мл может указывать на неблагоприятный ответ опухоли на ХЛТ (менее 75 % по шкале RECIST). При этом AUC=0,80 (95 % ДИ: 0,65; 0,95) позволяет классифицировать эзрин как хороший маркер прогноза эффективности предоперационной ХЛТ у больных раком орофарингеальной области, с чувствительностью Se=72 %, специфичностью Sp=71 %. Полученные результаты показывают, что до лечения можно прогнозировать индивидуальную чувствительность опухолей на проводимую химиолучевую терапию с помощью определения уровня эзрина методом ИФА в сыворотке крови больных раком орофарингеальной области.

Обсуждение

Общепринятым в лечении рака орофарингеальной зоны считается использование предоперационной ХЛТ. Местнораспространенный и рецидивный орофарингеальный рак характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом, особенно в случаях рецидива или продолженного опухолевого роста при резистентности к ЛТ и/или ХТ. При одно-

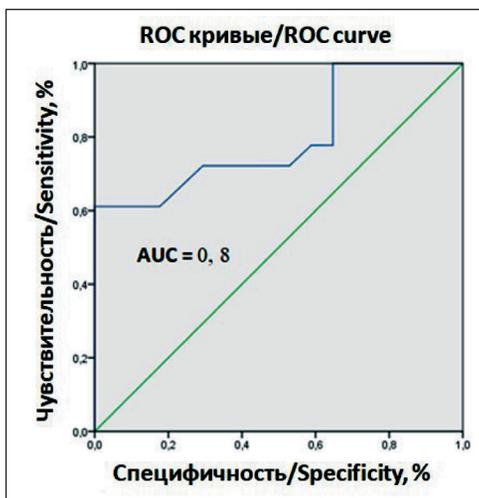


Рис. 1. ROC-анализ уровня эзрина в сыворотке крови как фактора прогноза эффективности предоперационной ХЛТ у больных раком орорфарингеальной области.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. ROC-analysis of ezrin level in blood serum as a predictor of preoperative chemoradiotherapy efficacy in patients with oropharyngeal cancer. Note: created by the authors

временной химиолучевой терапии ответ на лечение (сумма полных и частичных регрессий) достигает 75 %. [21]. Представленные результаты показывают, что предоперационная ХЛТ наиболее эффективна у больных с первичными злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки T1–4N0M0 стадии по сравнению со стадией T1–4N0–2M0. Однако эффективность лечения не всегда связана с этим критерием. Отсутствие однозначного ответа опухолей на ХЛТ диктует необходимость поиска дополнительных молекулярных предикторов, способных объективно прогнозировать ответ опухоли на предоперационную ХЛТ. Следует отметить, что в литературе представлено крайне мало сведений о молекулярных предикторах ХЛТ для рака орорфарингеальной области. Так, в качестве вероятных диагностических маркеров разработана панель

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. Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А. Плоскоклеточный рак головы и шеи: Молекулярные основы патогенеза. М., 2016. 224 с. [*Choinzonov E.L., Kondakova I.V., Spirina L.V., Lebedev I.N., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A., Urazova L.N., Kakurina G.V., Bychkov V.A., Khrichkova T.Yu., Melnikov A.A. Squamous cell head and neck carcinoma: molecular bases of pathogenesis*]. Moscow, 2016. 224 p. (in Russian).
3. Marur S., Forastiere A.A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(3): 386–96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.
4. Simard E.P., Torre L.A., Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014; 50(5): 387–403. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.
5. Панферова О.И., Николенко В.Н., Кочурова Е.В., Кудасова Е.О. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного

микроРНК, которая может использоваться для ранней диагностики рака полости рта и прогноза его течения, однако не для прогноза эффективности терапии [22].

В представленной работе выявлено, что к числу показателей, которые могут прогнозировать эффективность предоперационной ХЛТ у больных раком орорфарингеальной области, относится сывороточный уровень актин-связывающего белка эзрина. Эзрин, связывая фибриллярный актин и клеточную мембрану, участвует в ремоделировании цитоскелета и межклеточной адгезии [23]. Плоскоклеточная карцинома с повышенной экспрессией эзрина характеризуется высокими инвазивными и метастатическими свойствами [24]. В литературе крайне мало данных о сывороточном содержании актин-связывающих белков, присутствующих в системном кровотоке, в формирование устойчивости новообразований к терапевтическим воздействиям. Использование оценки уровня АСБ в системном кровотоке позволит разработать новые подходы персонализированной медицины.

Закключение

Обнаружена связь между уровнем сывороточного эзрина до планируемого лечения у больных раком орорфарингеальной зоны и эффективностью последующей предоперационной ХЛТ. Кроме этого, полученные результаты создают теоретическую базу для разработки малоинвазивного способа прогнозирования эффективности предоперационной ХЛТ на основе определения актин-связывающих белков.

- рака слизистой оболочки полости рта. Голова и шея. 2022; 10(2): 69–77. [*Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal.* 2022; 10(2): 69–77 (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.69–77.
6. Johnson D.E., Burtneess B., Leemans C.R., Lui V.W.Y., Bauman J.E., Grandis J.R. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9(1): 4.
7. Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Мухамедов М.Р., Шишкин Д.А., Чижевская С.Ю., Сыркашев В.А., Штин В.И., Кульбакин Д.Е. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами. Вопросы онкологии. 2015; 61(4): 602–6. [*Choinzonov E.L., Novikov V.A., Mukhamedov M.R., Shishkin D.A., Chizhevskaya S.Yu., Syrkashev V.A., Shitin V.I., Kulbakin D.E. Combined treatment for malignant tumors of head and neck with reconstructive-plastic surgery. Problems in Oncology.* 2015; 61(4): 602–6. (in Russian)].
8. Mesia R., Iglesias L., Lambea J., Martínez-Trufero J., Soria A., Taberna M., Trigo J., Chaves M., García-Castaño A., Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021; 23(5): 913–21. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2021.

9. Алиева С.Б., Романов И.С., Подвизников С.О., Задеренко И.А., Тюляндин С.А. Эффективность индукционной химиотерапии с использованием доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила и последующей одновременной химиолучевой терапии в лечении рака глотки и полости рта III–IV стадии. Опухоли головы и шеи. 2011(2): 14–9. [Aliyeva S.B., Romanov I.S., Podvynnikov S.O., Zaderenko I.A., Tyulandin S.A. Efficiency of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy in the treatment of stage III–IV pharyngeal and oral cancer. Head and neck tumors. 2011(2): 14–9. (in Russian)].
10. Jain P., Kumar P., Pai V.R., Parikh P.M. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy in head and neck cancer. Indian J Cancer. 2008; 45(3): 83–9. doi: 10.4103/0019-509x.44061.
11. Fury M.G., Lee N.Y., Sherman E., Lisa D., Kelly K., Lipson B., Carlson D., Stambuk H., Haque S., Shen R., Kraus D., Shah J., Pfister D.G. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IV head and neck squamous cell cancer. Cancer. 2012; 118(20): 5008–14. doi: 10.1002/cncr.27498.
12. Alshafi E., Begg K., Amelio I., Raulf N., Lucarelli P., Sauter T., Tavassoli M. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. Cell Death Dis. 2019; 10(8): 540. doi: 10.1038/s41419-019-1769-9.
13. Solomon B., Young R.J., Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. Semin Cancer Biol. 2018; 52(Pt 2): 228–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008.
14. Izdebska M., Zielińska W., Halas-Wisniewska M., Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. Cells. 2020; 9(10): 2245. doi: 10.3390/cells9102245.
15. Chen C., Enomoto A., Weng L., Taki T., Shiraki Y., Mii S., Ichihara R., Kanda M., Koike M., Kadera Y., Takahashi M. Complex roles of the actin-binding protein Girdin/GIV in DNA damage-induced apoptosis of cancer cells. Cancer Sci. 2020; 111(11): 4303–17. doi: 10.1111/cas.14637.
16. Mgrditchian T., Sakalauskaite G., Müller T., Hoffmann C., Thomas C. The multiple roles of actin-binding proteins at invadopodia. Int Rev Cell Mol Biol. 2021; 360: 99–132. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.03.004.
17. Davidson P.M., Cadot B. Actin on and around the Nucleus. Trends Cell Biol. 2021; 31(3): 211–23. doi: 10.1016/j.tcb.2020.11.009.
18. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шшикин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; (2): 62–6. [Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V. Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2013; (2): 62–6. (in Russian)].
19. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Кондакова И.В. Аденилатциклаза-ассоциированный протеин 1: структура, регуляция и участие в клеточных процессах. Биохимия. 2018; 83(1): 127–36. [Kakurina G.V., Kolegova E.S., Kondakova I.V. Adenyl cyclase-associated protein 1: structure, regulation, and participation in cellular processes. Biochemistry. 2018; 83(1): 127–36. (in Russian)].
20. Какурина Г.В., Шапова Е.Е., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Циркулирующие актин-связывающие белки при прогрессировании рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 88–93. [Kakurina G.V., Shashova E.E., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. Circulating actin-binding proteins in progression of laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 88–93. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-88-93.
21. Klug C., Berzaczy D., Voracek M., Nell C., Ploder O., Millesi W., Ewers R. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients. J Craniomaxillofac Surg. 2009; 37(6): 344–7. doi: 10.1016/j.jcms.2008.11.012.
22. Yete S., Saranath D. MicroRNAs in oral cancer: Biomarkers with clinical potential. Oral Oncol. 2020; 110. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105002.
23. Jia M., Yan X., Jiang X., Wu Y., Xu J., Meng Y., Yang Y., Shan X., Zhang X., Mao S., Gu W., Pavlidis S., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Ezrin, a Membrane Cytoskeleton Cross-Linker Protein, as a Marker of Epithelial Damage in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(4): 496–507. doi: 10.1164/rccm.201802-0373OC.
24. Li L., Liu M., Lin J.B., Hong X.B., Chen W.X., Guo H., Xu L.Y., Xu Y.W., Li E.M., Peng Y.H. Diagnostic Value of Autoantibodies against Ezrin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Dis Markers. 2017. doi: 10.1155/2017/2534648.

Поступила/Received 22.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 12.09.2023

Принята к публикации/Accepted 05.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бахронов Исломбек Аслидинович, аспирант отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1896-3144. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 5662611900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Бахронов Исломбек Аслидинович: анализ литературы по теме исследования.

Какурина Гелена Валерьевна: статистическая обработка материала.

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

Кондакова Ирина Викторовна: разработка концепции, проекта и дизайна работы, оформление и подготовка текста статьи.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович: руководство научной работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-01184-22-04 в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Автор Жуйкова Л.Д. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автор Кондакова И.В. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Автор Чойнзон Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 1 от 22.01.2021.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Islombek A. Bakhronov, Postgraduate, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

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

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Islombek A. Bakhronov: data collection and analysis

Gelena V. Kakurina: statistical analysis.

Liliya D. Zhuykova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina V. Kondakova: study conception and design, writing of the manuscript.

Evgeniy L. Choynzonov: project supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

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

Conflict of interests

Dr. Zhuykova L.D. is a member of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. Prof. Kondakova I.V. is the executive secretary of the *Siberian Journal of Oncology*. Prof. Choynzonov E.L. is editor-in-chief of the editorial board of *Siberian Journal of Oncology*. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

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. 1 dated January 22, 2021.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Панкова О.В., Перельмутер В.М., Письменный Д.С., Федоров А.А., Лоос Д.М., Родионов Е.О., Завьялова М.В., Миллер С.В. Сравнительный анализ морфологических изменений слизистой мелких и крупных бронхов при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-64-71

For citation: Pankova O.V., Perelmuter V.M., Pismenny D.S., Fedorov A.A., Loos D.M., Rodionov E.O., Zavyalova M.V., Miller S.V. Comparative analysis of morphological changes in the mucosa of the small and large bronchi in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-64-71

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ БРОНХОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер¹, Д.С. Письменный^{1,2}, А.А. Федоров¹, Д.М. Лоос^{1,2}, Е.О. Родионов¹, М.В. Завьялова^{1,2}, С.В. Миллер¹

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

Немелкоклеточный рак легкого занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение качества хирургических и терапевтических методов лечения. Поиск маркеров, позволяющих прогнозировать риск прогрессирования опухоли, остается актуальным. Изучение морфологии эпителия в бронхах разного калибра имеет большой потенциал для решения данной проблемы. **Цель исследования** – сравнительное изучение особенностей и частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. **Материал и методы.** Морфологический материал был взят от 151 пациента, прооперированного в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН с диагнозом немелкоклеточный рак легкого T1–4N0–3M0 стадии. Определяли различные варианты морфологических изменений бронхиального эпителия. **Результаты.** При исследовании частоты различных вариантов морфологических изменений бронхов мелкого калибра обнаружено, что базальноклеточная гиперплазия встречалась в 90,8 %, диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия – в 33,8 %, очаговая базальноклеточная гиперплазия – в 38,4 % случаев. Несколько реже наблюдалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией – 18,5 % случаев. При исследовании частоты встречаемости аналогичных изменений в бронхах крупного калибра получены сопоставимые результаты. Наиболее частым изменением эпителия была базальноклеточная гиперплазия – 93,4 %. Из них диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия выявлялась в 33,8 %. В 38,4 % диагностировалась очаговая базальноклеточная гиперплазия. Сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией выявлено в 19,8 %. Сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией и дисплазией отмечено в 1,3 % по сравнению с эпителием в мелких бронхах. **Заключение.** Полученные результаты частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного калибра представляют теоретический интерес для дальнейших исследований по выявлению групп высокого риска прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия, мелкие бронхи, крупные бронхи.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MUCOSA OF THE SMALL AND LARGE BRONCHI IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

O.V. Pankova¹, V.M. Perelmuter¹, D.S. Pismenny^{1,2}, A.A. Fedorov¹, D.M. Loos^{1,2},
E.O. Rodionov¹, M.V. Zavyalova^{1,2}, S.V. Miller¹

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. Despite advances in surgical and therapy techniques, non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common cancers and the leading cause of cancer-related death. Therefore, it is increasingly important to search for markers that predict the risk of tumor progression. The study of the morphology of the epithelium of the bronchi of different calibers has great potential for solving this problem. **The aim of the study** was to comparatively evaluate the characteristics and frequency of occurrence of various combinations of morphological changes in the epithelium of the bronchi of large and small calibers in patients with lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma. **Material and Methods.** Lung samples were collected from 151 NSCLC patients (stage T1–4N0–3M0), who underwent surgery at the Cancer Research Institute, TNRMC. Various morphological changes in the bronchial epithelium were analyzed. **Results.** The study of the frequency of occurrence of various morphological changes in small-caliber bronchi showed that basal cell hyperplasia occurred in 90.8 % of cases. Diffuse isolated basal cell hyperplasia was observed in 33.8 % of cases. Focal basal cell hyperplasia was diagnosed in 38.4 % of cases. A combination of basal cell hyperplasia with squamous metaplasia was observed in 18.5 % of cases. The study of the frequency of occurrence in large-caliber bronchi demonstrated that basal cell hyperplasia was the most common morphological variant (93.4 %, including diffuse isolated basal cell hyperplasia in 33.8 % and focal basal cell hyperplasia in 38.4 %). The combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia was found in 19.8 %. The combination of basal cell hyperplasia with squamous metaplasia and dysplasia was found in 1.3 % compared to the epithelium of small-caliber bronchi. **Conclusion.** The obtained results on the frequency of occurrence of morphological changes in large-caliber bronchi are of theoretical interest for further research to identify groups at high risk of progression of non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, basal cell hyperplasia, squamous metaplasia, dysplasia, small bronchi, large bronchi.

Введение

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. Несмотря на совершенствование хирургических и терапевтических методов лечения, исследования в области молекулярной диагностики, 5-летняя выживаемость больных РЛ составляет 10–20 % [3]. Высокая смертность связана с прогрессированием опухолевого процесса, а эффективное лечение данной патологии по-прежнему остается нерешенной проблемой [4]. В связи с этим, с одной стороны, актуальным остается поиск объективных маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов и гематогенных метастазов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [5, 6], с другой – понимание молекулярно-биологических изменений в опухоли, поиск их ассоциаций с эффективностью лечения.

Наиболее важными факторами, связанными с прогрессированием НМРЛ и прогнозом выживаемости,

являются стадия, гистологическая структура, степень дифференцировки и биологическая агрессивность опухоли [7–9]. Однако данные факторы не всегда оказываются эффективными в предсказании течения опухолевого процесса. Проведенное ранее исследование показало, что разные варианты сочетания морфологических изменений эпителия мелких бронхов, отдаленных от очагов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого, ассоциированы с прогнозом. Сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии сопряжено с риском развития рецидивов НМРЛ независимо от гистологического типа опухоли и проведения неоадьювантной химиотерапии [10]. Базальноклеточная гиперплазия в мелких бронхах, не сочетающаяся ни с какими другими морфологическими изменениями, сопряжена с развитием гематогенных метастазов [11]. Оценка эффективности предоперационной терапии НМРЛ в зависимости от принадлежности

пациентов к разным группам риска развития гематогенных метастазов показала, что эффект предоперационной и/или интраоперационной лучевой терапии зависел не только от ее варианта, но и от принадлежности больных РЛ к группам низкого и высокого риска гематогенного метастазирования. Общая и безметастатическая выживаемость была ниже в группе высокого риска в тех случаях, когда в бронхах мелкого калибра выявлялась базальноклеточная гиперплазия, не сочетающаяся с другими изменениями бронхиального эпителия [12]. Разделение пациентов на группы риска в зависимости от разных вариантов сочетания морфологических изменений в бронхах мелкого калибра, расположенных в отдалении от опухоли, с назначением персонализированного лечения позволило бы избежать неоправданного назначения химиотерапии, повысить эффективность комбинированного лечения и, соответственно, показатели выживаемости. Ограничение этого метода прогнозирования связано с тем, что объектом исследования являлся операционный материал. Поскольку на этапах предоперационного обследования при бронхоскопии возможна биопсия только из относительно крупных бронхов, экстраполяция результатов, полученных при исследовании мелких бронхов, требует дополнительного изучения.

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей и частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого.

Материал и методы

В исследование включен 151 пациент. Все больные прооперированы по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) T1–4N0–3M0 стадии. Из них у 58 (38,4 %) человек морфологически верифицирован плоскоклеточный рак, у 93 (61,6 %) – аденокарцинома легкого. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 8,2$ года (41–76 лет).

Для изучения характера морфологических изменений эпителия бронхов крупного и мелкого калибра при НМРЛ исследовались фрагменты ткани удаленного легкого с бронхами. Фрагменты ткани с крупными/средними (долевые, сегментарные, субсегментарные; $d=3-15$ мм) бронхами были взяты на расстоянии $\sim 0,5-1$ см от границы резекции, а с мелкими ($d=2-0,5$ мм) – на расстоянии 3–5 см от опухоли. В стенке крупных бронхов всегда присутствовали хрящевая ткань и железы.

Образцы ткани помещались в 10 % рН-нейтральный формалин. Продолжительность фиксации составляла 18–24 ч. Далее материал проводился по стандартной методике, с заливкой в парафин. С парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Микропрепараты окрашивали растворами гематоксилина и эозина,

приготовленными по общепринятым протоколам. Морфологическое исследование было проведено с помощью светового микроскопа «Axio Scope. A1» фирмы «Karl Zeiss», Германия.

Микроскопическая оценка базальноклеточной гиперплазии (БКГ) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) проводилась по общепринятым критериям [13, 14]. Оценку дисплазии (Д) бронхиального эпителия различной степени выраженности осуществляли согласно «Гистологической классификации опухолей легких» ВОЗ 2021 [15]. Морфологический диагноз плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого также устанавливали согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» ВОЗ 2021 [15].

Данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения STATISTICA 12 (StatSoft, ОК, США). При характеристике возраста показатель варибельности представляет среднее квадратичное отклонение. При оценке различий между группами по частоте встречаемости признака использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (в случаях, когда ожидаемые частоты были менее 6). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам микроскопического исследования гистологического материала в мелких бронхах выявлялись разные варианты изменений – гиперплазия бокаловидных клеток, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, а также дисплазия I–III степени. Перечисленные варианты морфологических изменений эпителия встречались в различных сочетаниях в пределах одного исследованного фрагмента ткани (табл. 1). Все варианты сочетаний бронхиального эпителия развивались на фоне морфологически подтвержденного хронического воспаления. В условиях отсутствия признаков хронического воспаления в бронхах мелкого калибра неизмененный бронхиальный эпителий (БКГ-ПМ-Д-) выявлен в 10 (6,6 %) случаях. Наиболее часто встречаемым реактивным изменением эпителия бронхов мелкого калибра при НМРЛ была базальноклеточная гиперплазия, которая выявлена в 137 (90,7 %) случаях. Как самостоятельный процесс диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия (БКГд+ПМ-Д-) отмечена в 51 (33,8 %) случае. В 58 (38,4 %) случаях диагностирована очаговая базальноклеточная гиперплазия (БКГоч+ПМ-Д-). Несколько реже наблюдалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-) – 28 (18,5 %) случаев ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,003$). Плоскоклеточная метаплазия в бронхах мелкого калибра была обнаружена в 4 (2,7 %) случаях, причем отмечалась она в сочетании с дисплазией II–III степени (БКГ-ПМ+Д+) (табл. 1). Следует подчеркнуть, что диффузную изолированную ПМ

Таблица 1/Table 1

**Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия бронхов
мелкого калибра при немелкоклеточном раке легкого**

**The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of
small caliber in non-small cell lung cancer**

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	Различия между группами/ Differences between groups
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	6,6 % (10/151)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} = 0,002$; $p_{1-6} = 0,1$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	38,4 % (58/151)	$p_{2-3} = 0,4$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-6} < 0,001$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	33,8 % (51/151)	$p_{3-4} = 0,003$; $p_{3-6} < 0,001$
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	18,5 % (28/151)	$p_{4-6} < 0,001$
5. БКГ+ПМ+Д+/ BCH+SCM+D+	0	
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	2,7 % (4/151)	

Примечания: БКГоч – очаговая базальноклеточная гиперплазия; БКГд – диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия; таблица составлена авторами.

Notes: BCHf – Focal basal cell hyperplasia; BCHd – Diffuse basal cell hyperplasia; created by the authors.

(не сочетается ни с какими другими морфологическими изменениями) мы не наблюдали. Также не выявлено диффузной изолированной дисплазии (не сочетающейся с БКГ или ПМ).

В бронхах крупного калибра, как и в мелких, наиболее часто встречаемым изменением эпителия была базальноклеточная гиперплазия – 141 (93,4 %) случай. Из них с одинаковой частотой встречались очаговая (БКГоч+ПМ-Д-) и диффузная изолированная (БКГд+ПМ-Д-) базальноклеточная гиперплазия – 51 (33,8 %) и 58 (38,4 %) наблюдений соответственно (табл. 2). Несколько реже обнаруживалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-) – 30 (19,8 %) случаев. Следует отметить, что в крупных бронхах отмечен еще один вариант сочетаний реактивных изменений эпителия, который мы не наблюдали в бронхах мелкого калибра – сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией и дисплазией эпителия II–III степени (БКГ+ПМ+Д+), которое встретилось в 2 (1,3 %) случаях. Диффузной изолированной плоскоклеточной метаплазии и дисплазии в нашем исследовании не обнаружено. Как и в бронхах мелкого калибра, эти процессы были выявлены только в сочетании друг с другом (БКГ-ПМ+Д+) – 5 (3,3 %) случаев (табл. 2).

Сопоставление вариантов морфологических изменений эпителия в бронхах мелкого и крупного калибра показало, что в большинстве случаев – у

136 (90,1 %) пациентов – процессы были идентичны (табл. 3). В 15 (9,9 %) случаях морфологические изменения в бронхах не совпадали. Анализ каждого случая несовпадения морфологических изменений бронхиального эпителия у пациентов в мелких и крупных бронхах показал следующее. У 5/15 (33,3 %) больных, у которых при морфологическом исследовании в мелких бронхах наблюдался «нормальный» эпителий, в бронхах крупного калибра диагностирована очаговая базальноклеточная гиперплазия (БКГоч+ПМ-Д-). В 7/15 (46,7 %) случаях очаговой базальноклеточной гиперплазии (БКГоч+ПМ-Д-), выявленной в бронхах мелкого калибра, в крупных отмечалась диффузная изолированная БКГ (БКГд+ПМ-Д-). У 2/15 (13,3 %) пациентов, в бронхах мелкого калибра которых обнаружено сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-), в крупных бронхах на этом фоне выявлена еще и очаговая дисплазия (БКГ+ПМ+Д+). В 1/15 (6,7 %) случае с морфологическим процессом в мелких бронхах (БКГ+ПМ+Д-) в слизистой оболочке крупных бронхов отмечалось сочетание плоскоклеточной метаплазии и дисплазии (БКГ-ПМ+Д+).

Обсуждение

Степень воздействия патогенных факторов на слизистую бронхов крупного и мелкого калибра различна. Это обусловлено более развитой си-

Таблица 2/Table 2

Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия бронхов крупного калибра при немелкоклеточном раке легкого

The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of large caliber in non-small cell lung cancer

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	Различия между группами/ Differences between groups
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	3,3 % (5/151)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-5} = 0,24$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	33,8 % (51/151)	$p_{2-3} = 0,4$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{2-6} < 0,001$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	38,4 % (58/151)	$p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$; $p_{3-6} < 0,001$
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	19,8 % (30/151)	$p_{4-5} < 0,001$; $p_{4-6} < 0,001$
5. БКГ+ПМ+Д+/ BCH+SCM+D+	1,3 % (2/151)	$p_{5-6} = 0,24$
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	3,3 % (5/151)	

Примечания: БКГоч – очаговая базальноклеточная гиперплазия; БКГд – диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия; таблица составлена авторами.

Notes: BCHf – Focal basal cell hyperplasia, BCHd – Diffuse basal cell hyperplasia; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия в бронхах мелкого и крупного калибра при немелкоклеточном раке легкого

The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of small and large caliber in non-small cell lung cancer

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/Frequency of occurrence		Различия между группами/ Differences between groups
	Бронхи мелкого калибра/ Small bronchus	Бронх крупного калибра/ Large bronchus	
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	6,6 % (10/151)	3,3 % (5/151)	$p = 0,18$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	38,4 % (58/151)	33,8 % (51/151)	$p = 0,40$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	33,8 % (51/151)	38,4 % (58/151)	$p = 0,40$;
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	18,5 % (28/151)	19,8 % (30/151)	$p = 0,77$
5. БКГ+ПМ+Д+ / BCH+SCM+D+	0	1,3 % (2/151)	$p = 0,16$
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	2,7 % (4/151)	3,3 % (5/151)	$p = 0,76$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

стемой элиминации пылевых частиц и патогенов в крупных бронхах, благодаря более развитому мукоцилиарному аппарату. Несмотря на это, полученные результаты свидетельствуют о высокой степени тождественности вариантов морфологических изменений эпителия и их сочетаний в слизистой мелких и крупных бронхов. Вероятно, тождественность различных вариантов изменений в крупных и мелких бронхах связана с низким порогом чувствительности эпителия мелких бронхов, из-за чего даже слабых воздействий патогенных факторов оказывается достаточно для того, чтобы вызвать приспособительные и/или патологические изменения. Хотя следует отметить, что в ряде случаев морфологические изменения в бронхах крупного калибра имели более выраженный характер по сравнению с бронхами мелкого калибра. Открывается возможность прогнозирования течения НМРЛ по исследованию биопсий слизистой

крупных бронхов, взятых при бронхоскопии. Поскольку почти в 10 % случаев частичные различия морфологических изменений в крупных и мелких бронхах имеются, предстоит изучить, как это отразится на точности прогнозирования.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что характер морфологических изменений респираторного эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра, смежных с первичной опухолью, очень близок, однако имеются различия. Представляет теоретический интерес наличие некоторых сочетаний морфологических изменений в крупных бронхах по сравнению с мелкими. Дальнейшее изучение особенностей морфологических изменений бронхов крупного калибра имеет значение для прогнозирования риска прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson N.M., Simon M.C. BACH1 Orchestrates Lung Cancer Metastasis. *Cell*. 2019; 178(2): 265–7. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.020. Erratum in: *Cell*. 2019; 179(3): 800.
2. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Щербаков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабишвили Э.Н. Рак легкого (С33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2021; 67(3): 361–7. [Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Shcherbakov A.M., Levchenko E.V., Barchuk A.A., Krotov N.F., Merabishvili E.N. Lung cancer (C33, 34). Morbidity, mortality, accuracy of registration, localization and histological structure (population study). *Problems in Oncology*. 2021; 67(3): 361–7. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367.
3. Chhikara B.S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*. 2023; 10(1).
4. Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553(7689): 446–54. doi: 10.1038/nature25183.
5. Gold K.A., Kim E.S., Liu D.D., Yuan P., Behrens C., Solis L.M., Kadara H., Rice D.C., Wistuba I.I., Swisher S.G., Hofstetter W.L., Lee J.J., Hong W.K. Prediction of survival in resected non-small cell lung cancer using a protein expression-based risk model: implications for personalized chemoprevention and therapy. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(7): 1946–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1959.
6. Cheng H., Zhang Z., Rodriguez-Barrueco R., Borczuk A., Liu H., Yu J., Silva J.M., Cheng S.K., Perez-Soler R., Halmos B. Functional genomics screen identifies YAP1 as a key determinant to enhance treatment sensitivity in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7(20): 28976–88. doi: 10.18632/oncotarget.6721.
7. Demicheli R., Fornili M., Ambrogi F., Higgins K., Boyd J.A., Biganzoli E., Kelsey C.R. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(4): 723–30. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824a9022.
8. Fan C., Gao S., Hui Z., Liang J., Lv J., Wang X., He J., Wang L. Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 286. doi: 10.1186/1748-717X-8-286.
9. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
10. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmuter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol*. 2016; 37(3): 3599–607. doi: 10.1007/s13277-015-4196-2.
11. Pankova O.V., Tashireva L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Pismenny D.S., Gerashchenko T.S., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Premalignant Changes in the Bronchial Epithelium Are Prognostic Factors of Distant Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.771802.
12. Панкова О.В., Таширева Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Геращенко Т.С., Письменный Д.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Перельмутер В.М. Эффективность предоперационной терапии в группах с высоким и низким риском гематогенного метастазирования при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(6): 25–37. [Pankova O.V., Tashireva L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Gerashchenko T.S., Pismenny D.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Efficacy of preoperative therapy in patients with high and low risk of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(6): 25–37. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-25-37.
13. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory Research*. 2002; 3(1): 20. doi: 10.1186/rr170.
14. Kerr K.M., Popper H.H. The differential diagnosis of pulmonary pre-invasive lesions. *Pathology of the Lung*. 2007; 39: 37–62.
15. WHO Classification of Tumours. Thoracic tumours. 2021; 5th ed. Vol. 5. 564 p.

Поступила/Received 27.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 16.10.2023

Принята к публикации/Accepted 29.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

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

Лоос Дмитрий Максимович, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Панкова Ольга Владимировна: разработка концепции и дизайна научной работы, обработка результатов исследования, составление черновика рукописи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции публикации, утверждение окончательного варианта статьи.

Письменный Дмитрий Сергеевич: подбор и анализ литературных источников, обзор литературы.

Федоров Антон Андреевич: подбор и анализ литературных источников.

Лоос Дмитрий Максимович: сбор материала исследования, обработка результатов исследования.

Родионов Евгений Олегович: сбор материала исследования.

Завьялова Марина Викторовна: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Сергей Викторович: сбор материала 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 Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 5600 от 23.10.2017.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

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

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Anton A. Fedorov, Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Dmitry M. Loos, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Evgeny O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga V. Pankova: study concept and design, analysis of results, drafting of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: publication planning, approval of the final version of the manuscript.

Dmitry S. Pismenny: data collection and analysis, literature review.

Anton A. Fedorov: data collection and analysis.

Dmitry M. Loos: data collection, analysis of research results.

Evgeny O. Rodionov: data collection.

Marina V. Zavyalova: study concept and design, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: data collection.

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 5600 dated October 23, 2017.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А., Гамаюнов С.В., Колесникова Е.А., Гордиев М.Г. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 72–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Nelyubina L.A., Gamayunov S.V., Kolesnikova E.A., Gordiev M.G. KRAS-mutated non-small cell lung cancer: new therapy strategies. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 72–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81

KRAS-МУТИРОВАННЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

К.К. Лактионов^{1,2}, К.А. Саранцева^{1,2}, Л.А. Нелюбина¹, С.В. Гамаюнов³,
Е.А. Колесникова³, М.Г. Гордиев⁴

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, 12

³ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Россия, 603163, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

⁴ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ» Россия, 115580, г. Москва, Ореховый бульвар, 49, корп. 1

Аннотация

Рак легкого остается одним из наиболее опасных и распространенных видов онкологических заболеваний, требующих постоянного совершенствования методов диагностики и лечения. В попытке добиться большей эффективности для отдельных групп пациентов генетическая неоднородность рака заставляет искать новые терапевтические мишени. **Цель исследования** – обновление текущих знаний об аденокарциноме легкого с мутацией в гене KRAS, рассмотрение новых возможностей персонализированного лечения KRAS-мутированного НМРЛ и формирование образа российского пациента, которому потенциально показана таргетная терапия. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Pubmed, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации, относящиеся к 2008–2023 гг. **Результаты.** В статье рассматриваются молекулярно-генетическое тестирование, в том числе секвенирование следующего поколения NGS, и его роль в определении наличия мутации гена KRAS у пациентов с раком легкого. Также обсуждается эффективность таргетных препаратов: Соторасиб и Адаграсиб, показанная в клинических исследованиях. Механизм их действия направлен на подавление активности мутантного белка KRAS G12C, что позволяет значительно улучшить прогнозы выживаемости пациентов. Нами были получены данные о результатах тестирования 935 пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого из различных медицинских центров России, полученные в результате действующих научных программ. У 160 (17,1 %) пациентов была выявлена мутация гена KRAS, из них у 96 (10,3 %) вариант KRAS G12C. Методом ПЦП мутация KRAS была определена у 44 пациентов, NGS (в том числе на платформе FoundationOne) – в 111 случаях. По большинству клинических характеристик, таких как пол, возраст, статус курения, уровень экспрессии PD-L1, наличие ко-мутаций (TP53, STK11, KEAP1), пациенты из реальной практики в значительной мере соответствуют клиническим характеристикам пациентов, включенных в исследование CodeBreak100. **Заключение.** Результаты исследований подтверждают высокую эффективность Соторасиба и Адаграсиба для пациентов с мутацией KRAS G12C, открывают новые перспективы в лечении рака легкого. Полученные клинические данные российских пациентов демонстрируют соответствие портрету пациента из регистрационных исследований данных препаратов.

Это еще раз подчеркивает необходимость расширения спектра молекулярно-генетического тестирования для своевременного выявления данной группы и назначения им максимально эффективного лечения.

Ключевые слова: НМРЛ, молекулярно-генетическое тестирование, KRAS, KRAS G12C, соторасиб, NGS.

KRAS-MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: NEW THERAPY STRATEGIES

K.K. Laktionov^{1,2}, K.A. Sarantseva^{1,2}, L.A. Nelyubina¹, S.V. Gamayunov³, E.A. Kolesnikova³, M.G. Gordiev⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

⁴Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Moscow Department of Health 49, build. 1, Orekhovy Blvd, Moscow, 115580, Russia

Abstract

Lung cancer remains one of the most dangerous and most common cancers, requiring constant improvement of diagnostic and treatment methods. The genetic heterogeneity of lung cancer forces us to search for new therapeutic targets in an attempt to achieve greater effectiveness for certain groups of patients. **The purpose of the study** was to update current knowledge about lung adenocarcinoma with a mutation in the KRAS gene, to consider new opportunities for personalized treatment of KRAS-mutated NSCLC and to form an image of a Russian patient who is potentially indicated for targeted therapy. **Material and Methods.** A search of available literature sources published in the Pubmed, Cochrane Library, Elibrary database was carried out, publications covering the period from 2008 to 2023 were included. **Results.** The article discussed molecular genetic testing, including NGS next generation sequencing, and its role in determining the presence of KRAS gene mutations in patients with lung cancer. The effectiveness of targeted drugs, such as Sotorasib and Adagrasib was also discussed. The mechanism of action is aimed at suppressing the activity of the mutant KRAS G12C protein, which can significantly improve patient survival prognosis. We obtained data on the results of testing 935 patients with non-squamous non-small cell lung cancer from various medical centers in Russia. The KRAS gene mutation was identified in 160 (17.1 %) patients, of whom 96 (10.3 %) had KRAS G12C variant. The KRAS mutation was determined by PCR in 44 patients and by NGS (including on the FoundationOne platform) in 111 patients. Clinical characteristics, such as gender, age, smoking status, PD-L1 expression level, presence of co-mutations (TP53, STK11, KEAP1), were largely similar between patients from real-world clinical practice and patients included in the CodeBreak100 study. **Conclusion.** The research results confirm the high effectiveness of Sotorasib and Adagrasib for patients with the KRAS G12C mutation and open up new prospects in the treatment of lung cancer. The clinical data obtained from Russian patients demonstrate consistency with the patient profile from registration studies of these drugs. This once again demonstrates the need to expand the range of molecular genetic testing for timely identification of this group of patients and prescribing the most effective treatment for them.

Key words: NSCLC, molecular genetic testing, KRAS, KRAS G12C, sotorasib, NGS.

Введение

Генетическая природа рака является обоснованием необходимости геномного профилирования опухоли с последующим отбором пациентов для индивидуального противоопухолевого лечения, оптимального как по эффективности, так и по переносимости для каждого пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Более глубокое понимание биологии заболевания и идентификация терапевтически нацеленных изменений онкогенных факторов значительно улучшили результаты лечения метастатического рака

легкого в последнее десятилетие. Рак легкого все больше представляется не отдельным заболеванием, а группой гетерогенных опухолей, различных по своему генетическому составу. Существует расширяющийся список одобренных таргетных методов лечения, недавно дополненный новыми данными об эффективности ингибиторов мутации онкогенного драйвера KRAS при НМРЛ.

Цель исследования – обновление текущих знаний об аденокарциноме легкого с мутацией KRAS с рассмотрением новых возможностей персонализированного лечения KRAS-мутированного НМРЛ.

Данная мутация идентифицирована десятилетия назад, но попытки разработки таргетной терапии ранее не имели успеха. Мы также обсуждаем важность диагностического молекулярного тестирования, учитывая постепенное внедрение секвенирования следующего поколения (NGS) и секвенирования РНК в обычную клиническую практику. В работе представлен обзор литературы с включением результатов собственных исследований.

Рекомендации по молекулярному тестированию НМРЛ

Лечение пациентов с метастатическим НМРЛ в последние годы существенно изменилось благодаря внедрению новых таргетных препаратов и иммунотерапии, а также лучшей интеграции доступных методов лечения. Новые подходы к терапии привели к увеличению объективных ответов, общей выживаемости и улучшению качества жизни пациентов, что сделало НМРЛ лидером в отношении недавнего улучшения ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с другими распространенными видами опухолей [1]. При этом прогресс в молекулярно-ориентированном лечении относится преимущественно к аденокарциноме легкого. Основу выбора оптимальной терапии для каждого пациента составляют точный гистологический диагноз опухоли и ее молекулярно-генетическая характеристика. Молекулярное профилирование при постановке диагноза имеет первостепенное значение и стало обязательным компонентом ведения пациентов с НМРЛ.

В соответствии с международными руководящими принципами, основанными на фактических данных, все пациенты с аденокарциномой легкого должны пройти тестирование на генетические отклонения, которые указывают на пригодность для лечения таргетными препаратами, независимо от клинических параметров, таких как пол, этническая принадлежность или статус курения [2]. Согласно рекомендациям NCCN (версия 3.2024), молекулярное тестирование показано при местнораспространенной или метастатической аденокарциноме, при крупноклеточном раке и неустановленном гистологическом варианте (НМРЛ БДУ) [3].

В Российской Федерации обязательный объем тестирования включает определение мутаций в гене EGFR (18–21-й экзоны), BRAF V600E, транслокации генов ALK, ROS1 и экспрессию PD-L1 [4]. Возможный объем тестирования включает следующие биомаркеры: KRAS, NTRK1/2/3, MET ex14, ERBB2 и RET. Тестирование опухолевого материала на EGFR, ALK и PD-L1 также рекомендуется пациентам с резектабельным ранним НМРЛ.

Одна из основных проблем, связанных с молекулярно-генетическим анализом при НМРЛ, состоит в малом объеме доступного опухолевого

материала, получаемого, как правило, минимально инвазивными методами. Нехватка количества опухолевого материала более характерна для тестирования при раке легкого, чем для многих других типов рака [1]. Это ограничивает потенциал для полного молекулярного анализа. При невозможности молекулярно-генетического исследования по тканевому образцу из-за его низкого качества или количества по возможности следует провести повторную биопсию. В соответствии с Клиническими рекомендациями NCCN (версия 1.2024) [5], исследование плазмы крови может предоставить альтернативный образец для оценки ДНК из свободно циркулирующих опухолевых клеток. Если стратегии повторного тестирования не осуществимы или молекулярный статус неизвестен, лечение пациентов проводят, как при отсутствии мутаций-драйверов в опухоли.

Стратегии молекулярного тестирования

Современные методы тестирования НМРЛ на наличие прогностических молекулярных маркеров требуют анализа различных биологических молекул (ДНК, РНК, белков) и, следовательно, привлечения различных аналитических платформ (ПЦР, секвенирование ДНК, иммуногистохимия, FISH). Методики скрининга постоянно совершенствуются, и в настоящее время не существует единых стандартов их выполнения. При этом решение о тестировании на генетические мутации должно приниматься индивидуально с учетом времени его выполнения, доступной стоимости, относительной токсичности альтернативных вариантов терапии у конкретного пациента, а также доступности и качества клинической лаборатории, которая будет проводить тест.

Секвенирование следующего поколения NGS (Next Generation Sequencing) обеспечивает широкий панельный подход и уже используется для диагностики НМРЛ во многих клиниках. Мультиплексные панели могут охватывать одновременно несколько генов и различные мутации в этих генах, предоставляя информацию, превосходящую по объему и точности текущие стандартные методы молекулярного тестирования. При этом важно понимать, что не все типы молекулярных изменений обнаруживаются всеми панелями NGS, и знать, какие типы изменений идентифицируются с помощью каких анализов. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения NGS-анализов на основе РНК для улучшения выявления слияния генов (транслокаций ALK, ROS1, NTRK). Этот подход, называемый РНК-секвенированием (RNA-seq), рассматривают у пациентов, когда не обнаружены онкогены-драйверы во время широкого панельного тестирования, и особенно у никогда не куривших.

Имуногистохимический метод (ИГХ) позволяет проводить тестирование на уровне экс-

прессии белка; в настоящее время данный метод требуется для анализа транслокаций ALK и ROS1 (из-за большого количества ложноположительных тестов ROS1 требует подтверждения методом FISH или NGS), а также оценки уровня экспрессии PD-L1, который не может быть выполнен с помощью NGS. При этом определение PD-L1 проводится как для неплоскоклеточного, так и плоскоклеточного НМРЛ с использованием только гистологического материала.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) может быть использован для целенаправленного выявления специфических мутаций, например мутаций в генах EGFR, BRAF и KRAS. Выявление же перестроек и слияния генов с помощью ПЦР является проблематичным: пропускаются редкие типы слияний. Для определения количества копий и амплификации генов, а также перестроек генов ценен метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), который является классическим методом выявления мутации ALK.

При необходимости оценки расширяющегося списка отдельных терапевтически значимых биомаркеров все более распространенной проблемой становится истощение тканей в небольших биоптатах при НМРЛ [6]. Оптимальный подход к молекулярному тестированию при неплоскоклеточном НМРЛ остается предметом дискуссий, при этом последовательное, малопанельное или более крупнопанельное NGS-тестирование остаются потенциальными методами выбора.

Метод NGS требует применения дорогого высокотехнологичного оборудования и сложных вычислительных систем и пока недоступен для всех онкологических центров. Кроме того, выполнение NGS может потребовать больше времени, чем обычные тесты, поскольку обрабатывается значительный объем данных и проводится, как правило, в централизованных лабораториях, что требует накопления ряда образцов для одного запуска секвенатора [1].

Драйверные мутации при НМРЛ в подавляющем большинстве случаев являются взаимоисключающими, и возможно начинать тестирование с наиболее часто встречающейся мутации EGFR, используя относительно простой и недорогой ПЦР-метод, и далее искать другие молекулярные мишени у пациентов с отрицательным результатом теста [3, 5, 7]. Последовательное тестирование остается экономически эффективным, ряд исследований подтверждает преимущества и экономическую эффективность NGS по сравнению с анализами, нацеленными на один ген [6].

К числу биомаркеров, используемых в настоящее время в клинической практике в качестве мишеней для таргетной терапии, относится и мутация гена KRAS (ген саркомы крысы Кирстена). KRAS-ассоциированный НМРЛ встречается примерно у трети пациентов с аденокарциномой

легкого, составляющей самую большую подгруппу НМРЛ. При этом мутации KRAS являются наиболее частым онкогенным фактором при НМРЛ и ключевым онкогенным фактором при солидных опухолях в целом.

Наибольшая частота мутаций KRAS наблюдается при трех видах рака: раке поджелудочной железы (88 %), колоректальном раке (45–50 %) и раке легкого (31–35 %) [1, 2]. Онкоген KRAS представляет собой связанный с клеточной мембраной G-белок из семейства GTPases (гуанозинтрифосфатаз), участвующих в передаче внутриклеточного сигнала посредством переключения из активного состояния в неактивное за счет связывания с GTP [6, 7]. В GDP-связывающей форме (KRAS-GDP) белок не активен, в то время как активная форма белка представлена GTP-связывающей формой (KRAS-GTP) [5]. В ответ на включение внеклеточными стимулами, такими как факторы роста, комплекс KRAS-GTP запускает контролируруемую активацию трех внутриклеточных путей пролиферации и роста. К ним относится путь MAPK – важнейший сигнальный путь для образования и поддержания опухоли, в котором участвуют белки RAF/MEK/ERK, – он контролирует пролиферацию клеток посредством регуляции клеточного цикла, путь PI3K/AKT/mTOR – способствует выживанию клеток, а также путь RalGDS-RalA/B, который регулирует миграцию, выживание и дифференцировку [7–9]. Активирующие мутации KRAS вызывают общую дестабилизацию в гене, предотвращая его инактивацию и удерживая в постоянно активном GDP-связанном состоянии, что приводит к нерегулируемой передаче сигналов и онкогенезу [10–12].

Мутации KRAS гетерогенны и могут приводить к нуклеотидным заменам в кодонах 12, 13 или 61 [13]. При этом трансверсия с заменой аминокислоты глицина на цистеин в кодоне 12, приводящая к мутации KRAS G12C, является наиболее распространенной при аденокарциноме легкого и встречается у 13–14 % пациентов [14]. Как показано, эта мутация связана с воздействием канцерогенных полициклических ароматических углеводородов, обнаруженных в сигаретном дыме, и обычно выявляется у пациентов с длительным курением в анамнезе [2, 14], в отличие от мутаций EGFR, BRAF, ROS1 и ALK, которые свойственны некурящим. При этом мутации KRAS чаще встречаются в западных популяциях, по сравнению с азиатскими (26 vs 11 %) [15].

На протяжении почти четырех десятилетий KRAS считался неуловимой, «не поддающейся лечению» мишенью [16, 17]. Разработка специфических ингибиторов против мутировавшего KRAS была затруднена, в том числе из-за сложности его биохимии и высокого сродства молекулы GTP к KRAS, что не позволяло синтетическим соединениям эффективно конкурировать с GTP за

связывание. Научные разработки последних лет в области молекулярного моделирования улучшили понимание структуры молекулы мутантного белка KRAS G12C и способствовали открытию прямых ингибиторов KRAS нового поколения.

Клиническое значение мутации KRAS G12C

Долгое время специфическое связывание мутантного белка KRAS G12C считали «неизлечимым». Но недавняя серия клинических исследований препаратов, которые напрямую ингибируют онкогенный RAS, продемонстрировала многообещающие результаты. Первыми ингибиторами KRAS G12C, продемонстрировавшими эффективность в клинических условиях, стали соторасиб и адаграсиб.

Соторасиб

В 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ускорило одобрение Соторасиба как первого препарата, блокирующего KRAS G12C, для лечения взрослых пациентов с НМРЛ. Одобрение основано на клиническом исследовании II фазы, в котором приняли участие 124 пациента с НМРЛ с мутациями KRAS G12C, которые ранее получали другое лечение (химиотерапию или иммунотерапию) [18–22].

В 2023 г. в JCO опубликованы 2-летние результаты исследования CodeBreak100 (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT03600883) по изучению эффективности и безопасности Соторасиба [23]. В это многоцентровое одностороннее открытое исследование фазы I/II были включены 174 пациента с KRAS G12C-мутацией, местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после прогрессирования на предшествующей терапии. Пациенты (n=174) получали Соторасиб в дозе 960 мг 1 раз в день с первичными конечными точками для фазы I безопасности и переносимости и для фазы II частоты объективного ответа (ЧОО).

По результатам фазы II исследования CodeBreak100 частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией KRAS G12C на монотерапии Соторасибом составила 37 %, медиана продолжительности ответа (ПО) – 11,1 мес, медиана ВБП – 6,8 мес, медиана ОБ – 12,5 мес. При этом препарат характеризовался контролируемым профилем безопасности [24].

По результатам объединенного анализа данных, полученных в ходе 2-летнего последующего наблюдения фаз I/II исследования CodeBreak100 (наиболее масштабного исследования, которое, насколько нам известно, имеет самый длительный период последующего наблюдения среди всех исследований по изучению ингибиторов KRAS G12C), было установлено, что соторасиб характеризуется долгосрочной эффективностью и хорошей переносимостью. Соторасиб проде-

монстрировал ЧОО 41 %, медиану длительности ответа (МДО) – 12,3 мес, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 6,3 мес, общую выживаемость (ОБ) – 12,5 мес и двухлетнюю общую выживаемость – 33 %. Долгосрочная клиническая польза (ВБП \geq 12 мес) наблюдалась у 40 (23 %) пациентов с любыми уровнями экспрессии PD-L1, у части пациентов с соматическими мутациями *STK11* и/или *KEAP1*, что было связано с более низкими исходными уровнями циркулирующей опухолевой ДНК. Соторасиб хорошо переносился, с небольшим количеством поздних проявлений токсичности, связанных с лечением, ни одно из которых не привело к прекращению лечения. Эти результаты демонстрируют долгосрочную пользу Соторасиба, в том числе в подгруппах с плохим прогнозом. Полученные данные подтверждены результатами дополнительных исследований по изучению терапевтической эффективности препарата в более ранних линиях терапии [24].

Адаграсиб

Адаграсиб является вторым пероральным селективным ингибитором KRAS G12C и имеет общий с Соторасибом механизм действия. Ковалентно и необратимо связываясь с уникальным остатком цистеина в кодоне 12, он также блокирует KRAS G12C в неактивном, GDP-связанном состоянии [25]. При этом Адаграсиб имеет несколько ключевых отличительных фармакокинетических свойств, включая длительный период полувыведения, – 23 ч (у Соторасиба – примерно 5,5 ч), и прогнозируемое обширное распространение в тканях, включая проникновение в центральную нервную систему (ЦНС) [26].

Адаграсиб продемонстрировал клиническую эффективность и имел приемлемый профиль нежелательных явлений в фазе I–Ib исследования KRYSTAL-1 фазы 1/2 [27] и также получил ускоренное одобрение FDA в декабре 2022 г. в качестве последующей терапии ранее леченных пациентов с прогрессирующим НМРЛ и мутацией KRAS G12C.

В исследовании KRYSTAL-1 фазы 2 Адаграсиб (600 мг перорально 2 раза в день) оценен у 116 пациентов, ранее получавших химиотерапию на основе платины \pm иммунотерапию. У 89 % пациентов был метастатический, у 11 % – местнораспространенный НМРЛ KRAS G12C+. Большинство пациентов были курильщиками (95,7 %) и имели аденокарциномы (97 %). Средний возраст пациентов – 64 года. Медиана общей выживаемости составила 12,6 мес (при медиане наблюдения 15,6 мес). Из 112 пациентов с измеримым заболеванием подтвержденный объективный ответ наблюдался у 48 (42,9 %) пациентов. Уменьшение опухоли любой величины наблюдалось у 89 (79,5 %) больных. У 1 (0,9 %) пациента наблюдался полный ответ, у 47 (42,0 %) – частичный ответ, у 41 (36,6 %) – стаби-

лизация заболевания в течение как минимум 6 нед. Медиана продолжительности ответа составила 8,5 мес, а средняя выживаемость без прогрессирования – 6,5 мес [26, 27].

Кроме того, Адаграсиб продемонстрировал клиническую эффективность у 33 пациентов со стабильными метастазами в ЦНС, получавших ранее лечение. Частота внутрочерепного подтвержденного объективного ответа составила 33,3 % со средней продолжительностью ответа 11,2 мес. Связанные с лечением нежелательные явления возникли у 97,4 % пациентов, из них I или II степени – у 52,6 %, III степени и выше – у 44,8 %, у 6,9 % пациентов они привели к отмене препарата [26, 27].

Мутация KRAS G12C в клинической практике

Летом 2023 г. Соторасиб зарегистрирован для применения в Российской Федерации. Используя имеющиеся в нашем распоряжении базы данных, мы попытались оценить потенциальную востребованность и эффективность данного препарата для применения в клинической практике, взяв за

основу клинический портрет пациента в исследовании CodeBreak100.

По результатам анализа баз данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Медицинского института им. Сергея Березина (МИБС), ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» были получены данные о результатах тестирования 935 пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. У 160 (17,1 %) была выявлена мутация гена KRAS, из них у 96 (10,3 %) определена мутация KRAS G12C. Методом ПЦР мутация KRAS была определена у 44 пациентов, NGS (в том числе на платформе FoundationOne) в 111 случаях. Еще 5 пациентам выполнялось тестирование плазмы крови методом жидкостной биопсии РНК. Сравнительные характеристики пациентов представлены в таблице.

В реальной клинической практике медиана возраста в группе больных с выявленной мутацией KRAS G12C составила 61,4 года (диапазон от 40 до 86 лет), 63 (65,7 %) были или остаются курильщиками. Подавляющее большинство пациентов составили мужчины – 82 (85,4 %). Средний возраст

Таблица / Table

Сравнение клинических характеристик пациентов с мутацией KRAS G12C в исследовании CodeBreak100 и реальной клинической практике [23, 24]

Comparison of clinical characteristics of patients with KRAS-G12C mutation in the CodeBreak100 study and real-world clinical practice [23, 24]

Характеристики/Characteristics	CodeBreak100 II фаза/ CodeBreak100 II phase (n=126)	CodeBreak100 ИТТ (n=174)	Реальная практика/ Real-world practice (n=96)
Медиана возраста, лет/Mean age, age	62,2	65,0	61,4
Мужской пол/Male	63 (50 %)	83 (48 %)	82 (85,4 %)
Статус курения/Smoking status			
Никогда не курил/Never	6 (4,8 %)	11 (6,3 %)	15 (15,6 %)
Курильщик/Current	15 (11,9 %)	18 (10,3 %)	57 (59,4 %)
Бывший курильщик/Former	102 (81,0 %)	142 (81,6 %)	6 (6,3 %)
Неизвестно/Unknown	3 (2,4 %)	–	17 (17,7 %)
Стадия/Stage			
I–II	–	–	12 (12,5 %)
III	5 (4 %)	6 (3 %)	29 (30,2 %)
IV	121 (96 %)	168 (97 %)	55 (57,3 %)
Уровень PD–L1/PD–L1 Expression			
<1 %	33 (26 %)	46 (26 %)	10 (10 %)
≥1 до 49 %	30 (24 %)	42 (24 %)	18 (19 %)
≥ 50 %	35 (28 %)	44 (25 %)	1 (1 %)
Неизвестно/Unknown	28 (22 %)	42 (24 %)	67 (70 %)
Метастазы в головной мозг/ Brain metastases	26(21 %)	40 (23 %)	20 (21 %)
Мутации/Mutation			
TP53	81 %	46 %	15 (16 %)
LRP1B	–	36 %	–
KDM6A	–	32 %	–
STK11	34 %	32 %	9 (9 %)
KEAP1	19 %	24 %	5 (5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

больных из исследования CodeBreak100 оказался несколько большим и составил 65 лет (диапазон от 36 до 76 лет), а 117 (92,9 %) были нынешними или бывшими курильщиками, что тоже оказалось больше, чем в клинической практике [23, 24, 28, 29].

Необходимо отметить, что в реальной клинической практике пациенты с мутацией гена KRAS G12C встречаются не только на распространенной стадии заболевания (III–IV), но и на ранних стадиях. Особенности клинического течения заболевания и эффективность таргетной терапии у данной группы пациентов представляет особый интерес.

В исследованных базах данных до 13 % составляли пациенты с ранними стадиями, которые не вошли в исследование CodeBreak100. Также выше оказалось число пациентов с IIIA–IIIB стадией. В настоящий момент нет убедительных данных о том, что эти различия могли бы повлиять на потенциальную эффективность Соторасиба.

Частота возникновения метастазов в головном мозге сравнима с данными исследования CodeBreak100 и достигает 21 %. Обращает на себя внимание недостаточный объем тестирования на уровень экспрессии PD-L1. У 70 % пациентов результаты оценить не удалось. В то же время имеются данные о значительном количестве гиперэкспрессоров (до 28 %) в данной подгруппе.

Большой интерес представляет связь мутации KRAS G12C с ко-мутациями. В этой подгруппе ожидаются наиболее длительные и устойчивые ответы. К сожалению, получить информацию о полном генетическом ландшафте опухоли возможно только при использовании панелей NGS, недоступных для НМПЛ в системе ОМС.

В реальной клинической практике мы получили данные о наличии ко-мутаций KRAS G12C с TP53 у 15 (16 %) пациентов, STK11 – у 9 (9 %) больных, KEAP1 – у 5 человек (5 %). В 5 (5 %) случаях одновременно наблюдались все 3 ко-мутации [30].

Таким образом, по большинству клинических характеристик пациенты из проанализированных баз данных в значительной мере соответствуют клиническим характеристикам пациентов, включенных в исследование CodeBreak100. Вариант мутации KRAS G12C встречается в 10 % случаев, что ставит необходимость его тестирования на 2-е место, после определения мутации в гене EGFR. Потребность российских пациентов в современных ингибиторах KRAS G12C и его потенциальная эффективность представляются очень высокими.

Оценивая потенциальную эффективность лечения пациентов в Российской Федерации, необходимо отметить, что в исследовании CodeBreak100, по состоянию на 22 февраля 2022 г., 174 пациента (I фаза, n=48; II фаза, n=126) получали Соторасиб в дозе 960 мг 1 раз в сутки. Медиана продолжительности лечения составила 5,6 мес (диапазон 0,2–35,9) [24]. На момент прекращения исследования 13 пациентов продолжали получать лечение.

Медиана количества предшествующих линий терапии составляла 2,0 (диапазон от 0 до 4+). Предшествующая терапия включала ингибиторы PD-L1 (157 [90 %]) и химиотерапию препаратами платины в комбинации с ингибиторами PD-L1 (144 [83 %]) [24].

Анализ данных демонстрирует высокую эффективность данного подхода к лечению у предлеченных пациентов, что выражается в медиане ВВП 6,3 мес и МОВ 12,5 мес. Представленные данные напрямую коррелируют с результативностью стандартной ПХТ в первой линии терапии у пациентов с метастатическим НМПЛ.

Обсуждение

Исследования последних лет в области лечения рака легкого показывают, что два ковалентных ингибитора KRAS G12C – Соторасиб и Адаграсиб – продемонстрировали длительный клинический эффект у пациентов с ранее леченным распространенным НМПЛ [24]. Это открывает новые перспективы в лечении данного заболевания, которое является одним из самых распространенных и смертельных видов рака. Роль этих ингибиторов в алгоритме стратегии лечения НМПЛ находится в стадии развития. В настоящее время ведутся разработки новых ковалентных ингибиторов KRAS G12C (таких как ARS-1620, GDC-6036, D-1553, 1_AM и ARS-853), которые также могут предоставить беспрецедентные возможности для таргетного воздействия на различные солидные опухоли [29].

Ключевым фактором успеха является развитие молекулярно-генетического тестирования, которое позволяет определить характеристики опухоли и выбрать оптимальный метод лечения. Однако необходимо учитывать, что каждый случай рака уникален и требует индивидуального подхода, который позволит обеспечить расширение арсенала методов тестирования для рутинного использования. Появляющиеся доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что прогресс таргетной терапии ингибиторами KRAS G12C может оказаться под угрозой из-за неизбежного развития резистентности, вызванной широким спектром геномных и гистологических механизмов [31].

Как показали клинические исследования, ингибиторы KRAS G12C не вызывали значительного уменьшения опухоли примерно у половины включенных пациентов. Кроме того, прогрессирование заболевания отмечено примерно у 10 % пациентов. При таргетной терапии появление механизмов резистентности в опухолевых клетках может определять прогрессирование заболевания после первоначального ответа или стабилизации заболевания. Межклеточная изменчивость и внутриопухолевая гетерогенность считаются наиболее важными причинами резистентности к ингибиторам KRAS G12C [31]. При этом описаны множественные механизмы резистентности, и результаты

различных исследований подчеркивают необходимость разработки эффективных комбинированных стратегий, включая иммунотерапию, в сочетании с ингибиторами KRAS G12C для преодоления резистентности. Подобные исследования уже

проводятся, и они необходимы для оптимизации терапии в клинических условиях, однако недавние результаты в лечении KRAS-мутированного НМРЛ обнадеживают и демонстрируют потенциал адекватного лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. The Frequency of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(14): 2969–74. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3682.
2. Biernacka A., Tsongalis P.D., Peterson J.D., de Abreu F.B., Black C.C., Gutmann E.J., Liu X., Tafé L.J., Amos C.I., Tsongalis G.J. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet.* 2016; 209(5): 195–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2016.03.001.
3. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A., Bruno D.S., Chang J.Y., Chirieac L.R., D'Amico T.A., DeCamp M., Dilling T.J., Dowell J., Gettinger S., Grotz T.E., Gubens M.A., Hegde A., Lackner R.P., Lamuti M., Lin J., Loo B.W., Lovly C.M., Maldonado F., Masarelli E., Morgensztern D., Ng T., Otterson G.A., Pacheco J.M., Patel S.P., Riely G.J., Riess J., Schild S.E., Shapiro T.A., Singh A.P., Stevenson J., Tam A., Tanniryanon T., Yanagawa J., Yang S.C., Yau E., Gregory K., Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(5): 497–530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
4. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Maligant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (in Russian)].
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2024.
6. Kessler D., Gmachl M., Mantoulidis A., Martin L.J., Zoephel A., Mayer M., Gollner A., Covini D., Fischer S., Gerstberger T., Gmaschitz T., Goodwin C., Greb P., Häring D., Hela W., Hoffmann J., Karolyi-Oezguer J., Knesl P., Kornigg S., Koegl M., Kousek R., Lamarre L., Moser F., Munico-Martinez S., Peinsipp C., Phan J., Rintenthal J., Sai J., Salamon C., Scherbantini Y., Schipany K., Schnitzer R., Schrenk A., Sharps B., Sisler G., Sun Q., Waterson A., Wolkerstorfer B., Zeeb M., Pearson M., Fesik S.W., McConnell D.B. Drugging an undruggable pocket on KRAS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(32): 15823–9. doi: 10.1073/pnas.1904529116.
7. Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(6): 459–65. doi: 10.1038/nrc1097. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(9): 708.
8. Friedlaender A., Drilon A., Weiss G.J., Banna G.L., Addeo A. KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev.* 2020; 85. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101978.
9. Ferrer I., Zugazagaitia J., Herbertz S., John W., Paz-Ares L., Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* 2018; 124: 53–64. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.013.
10. Román M., Baraibar I., López I., Nadal E., Rolfó C., Vicent S., Gil-Bazo I. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018; 17(1): 33. doi: 10.1186/s12943-018-0789-x.
11. Poulin E.J., Bera A.K., Lu J., Lin Y.J., Strasser S.D., Paulo J.A., Huang T.Q., Morales C., Yan W., Cook J., Nowak J.A., Brubaker D.K., Joughin B.A., Johnson C.W., DeStefanis R.A., Ghazi P.C., Gondi S., Wales T.E., Jacob R.E., Bogdanova L., Gierut J.J., Li Y., Engen J.R., Perez-Mancera P.A., Braun B.S., Gygi S.P., Lauffenburger D.A., Westover K.D., Haigis K.M. Tissue-Specific Oncogenic Activity of KRASA146T. *Cancer Discov.* 2019; 9(6): 738–55. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1220.
12. Yuan T.L., Amzallag A., Bagni R., Yi M., Afghani S., Burgan W., Fer N., Strathern L.A., Powell K., Smith B., Waters A.M., Drubin D., Thomson T., Liao R., Greninger P., Stein G.T., Murchie E., Cortez E., Egan R.K., Procter L., Bess M., Cheng K.T., Lee C.S., Lee L.C., Fellmann C., Stephens R., Luo J., Lowe S.W., Benes C.H., McCormick F. Differential Effector Engagement by Oncogenic KRAS. *Cell Rep.* 2018; 22(7): 1889–902. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.051.
13. Muñoz-Maldonado C., Zimmer Y., Medová M. A Comparative Analysis of Individual RAS Mutations in Cancer Biology. *Front Oncol.* 2019; 9: 1088. doi: 10.3389/fonc.2019.01088.
14. Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D., Marks J., Li A., Chitale D.A., Nafa K., Riedel E.R., Hsu M., Pao W., Miller V.A., Ladanyi M. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(18): 5731–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646.
15. Slebos R.J., Hruban R.H., Dalesio O., Mooi W.J., Offerhaus G.J., Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(14): 1024–7. doi: 10.1093/jnci/83.14.1024.
16. Cox A.D., Fesik S.W., Kimmelman A.C., Luo J., Der C.J. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(11): 828–51. doi: 10.1038/nrd4389.
17. Ryan M.B., Corcoran R.B. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(11): 709–20. doi: 10.1038/s41571-018-0105-0.
18. Awad M.M., Gadgeel S.M., Borghaei H., Patnaik A., Yang J.C., Powell S.F., Gentzler R.D., Martins R.G., Stevenson J.P., Altan M., Jalal S.I., Panwalkar A., Gubens M., Sequist L.V., Saraf S., Zhao B., Piperdi B., Langer C.J. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(1): 162–8. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.015.
19. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., Wells J.A., Shokat K.M. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013; 503(7477): 548–51. doi: 10.1038/nature12796.
20. Lito P., Solomon M., Li L.S., Hansen R., Rosen N. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. *Science.* 2016; 351(6273): 604–8. doi: 10.1126/science.aad6204.
21. Janes M.R., Zhang J., Li L.S., Hansen R., Peters U., Guo X., Chen Y., Babbar A., Firdaus S.J., Darjanian L., Feng J., Chen J.H., Li S., Li S., Long Y.O., Thach C., Liu Y., Zariwala A., Ely T., Kucharski J.M., Kessler L.V., Wu T., Yu K., Wang Y., Yao Y., Deng X., Zarrinkar P.P., Brehmer D., Dhanak D., Lorenzi M.V., Hu-Lowe D., Patricelli M.P., Ren P., Liu Y. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. *Cell.* 2018; 172(3): 578–89. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.006.
22. Zeng M., Lu J., Li L., Feru F., Quan C., Gero T.W., Ficarro S.B., Xiong Y., Ambrogio C., Paranal R.M., Catalano M., Shao J., Wong K.K., Marto J.A., Fischer E.S., Jänne P.A., Scott D.A., Westover K.D., Gray N.S. Potent and Selective Covalent Quinazoline Inhibitors of KRAS G12C. *Cell Chem Biol.* 2017; 24(8): 1005–16. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.06.017.
23. Liu J., Kang R., Tang D. The KRAS-G12C inhibitor: activity and resistance. *Cancer Gene Therapy.* 2022; 29: 875–8. doi: 10.1038/s41417-021-00383-9.
24. Dy G.K., Govindan R., Velcheti V., Falchook G.S., Italiano A., Wolf J., Sacher A.G., Takahashi T., Ramalingam S.S., Doms C., Kim D.W., Addeo A., Desai J., Schuler M., Tomasini P., Hong D.S., Lito P., Tran Q., Jones S., Anderson A., Hindoyan A., Snyder W., Skoulidis F., Li B.T. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. *J Clin Oncol.* 2023; 41(18): 3311–7. doi: 10.1200/JCO.22.02524.
25. Canon J., Rex K., Saiki A.Y., Mohr C., Cooke K., Bagal D., Gaida K., Holt T., Knutson C.G., Koppada N., Lanman B.A., Werner J., Rapaport A.S., San Miguel T., Ortiz R., Osgood T., Sun J.R., Zhu X., McCarter J.D., Volak L.P., Houk B.E., Fakhri M.G., O'Neil B.H., Price T.J., Falchook G.S., Desai J., Kuo J., Govindan R., Hong D.S., Ouyang W., Henary H., Arvedson T., Cee V.J., Lipford J.R. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature.* 2019; 575(7781): 217–23. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1.
26. Jänne P.A., Riely G.J., Gadgeel S.M., Heist R.S., Ou S.I., Pache-co J.M., Johnson M.L., Sabari J.K., Leventakos K., Yau E., Bazhenova L., Negrao M.V., Pennell N.A., Zhang J., Anderes K., Der-Torossian H., Kheoh T., Velastegui K., Yan X., Christensen J.G., Chao R.C., Spira A.I. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022; 387(2): 120–31. doi: 10.1056/NEJMoa2204619.
27. Ou S.I., Jänne P.A., Leal T.A., Rybkin I.I., Sabari J.K., Barve M.A., Bazhenova L., Johnson M.L., Velastegui K.L., Cilliers C., Christensen J.G., Yan X., Chao R.C., Papadopoulos K.P. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSAL-1). *J Clin Oncol.* 2022; 40(23): 2530–8. doi: 10.1200/JCO.21.02752.
28. Skoulidis F., Li B.T., Dy G.K., Price T.J., Falchook G.S., Wolf J., Italiano A., Schuler M., Borghaei H., Barlesi F., Kato T., Curioni-Fontecedro A., Sacher A., Spira A., Ramalingam S.S., Takahashi T., Besse B., Anderson A., Ang A., Tran Q., Mather O., Henary H., Ngarmchamnanrith G., Friberg G., Velcheti V., Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with

KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2371–81. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.

29. Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., Desai J., Durm G.A., Shapiro G.I., Falchook G.S., Price T.J., Sacher A., Denlinger C.S., Bang Y.J., Dy G.K., Krauss J.C., Kuboki Y., Kuo J.C., Coveler A.L., Park K., Kim T.W., Barlesi F., Munster P.N., Ramalingam S.S., Burns T.F., Meric-Bernstam F., Henary H., Ngang J., Ngarmchamnanrith G., Kim J., Houk B.E., Canon J., Lipford J.R., Friberg G., Lito P., Govindan R., Li B.T. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020; 383(13): 1207–17. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.

30. Scheffler M., Ihle M.A., Hein R., Merkelbach-Bruse S., Scheel A.H., Siemanowski J., Brägelmann J., Kron A., Abedpour N., Ueckerth F., Schüller M., Koleczko S., Michels S., Fassunke J., Pasternack H., Heydt C.,

Serke M., Fischer R., Schulte W., Gerigk U., Nogova L., Ko Y.D., Abdulla D.S.Y., Riedel R., Kambartel K.O., Lorenz J., Sauerland I., Randerath W., Kaminsky B., Hagmeyer L., Grohé C., Eisert A., Frank R., Gogl L., Schaeppers C., Holzem A., Hellmich M., Thomas R.K., Peifer M., Sos M.L., Büttner R., Wolf J. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. J Thorac Oncol. 2019; 14(4): 606–16. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.

31. Dunnett-Kane V., Nicola P., Blackhall F., Lindsay C. Mechanisms of resistance to KRAS(G12C) inhibitors. Cancers. 2021; 13: 151.

Поступила/Received 26.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.04.2024

Принята к публикации/Accepted 19.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, первый заместитель директора, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7404-5133. ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-1127. ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Нелюбина Лидия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0006-0796-6993.

Гамаюнов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Колесникова Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая молекулярно-генетической лабораторией объединенного патологоанатомического отделения, ГАУЗ НО НИИ КО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Гордиев Марат Гордиевич, врач КДЛ, ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-3848-865X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лактионов Константин Константинович: концепция и дизайн исследования, сбор, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Саранцева Ксения Андреевна: концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.

Нелюбина Лидия Александровна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование.

Гамаюнов Сергей Викторович: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Колесникова Елена Александровна: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Гордиев Марат Гордиевич: сбор, обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, First Deputy Director, Head of Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4469-502X.

Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Lydia A. Nelyubina, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) ORCID: 0009-0006-0796-6993.

Sergey V. Gamayunov, MD, DSc, Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Elena A. Kolesnikova, PhD, Head of Molecular Genetics Laboratories, Joint Pathoanatomical Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Marat G. Gordiev, MD, Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Moscow Department of Health (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3848-865X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Konstantin K. Laktionov: study concept and design, data collection, writing of the manuscript, editing.

Ksenia A. Sarantseva: study concept and design, data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing.

Lydia A. Nelyubina: data collection, writing of the manuscript, editing.

Sergey V. Gamayunov: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Elena A. Kolesnikova: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Marat G. Gordiev: data collection, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91
УДК: 616.37-006.6-089



Для цитирования: *Ахметзянов Ф.Ш., Котельников А.Г., Тер-Ованесов М.Д., Егоров В.И., Гостюнин Т.Д., Карпеева О.А.* Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 82–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91
For citation: *Akhmetzyanov F.S.H., Kotelnikov A.G., Ter-Ovanesov M.D., Egorov V.I., Gostyunin T.D., Karpeeva O.A.* Challenges during pancreatoduodenectomy and ways to overcome them. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 82–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91

ВОПРОСЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, А.Г. Котельников³, М.Д. Тер-Ованесов^{3,4}, В.И. Егоров^{1,2}, Т.Д. Гостюнин¹, О.А. Карпеева²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан
Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Аннотация

Актуальность. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является основным видом хирургического лечения злокачественных опухолей головки поджелудочной железы, дистальной части холедоха, двенадцатиперстной кишки и Фатерова сосочка. Данная операция сопряжена с высоким риском осложнений, развитию которых способствуют разные факторы. Поскольку панкреатическая фистула является ключевым осложнением ПДР, то особенно важным становится выбор способа формирования панкреатического анастомоза. **Материал и методы.** Поиск литературных источников, опубликованных с января 1980 г. по январь 2024 г., производился в системах PubMed, Elibrary. Из 2 300 найденных источников для написания обзора использованы 69. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований, посвященных панкреатодуоденальным резекциям при злокачественных новообразованиях, сложностям, которые встречаются при данной операции, и путям их решения. Обобщен опыт зарубежных и отечественных авторов. **Результаты.** Существует более 60 вариантов панкреатодигестивного анастомоза, что свидетельствует об отсутствии универсального метода, обеспечивающего профилактику панкреатического свища. На результаты лечения могут влиять характер неоадьювантного лечения, сопутствующие заболевания, анатомические особенности и состояние железы, наличие механической желтухи и способы ее разрешения. Рассмотрены основные механизмы негативных факторов, влияющих на развитие осложнений. Индивидуальный подход к пациенту с учетом всех факторов позволяет значительно снизить риск осложнений.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, рак холедоха, рак большого дуоденального сосочка, панкреатодуоденальная резекция, операция Уиппла, панкреатический свищ, панкреатодигестивный анастомоз.

CHALLENGES DURING PANCREATODUODENECTOMY AND WAYS TO OVERCOME THEM

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, A.G. Kotelnikov³, M.D. Ter-Ovanesov^{3,4}, V.I. Egorov^{1,2}
T.D. Gostyunin¹, O.A. Karpeeva²

¹Kazan State Medical University

49, Butlerov St., Kazan, 420000, Russia

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center

29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russia

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

⁴Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia

4, Dolgorukova St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

Background. Pancreaticoduodenal resection (PDR) is the surgical procedure for cancer of the head of the pancreas, distal common bile duct, duodenum and ampulla of Vater. This surgery is associated with a high risk of complications, the development of which can be influenced by various factors. Since pancreatic fistula is a key complication of PDR, the choice of the method for pancreatic anastomosis becomes especially important.

Material and Methods. The search for publications was carried out using the PubMed and Elibrary systems from January 1980 to January 2024. Of the 2,300 sources found, 69 were used to write the review. We included data from both retrospective and prospective clinical trials that were devoted to pancreaticoduodenectomy for malignant neoplasms, the difficulties encountered in performing this surgery and ways to solve them. **Results.** Currently, there are more than 60 types of pancreatodigestive anastomosis, which indirectly indicates the absence of a universal one that ensures the prevention of pancreatic fistula. The treatment outcomes may be influenced by the nature of neoadjuvant treatment, concomitant diseases, anatomical features, presence of obstructive jaundice and methods of its relief. The main mechanisms of influence of negative factors on the development of complications are considered. An individual approach to the patient, taking into account all factors, can significantly reduce the risk of complications.

Key words: pancreatic cancer, common bile duct cancer, cancer of the major preduodenal papilla, pancreaticoduodenectomy, Whipple operation, pancreatic fistula, pancreatodigestive.

Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР), также известная как операция Уиппла, является операцией выбора при опухолях головки поджелудочной железы (ПЖ) и периампулярной области [1]. При данной операции необходимо провести резекцию или экстирпацию нескольких органов, а затем, на реконструктивном этапе, сформировать не менее трех анастомозов, что создает объективную предпосылку к развитию послеоперационных осложнений, достигающих 60 % [2].

Первая ПДР была выполнена итальянским хирургом А. Кодивиллой в 1898 г. Позже, в 1912 г., ПДР модифицирована В. Каушем. Операция в то время носила двухэтапный характер: на первом этапе формировался билиодигестивный и желудочно-кишечный анастомозы, а на втором производилось удаление билиопанкреатодуоденального органоконплекса с формированием или без формирования панкреатодигестивного соустья. А. Уиппл в 1940 г. усовершенствовал операцию, объединив в один этап (операция Уиппла) [3].

ПДР состоит из двух этапов: резекционного и реконструктивного. По типу резекционного этапа ПДР делится на классическую операцию Уиппла –

гастропанкреатодуоденальную резекцию (ГПДР) и привратниксохраняющую панкреатодуоденальную резекцию (ППДР) [4]. Реконструктивный этап ПДР включает в себя формирование как минимум 3 анастомозов: панкреатодигестивного, собственно дигестивного, билиодигестивного. Поскольку панкреатическая фистула (ПФ) является ключевым осложнением ПДР, то особенно важным становится выбор способа формирования панкреатического анастомоза. Панкреатический анастомоз принципиально делится на 2 типа: панкреатогастроанастомоз (ПГА) и панкреатоеноанастомоз (ПЕА). Последний, в свою очередь, может быть сформирован по типу «конец в конец» или «конец в бок». Соустье по типу «конец в бок», вне зависимости от анастомозируемых органов, может быть как инвагинационным, так и «проток в слизистую». Существует более 60 вариантов панкреатодигестивного анастомоза, что свидетельствует об отсутствии универсального метода, обеспечивающего профилактику ПФ [5].

Механическая желтуха и ее разрешение

При злокачественных опухолях головки ПЖ, общего желчного протока, большого дуоденального

сосочка самым частым осложнением является механическая желтуха. Актуальным является вопрос о целесообразности дооперационного билиарного дренирования. В обзоре Н. Moole et al. проанализированы исследования, в которых оценивали результаты ПДР с предоперационным дренированием и без дренирования желчных протоков. Установлено, что предоперационное разрешение механической желтухи за счет транспапиллярного стента значительно снижает частоту осложнений последующей ПДР, но не влияет на послеоперационную смертность и продолжительность госпитального периода [6]. В другом исследовании показано, что нет необходимости перед операцией дренировать желчные протоки, поскольку разница в частоте осложнений после ПДР не значима. Более того, у 26 % пациентов после дренирования возникает холангит [7]. По данным Z. Li et al., предпочтительнее немедленная ПДР у пациентов с механической желтухой, так как частота осложнений в группах с желтухой и без желтухи статистически не отличалась [8]. В исследовании Z. Gao et al., включающем 290 больных с механической желтухой, у пациентов, которым выполнялось предоперационное дренирование, значительно реже возникали кровотечения после ПДР, однако чаще наблюдался гастростаз [9]. Уровень общего билирубина выше 14,6 мг/дл и интраоперационное кровотечение являются факторами, повышающими риск смертности в первый год после операции у пациентов с механической желтухой [10]. L. Zhu et al. показали, что длительность дренирования должна быть не более 14 дней, при больших сроках чаще наблюдаются инфекционные осложнения [11]. Назобилиарный дренаж предпочтительнее, так как реже вызывает инфекционные осложнения и клинически значимую ПФ после операции по сравнению с эндоскопическим транспапиллярным стентированием [12]. Ю.И. Патютко с соавт. пришли к выводу, что гипербилирубинемия до 250 мкмоль/л не оказала значимого влияния на интраоперационные показатели, риск послеоперационных осложнений, что позволяет говорить о возможности у некоторых больных пересмотреть показания к предоперационному билиарному дренированию, «заменить» его радикальной операцией [13]. Что касается выбора метода разрешения механической желтухи, то в метаанализе F. Duan et al., включающем 10 346 пациентов, не выявлено значимых различий в частоте осложнений, эффективности, смертности между чрескожным, чреспеченочным и эндоскопическим транспапиллярным методами желчеотведения [14].

Выбор операционного доступа

Успехи лапароскопического доступа заставляют хирургов все чаще его использовать, в том числе и при таких сложных операциях, как ПДР. В крупном метаанализе T. Yin et al. собраны данные 34 исследований, включающих результаты лечения

46 729 пациентов. Авторы обсуждают важный вопрос об основной систематической ошибке этих исследований, а именно, выбор хирургами, находящимися вначале обучения, пациентов с меньшим количеством факторов риска и сопутствующих заболеваний, что не может не влиять на результаты. Исключив такие исследования, сделан вывод, что ПДР из лапароскопического доступа не увеличивает риск послеоперационных осложнений [15]. Естественно, такой результат не дает права говорить о предпочтении лапароскопического доступа перед открытым при выполнении ПДР, поскольку среди критериев оценки есть частота конверсии, продолжительность операции и экономическая составляющая.

Факторы, влияющие на развитие осложнений

Послеоперационный период достаточно часто сопровождается развитием тех или иных осложнений. В обзоре 226 статей T.B. Russel et al. представили следующие данные по частоте осложнений: послеоперационная панкреатическая фистула (ПФ) (исключая класс А) – 10,0–25,9 %, желчеистечение – 3,0–7,9 %, несостоятельность желудочно-кишечного анастомоза – 0,4–1,2 %, послеоперационное кровотечение – 7,3–13,6 %, холангит – 0,05–21,1 % [16]. Частота гастростаза, по данным исследования O.H. Dominguez et al., где были изучены данные о 8 011 пациентах, составила 15,6 % [17].

Важным является вопрос о прогнозировании осложнений и факторах их риска. С. Williamsson et al. показано, что риск ПФ был значительно выше у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) [18]. Среди 15 033 пациентов риск развития клинически значимой ПФ был заметно выше у лиц мужского пола, с ИМТ >30, имеющих узкий панкреатический проток, не страдающих сахарным диабетом, не получавших неоадьювантную терапию [19]. Мягкая паренхима ПЖ, узкий панкреатический проток, длительность операции более 320 мин – значимые негативные факторы риска ПФ [20]. Некоторые исследования указывают на то, что сахарный диабет, высокий уровень глюкозы натощак ассоциируются с низкой частотой развития послеоперационной ПФ [18, 19].

Более редким осложнением является желчная фистула. Основным значимым фактором ее риска является диаметр общего желчного протока: более узкий проток – предиктор возникновения данного осложнения [21]. В. Malgras et al. конкретизируют, что ранние осложнения со стороны билиодигестивного анастомоза чаще встречаются у пациентов с диаметром желчного протока <5 мм [22]. Есть данные о повышенной частоте желчной фистулы у пациентов с ожирением и наличием в анамнезе ЭРХПГ [23].

Несостоятельность дигестивного анастомоза является значительно более редким осложнением.

У таких пациентов были выявлены лучевая терапия в анамнезе, анемия, интраоперационная кровопотеря более 600 мл [24].

Кровотечение после ПДР – вторая по частоте причина послеоперационной летальности [25]. Основными факторами риска ранних послеоперационных кровотечений (<24 ч) являлись: резекция магистральных сосудов в ходе операции, ранее перенесенное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, низкий предоперационный уровень альбумина сыворотки крови (<30 г/л). Поздние кровотечения (>24 ч) больше связаны с первичным возникновением других осложнений: ПФ, желчная фистула, перитонит [26]. Отмечено, что кровотечение во вторую послеоперационную неделю значительно повышает риск послеоперационной летальности [27].

За последние годы смертность после ПДР значительно снизилась, составляя 2–4 % [28], по сравнению с периодом 1970–80 гг., когда этот показатель достигал 25–30 % и более [29]. Частыми причинами послеоперационной смертности в течение 90 дней являются сепсис и кровотечение – 30

и 25 % соответственно. Причем кровотечение в большинстве летальных исходов носит аррозивный характер, что связано с панкреонекрозом и панкреатическим свищем [30]. Самыми частыми причинами повторных операций являются несостоятельность панкреатического анастомоза и кровотечение [31] (таблица).

Влияние особенностей строения поджелудочной железы на выбор метода анастомоза

На реконструктивном этапе ПДР особое внимание необходимо уделять пациентам с «мягкой» паренхимой ПЖ, узким панкреатическим протоком (3 мм), жировой инфильтрацией паренхимы, поскольку указанные факторы чаще сопровождаются клинически значимой ПФ [32–34]. Нижним пределом диаметра вирсунгова протока, при котором возможно безопасное выполнение анастомоза по типу «проток в слизистую», является 1 мм, с меньшим диаметром частота ПФ составляет 35,6 % [35]. Мягкая текстура ПЖ, как правило, встречается при периапулярных опухолях. При рыхлой

Таблица/Table

Факторы риска хирургических послеоперационных осложнений после панкреатодуоденальной резекции

Risk factors for surgical postoperative complications after pancreaticoduodenal resection

Осложнение/Complication	Факторы риска/ Risk factors	Авторы/ Authors
Панкреатическая фистула/ Pancreatic fistula	ИМТ >30/BMI >30	Williamsson C. et al. (2020)
	ИМТ >30, узкий панкреатический проток (<3 мм), мягкая паренхима ПЖ/ BMI >30, narrow pancreatic duct (<3 mm), soft pancreas parenchyma	Ellis R.J. et al. (2019)
	Узкий панкреатический проток (<3 мм), мягкая паренхима ПЖ, операционное время >320 мин/Narrow pancreatic duct (<3 mm), soft pancreatic parenchyma, operative time	Jin J. et al. (2021)
Желчеистечение/ Biliary leakage	Узкий желчный проток/Narrow bile duct	Andrianello S. et al. (2017)
	Узкий желчный проток (<5 мм)/Narrow bile duct (<5 mm)	Malgras B. et al. (2016)
	Ожирение, ЭРХПГ в анамнезе/Obesity, history of endoscopic retrograde cholangiopancreatography	El Nakeeb A. et al. (2019)
Несостоятельность дигестивного анастомоза/ Digestive anastomosis failure	Большой объем лучевой терапии, сниженный уровень гемоглобина, интраоперационная кровопотеря >600 мл/More radiation therapy, reduced haemoglobin level, intraoperative blood loss >600 ml	Mazza M. et al. (2019)
Ранние послеоперационные кровотечения (<24 ч после операции)/ Early postoperative haemorrhage (<24 hours after surgery)	Операции на брюшной полости в анамнезе, низкий уровень альбумина (<30 г/л), резекции сосудов при ПДР/History of abdominal surgery, low albumin levels (<30 g/L), vascular resections during pancreaticoduodenal resection	Gao F. et al. (2016)
Поздние послеоперационные кровотечения (>24 ч после операции)/ Late postoperative haemorrhage (>24 hours after surgery)	ПФ, желчная фистула, послеоперационная абдоминальная инфекция как первичные осложнения/Pancreatic fistula, biliary fistula, postoperative abdominal infection as primary complications	Gao F. et al. (2016)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ПЖ чаще возникают разрывы паренхимы органа во время проведения и завязывания нити. Мягкая железа, как правило, более активно функционирует, нежели фиброзированная ПЖ, что повышает вероятность воспаления и образование фистулы [36]. В то время как при твердой паренхиме ПЖ несостоятельность анастомоза и, как следствие, ПФ встречаются крайне редко [37]. По данным G. Zimmiti et al., для пациентов с «мягкой» паренхимой ПЖ нет значимых различий в частоте ПФ при формировании панкреатогастро- и панкреатоеноанастомозов [38].

Есть мнение, что при «мягкой» паренхиме ПЖ, независимо от диаметра главного панкреатического протока, предпочтительнее инвагинационный панкреатоеноанастомоз, нежели панкреатоеноанастомоз по типу «проток в слизистую» [39]. При использовании ПЕА по типу «проток в слизистую» методом Какита необходимо сформировать всего 3–4 шва, идущих от протока через всю паренхиму наружу [40]. Однако при мягкой структуре ПЖ даже 3–4 швов бывает достаточно для возникновения разрывов паренхимы, с чем связан повышенный риск возникновения ПФ класса В и С [41]. A. Zhao et al. предложили метод с формированием всего 2 швов от протока к наружной поверхности ПЖ, что, по их мнению, обеспечивает достаточную фиксацию и снижает риск ПФ до 4,1 %. Также малое количество швов позволяет эффективно применять данную методику при лапароскопическом и роботизированном доступах [42].

В метаанализе S.R. Markar et al. выявлена связь между стентированием культи ПЖ после ПДР и снижением риска развития панкреатической фистулы [43]. По мнению некоторых авторов, особенно эффективно наружное дренирование вирсунгова протока, которое позволяет полностью отвести панкреатический сок от места анастомоза, тем самым снижая риск несостоятельности [44]. Метаанализ C. Guo et al. подчеркивает, что только наружное стентирование имеет значимую эффективность в предотвращении ПФ [45]. S.N. Nikhil et al. установили, что у 5 из 10 пациентов с расположением протока близко к верхнему краю железы (<12 мм) возникла ПФ. Не исключено, что это связано с тем, что при данной анатомической особенности в верхней части железы не хватает достаточного объема паренхимы для надежной фиксации [46]. C. Ridolfi et al., оценивая морфогистологические особенности ПЖ, влияющие на частоту ПФ, выделили близкое расположение протока к заднему краю ПЖ, что является predisполагающим фактором осложнения [47]. G.B. Kazantsev et al., обнаружив у пациентов мягкую текстуру ПЖ и узкий панкреатический проток, выполняли ПГА вместо ПЕА, подтверждая гипотезу о том, что при вышеупомянутых характеристиках культи ПЖ ПГА безопаснее [48].

Установление желудочного зонда как профилактика осложнений

Активно обсуждаемые в последние годы программы ускоренного послеоперационного восстановления пациентов (ERAS, fast track), которые, согласно метаанализу C. Kueemmerli et al., способствуют улучшению ближайших результатов после ПДР, но не содержат информацию о необходимости рутинного установления назогастрального зонда после ПДР как с целью кормления, так и с целью декомпрессии приводящей петли [49, 50]. Принимая решения по данному вопросу, нужно учитывать осложнения, индуцированные наличием назогастрального зонда (чаще всего говорится о респираторных осложнениях) [51]. Соответственно, вопрос о том, влияет ли на послеоперационные осложнения отсутствие назогастрального зонда, остается открытым. Рандомизированные исследования ответили на этот вопрос однозначно: частота послеоперационных осложнений не возрастает у пациентов, которым не был установлен назогастральный зонд, поэтому рутинная декомпрессия желудка после ПДР не требуется [50]. J. Yin et al. предложили располагать трансгастральный зонд в приводящей к гастроэнтероанастомозу петле тощей кишки. Авторы констатировали снижение частоты ПФ с 39,4 до 23,4 % [52].

Питание пациентов в послеоперационном периоде

Основные ответы на вопросы касательно питания пациентов, которым проведена операция по поводу опухолевых заболеваний ПЖ, даны международной исследовательской группой панкреатической хирургии (ISGPS) в 2018 г. [53]. При возникновении самого частого и опасного осложнения после ПДР – ПФ становится актуальным вопрос о выборе способа кормления пациента. Некоторые авторы сообщают о более быстром консервативном разрешении ПФ при использовании энтерального питания через зонд [54]. Однако установление зонда также сопряжено с различными осложнениями, поэтому его использование должно быть оправданным [51]. ISGPS рекомендует оставлять зонд пациентам с тяжелым истощением (потеря веса >10 % за последние 6 мес [55]) и послеоперационным гастростазом [53]. Долгое время был актуален вопрос о питании через зонд у пациентов с клинически значимой ПФ. Существует опасение, что пероральное питание будет стимулировать панкреатическую секрецию и усугубит течение ПФ [56]. Однако преимущества парантерального питания по сравнению с пероральным при ПФ степени В и С не выявлено. Раннее пероральное питание не усугубило течение и не увеличило длительность панкреатической фистулы [53, 56]. Вероятно, это связано с выключением рефлекторного механизма секреции холецистокинина после резекции ДПК

[56]. Под ранним пероральным питанием, согласно протоколам ERAS, подразумевается, что его необходимо начать через 12–24 ч после операции [57]. Чаще всего в литературе в качестве пищи для таких пациентов называются жидкие питательные смеси со сбалансированным составом нутриентов [58]. В отношении пациентов с истощением, которым необходима нутритивная поддержка, большинство авторов сходится во мнении в пользу энтерального кормления через зонд по сравнению с полным парентеральным питанием, поскольку в таком случае существенно снижается количество послеоперационных койко-дней и значимо уменьшается частота инфекционных осложнений [55]. S.Y. Wang et al. провели обзор исследований для оценки различных способов питания пациентов после ПДР. Установлено, что наиболее благоприятный вариант для профилактики инфекционных осложнений и улучшения клинической картины заключается в использовании перорального питания иммунонутриентами [59].

Неoadьювантная терапия

Несмотря на то, что хирургическое лечение при раке ПЖ является методом выбора, 5-летняя выживаемость пациентов после ПДР колеблется в пределах от 10 % без периоперационной химиотерапии до 30 % с адьювантной или периоперационной химиотерапией [60]. В последние годы активно ведутся дискуссии в отношении эффективности неoadьювантного лечения. Два крупных сравнительных исследования заявили об увеличении медианы общей выживаемости (ОВ) у больных резектабельным протоковым раком ПЖ, получавших неoadьювантную терапию (НАТ) [61]. Рассматривая в данной статье аспекты хирургического лечения, необходимо коснуться вопроса влияния неoadьювантного лечения на интра- и послеоперационные особенности. Важный положительный аспект НАТ – уменьшение частоты позитивного края резекции у пациентов с раком ПЖ, что напрямую влияет на выживаемость [62]. В двух крупных исследованиях сравнили группу пациентов, получавших НАТ, с группой без НАТ и обнаружили, что в первой группе в среднем была увеличена длительность операции и чаще требовалась сосудистая реконструкция [63]. Достаточно важный вопрос подняли A. Teng et al. [64]: какое время между НАТ и операцией оптимально? Разделив пациентов на две группы с периодом от НАТ до операции <12 и >12 нед, авторы показали, что во второй группе медиана выживаемости была значимо выше со значимо меньшим количеством пораженных лимфатических узлов.

A. Tomioka et al. проанализировали влияние НАТ на возникновение резистентного асцита после ПДР и показали, что, наряду с послеоперационной гипоальбуминемией, НАТ – значимый фактор риска его развития [65]. В то же время данные больших метаанализов определяют НАТ как протективный фактор возникновения ПФ [66]. В обзоре S.L. Zetterval et al. освещено влияние разных видов неoadьювантной терапии на ПФ. Выявлено, что неoadьювантная лучевая терапия значимо увеличивает риск ПФ, в то время как у пациентов, получавших неoadьювантную химиотерапию, наоборот, частота ПФ была снижена [67]. Оценивая влияние НАТ на ближайшие результаты после ПДР (90 дней после операции), D.W. Human et al. не обнаружили значимых различий в частоте осложнений между группами пациентов, получавших и не получавших НАТ [68]. G. Marchegiani et al., сравнивая группу НАТ с группой без НАТ, показали, что при НАТ была ниже частота ПФ, но выше частота гастростаза. При этом ПФ в группе НАТ характеризовалась более тяжелым клиническим течением [69]. Метаанализ S.K. Kamarajah et al. определил НАТ как фактор, снижающий риск возникновения панкреатической фистулы после ПДР [66].

Заключение

Панкреатодуоденальная резекция является сложным оперативным вмешательством, часто сопровождающимся грозными послеоперационными осложнениями, на развитие которых могут влиять различные факторы на предоперационном, интраоперационном и постоперационном этапах. Вопросы предоперационного этапа касаются, прежде всего, определения тактики при механической желтухе и выбора операционного доступа. Для снижения риска инфекционных осложнений предпочтительным выглядит наружное предоперационное дренирование желчевыводящих путей с продолжительностью до операции не более 14 дней [9–11, 45]. Непосредственные и отдаленные результаты малоинвазивного или открытого операционных доступов статистически не отличаются, однако следует помнить о кривой обучения [15–18]. Вопросы интраоперационного и послеоперационного этапов, прежде всего, касаются оценки факторов рисков развития ПФ как основного и самого частого осложнения после ПДР. В зависимости от ожидаемого риска ПФ возможно изменение способов формирования панкреатодигестивного анастомоза, проведение соответствующих профилактических и диагностических мероприятий после операции [16–23].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Changazi S.H., Ahmed Q., Bhatti S., Siddique S., Abdul Raffay E., Farooka M.W., Ayyaz M. Whipple Procedure: A Five-Year Clinical Experience in Tertiary Care Center. *Cureus*. 2020; 12(11). doi: 10.7759/cureus.11466.

2. Pugalenti A., Protic M., Gonen M., Kingham T.P., Angelica M.I., Dematteo R.P., Fong Y., Jarnagin W.R., Allen P.J. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113(2): 188–93. doi: 10.1002/jso.24125.

3. *Are C., Dhir M., Ravipati L.* History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford)*. 2011; 13(6): 377–84. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x.

4. *Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Саакян М.С., Кушицкий Н.Е., Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Шахбазян Р.Г., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Тихонов П.А., Стилиди И.С.* Функциональные результаты панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28(1): 71–9. [*Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Podluzhny D.V., Saakyan M.S., Kushlinskiy N.E., Lubimova N.V., Timofeev Yu.S., Shakhbazyan R.G., Polyakov A.N., Kudashkin N.E., Tikhonov P.A., Stilidi I.S.* Functional outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Annals of HPB surgery*. 2023; 28(1): 71–9. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2023-1-71-79.

5. *Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Саакян М.С., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Тихонов П.А., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С.* Панкреатодигестивный анастомоз – ключ к благоприятному исходу панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(3): 92–9. [*Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Podluzhny D.V., Saakyan M.S., Kudashkin N.E., Polyakov A.N., Tikhonov P.A., Suleimanov E.A., Stilidi I.S.* Pancreatodigestive anastomosis: the key to a favorable outcome of pancreaticoduodenal resection. *Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(3): 92–9. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2022-3-92-99.

6. *Moole H., Bechtold M., Puli S.R.* Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2016; 14(1): 182. doi: 10.1186/s12957-016-0933-2.

7. *van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J., van der Harst E., Kubben F.J., Gerritsen J.J., Greve J.W., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Klinkenbijl J.H., Nio C.Y., de Castro S.M., Busch O.R., van Gulik T.M., Bossuyt P.M., Gouma D.J.* Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010; 362(2): 129–37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230.

8. *Li Z., Zhang Z., Hu W., Zeng Y., Liu X., Mai G., Zhang Y., Lu H., Tian B.* Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not. *Pancreas*. 2009; 38(4): 379–86. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819f638b.

9. *Gao Z., Wang J., Shen S., Bo X., Suo T., Ni X., Liu H., Huang L., Liu H.* The impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective analysis of 290 consecutive cases at a single medical center. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 7. doi: 10.1186/s12957-021-02476-z.

10. *Pattarapuntakul T., Charoenrit T., Netinatsunton N., Yaowmanerat T., Pitakteerabundit T., Ovaritarnporn B., Attasaranya S., Wong T., Chamroonkul N., Sripongpun P.* Postoperative outcomes of resectable periampullary cancer accompanied by obstructive jaundice with and without preoperative endoscopic biliary drainage. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.1040508.

11. *Zhu L., Yang Y., Cheng H., Cai Z., Tang N., Mao L., Fu X., Qiu Y.* The role of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy in patients with obstructive jaundice. *Gland Surg*. 2023; 12(5): 593–608. doi: 10.21037/gs-22-648.

12. *Satoh D., Matsukawa H., Shiozaki S.* The Optimal Type and Management of Biliary Drainage in Patients With Obstructive Jaundice Who Undergo Pancreaticoduodenectomy. *In Vivo*. 2022; 36(1): 391–7. doi: 10.21873/invivo.12716.

13. *Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Абгарян М.Г.* Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой. *Хирургия*. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; (2): 25–32. [*Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotelnikov A.G., Abgarian M.G.* Gastropancreatoduodenal resection for malignant tumors, complicated with obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011; (2): 25–32. (in Russian)].

14. *Duan F., Cui L., Bai Y., Li X., Yan J., Liu X.* Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2017; 17(1): 27. doi: 10.1186/s40644-017-0129-1.

15. *Yin T., Qin T., Wei K., Shen M., Zhang Z., Wen J., Pan S., Guo X., Zhu F., Wang M., Zhang H., Hillal M.A., Qin R.* Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2022; 105. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106799.

16. *Russell T.B., Aroori S.* Procedure-specific morbidity of pancreaticoduodenectomy: a systematic review of incidence and risk factors. *ANZ J Surg*. 2022; 92(6): 1347–55. doi: 10.1111/ans.17473.

17. *Dominguez O.H., Grigorian A., Wolf R.F., Imagawa D.K., Nahmias J.T., Jutric Z.* Delayed gastric emptying is associated with increased risk of mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Updates Surg*. 2023; 75(3): 523–30. doi: 10.1007/s13304-022-01404-4.

18. *Williamson C., Stenvall K., Wennerblom J., Andersson R., Andersson B., Tingstedt B.* Predictive Factors for Postoperative Pancreatic

Fistula: A Swedish Nationwide Register-Based Study. *World J Surg*. 2020; 44(12): 4207–13. doi: 10.1007/s00268-020-05735-4.

19. *Ellis R.J., Brock Hewitt D., Liu J.B., Cohen M.E., Merkow R.P., Bentrem D.J., Bilimoria K.Y., Yang A.D.* Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2019; 119(8): 1128–34. doi: 10.1002/jso.25464.

20. *Jin J., Xiong G., Li J., Guo X., Wang M., Li Z., Zhu F., Qin R.* Predictive factors of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Ann Transl Med*. 2021; 9(1): 41. doi: 10.21037/atm-20-1411.

21. *Andrianello S., Marchegiani G., Malleo G., Pollini T., Bonamini D., Salvia R., Bassi C., Landoni L.* Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(3): 264–9. doi: 10.1016/j.hpb.2016.11.011.

22. *Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V., Palazzo M., Belghiti J., Sauvanet A.* Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. *HPB (Oxford)*. 2016; 18(4): 367–74. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012.

23. *El Nakeeb A., El Sorogy M., Hamed H., Said R., Elrefai M., Ezzat H., Askar W., Elsabbagh A.M.* Biliary leakage following pancreaticoduodenectomy: Prevalence, risk factors and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019; 18(1): 67–72. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.10.005.

24. *Mazza M., Crippa S., Pecorelli N., Tamburino D., Partelli S., Castoldi R., Balzano G., Falconi M.* Duodeno-jejunal or gastro-enteric leakage after pancreatic resection: a case-control study. *Updates Surg*. 2019; 71(2): 295–303. doi: 10.1007/s13304-019-00637-0.

25. *Gungor F., Babayev A., Onak C., Acar T., Bag H., Kar H., Dilek O.* Mortality after pancreaticoduodenectomy: Single center outcomes. *HPB*. 2020; 22s2: 302. doi: 10.1016/j.hpb.2020.04.250.

26. *Gao F., Li J., Quan S., Li F., Ma D., Yao L., Zhang P.* Risk Factors and Treatment for Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy: A Case Series of 423 Patients. *Biomed Res Int*. 2016. doi: 10.1155/2016/2815693.

27. *Kasumova G.G., Eskander M.F., Kent T.S., Ng S.C., Moser A.J., Ahmed M., Pleskow D.K., Callery M.P., Tseng J.F.* Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB (Oxford)*. 2016; 18(10): 861–9. doi: 10.1016/j.hpb.2016.07.001.

28. *Grace P.A., Pitt H.A., Tompkins R.K., DenBesten L., Longmire W.P. Jr.* Decreased morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 1986; 151(1): 141–9. doi: 10.1016/0002-9610(86)90024-3.

29. *Crist D.W., Sitzmann J.V., Cameron J.L.* Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1987; 206(3): 358–65. doi: 10.1097/0000658-198709000-00014.

30. *Narayanan S., Martin A.N., Turrentine F.E., Bauer T.W., Adams R.B., Zaydfudim V.M.* Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*. 2018; 231: 304–8. doi: 10.1016/j.jss.2018.05.075.

31. *Lessing Y., Pencovich N., Nevo N., Lubezky N., Goykhman Y., Nakache R., Lahat G., Klausner J.M., Nachmany I.* Early reoperation following pancreaticoduodenectomy: impact on morbidity, mortality, and long-term survival. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1): 26. doi: 10.1186/s12957-019-1569-9.

32. *Sugimoto M., Takahashi S., Kojima M., Kobayashi T., Gotohda N., Konishi M.* In Patients with a Soft Pancreas, a Thick Parenchyma, a Small Duct, and Fatty Infiltration Are Significant Risks for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(5): 846–54. doi: 10.1007/s11605-017-3356-7.

33. *Schuh F., Mihaljevic A.L., Probst P., Trudeau M.T., Müller P.C., Marchegiani G., Besselink M.G., Uzunoglu F., Izbicki J.R., Falconi M., Castillo C.F., Adham M., Z'graggen K., Friess H., Werner J., Weitz J., Strobel O., Hackert T., Radenkovic D., Kelemen D., Wolfgang C., Miao Y.L., Shrikhande S.V., Lillemoe K.D., Dervenis C., Bassi C., Neoptolemos J.P., Diener M.K., Vollmer C.M. Jr, Büchler M.W.* A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2023; 277(3): 597–608. doi: 10.1097/SLA.0000000000004855.

34. *Dei H., Natsume S., Okuno M., Kawakatsu S., Hosoda W., Matsuo K., Hara K., Ito S., Komori K., Abe T., Nagino M., Shimizu Y.* Impact of pancreatic fat infiltration on postoperative pancreatic fistula occurrence in patients undergoing invagination pancreaticojejunostomy. *HPB (Oxford)*. 2022; 24(12): 2119–24. doi: 10.1016/j.hpb.2022.08.013.

35. *Lee K.F., Wong K.K.C., Lo E.Y.J., Kung J.W.C., Lok H.T., Chong C.C.N., Wong J., Lai P.B.S., Ng K.K.C.* What is the pancreatic duct size limit for a safe duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy? A retrospective study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022; 26(1): 84–90. doi: 10.14701/ahbps.21-054.

36. *Tewari M., Mahendran R., Kiran T., Verma A., Dixit V.K., Shukla S., Shukla H.S.* Outcome of 150 Consecutive Blumgart's Pancreaticojejunostomy After Pancreaticoduodenectomy. *Indian J Surg Oncol*. 2019; 10(1): 65–71. doi: 10.1007/s13193-018-0821-z.

37. *Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sitzmann J.V., Hruban R.H., Goodman S.N., Dooley W.C., Coleman J., Pitt H.A.* Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann*

- Surg. 1995; 221(6): 721–31; discussion 731–3. doi: 10.1097/0000658-199506000-00011.
38. Zimmitti G., Coppola A., Ardito F., Meniconi R., Ettorre G.M., Rosso E., Manzoni A., Colasanti M., Clemente G., Murazio M., Giuliani F. Outcomes comparison of Pancreato-Gastrostomy and Isolated Jejunal Loop Pancreato-Jejunostomy following Pancreato-Duodenectomy in patients with soft pancreas and at moderate-high risk for POPF: a retrospective multicenter experience-based analysis. *Updates Surg.* 2022; 74(1): 223–34. doi: 10.1007/s13304-021-01203-3.
39. Cao Z., Luo W., Qiu J., Liu Y., Zheng L., Zhang T. Is Invagination Anastomosis More Effective in Reducing Clinically Relevant Pancreatic Fistula for Soft Pancreas After Pancreaticoduodenectomy Under Novel Fistula Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 1637. doi: 10.3389/fonc.2020.01637.
40. Kakita A., Takahashi T., Yoshida M., Furuta K. A simpler and more reliable technique of pancreatojejunal anastomosis. *Surg Today.* 1996; 26(7): 532–5. doi: 10.1007/BF00311562.
41. Ma D., Du G., Yang J., Song J., Ma H., Wang J., Zhang T., Jin B. Clinical Application of a Modified Double Purse-String Continuous Suture Technique for Pancreaticojejunostomy: Reliable for Laparoscopic Surgery and Small Size Main Pancreatic Duct. *Biomed Res Int.* 2021. doi: 10.1155/2021/6676999.
42. Zhao A., Zhu Q., Qin X., Wang K., Tan K., Liu Z., Song W., Cheng Q., Li X., Chen Z., Liu Z., Yuan Y., Yang Z. A duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for small main pancreatic duct and soft pancreas in minimally invasive pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2023; 37(5): 3567–79. doi: 10.1007/s00464-022-09830-6.
43. Markar S.R., Vyas S., Karthikesalingam A., Imber C., Malago M. The impact of pancreatic duct drainage following pancreaticojejunostomy on clinical outcome. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(8): 1610–7. doi: 10.1007/s11605-012-1852-3.
44. Gurram R.P., S.L.H., Gnanasekaran S., Choudhury S.R., Pottakkat B., Raja K. External pancreatic ductal stenting in minimally invasive pancreatoduodenectomy: How to do it? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2023; 27(2): 211–6. doi: 10.14701/ahbps.22-098.
45. Guo C., Xie B., Guo D. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreatoduodenectomy? A meta-analysis. *Int J Surg.* 2022; 103. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106707.
46. Nikhil S., Halder P.J., Santhosh R., Ravindra N. Does the Anatomy of the Transected Pancreatic Neck Influence Post Whipple's Operation Pancreatic Fistula? *Indian J Surg Oncol.* 2019; 10(1): 31–6. doi: 10.1007/s13193-018-0747-5.
47. Ridolfi C., Angiolini M.R., Gavazzi F., Spaggiari P., Tinti M.C., Uccelli F., Madonini M., Montorsi M., Zerbi A. Morphohistological features of pancreatic stump are the main determinant of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Biomed Res Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/641239.
48. Kazantsev G.B., Spitzer A.L., Peng P.D., Ramirez R.M., Chang C.K., Tsai S., Aldakkak M., Huyser M.R., Dominguez D.A. Pancreaticogastrostomy as a fistula mitigating strategy for a high-risk pancreatic anastomosis following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2023; 25(1): 124–35. doi: 10.1016/j.hpb.2022.10.003.
49. Lassen K., Coolsen M.M., Slim K., Carli F., de Aguilar-Nascimento J.E., Schäfer M., Parks R.W., Fearon K.C., Lobo D.N., Demartines N., Braga M., Ljungqvist O., Dejong C.H.; *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN).* Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013; 37(2): 240–58. doi: 10.1007/s00268-012-1771-1.
50. Kuemmerli C., Tschuor C., Kasai M., Alseidi A.A., Balzano G., Bouwense S., Braga M., Coolsen M., Daniel S.K., Dervenis C., Falconi M., Hwang D.W., Kagedan D.J., Kim S.C., Lavu H., Liang T., Nussbaum D., Partelli S., Passeri M.J., Pecorelli N., Pillai S.A., Pillarisetty V.G., Pucci M.J., Su W., Sutcliffe R.P., Tingstedt B., van der Kolk M., Vrochides D., Wei A., Williamson C., Yeo C.J., Zani S., Zouros E., Abu Hilal M. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022; 109(3): 256–66. doi: 10.1093/bjs/znab436.
51. Prabhakaran S., Doraiswamy V.A., Nagaraja V., Cipolla J., Ofurum U., Evans D.C., Lindsey D.E., Seamon M.J., Kavuturu S., Gerlach A.T., Jaik N.P., Eijerman D.S., Papadimos T.J., Adolph M.D., Cook C.H., Stawicki S.P. Nasoenteric tube complications. *Scand J Surg.* 2012; 101(3): 147–55. doi: 10.1177/145749691210100302. Erratum in: *Scand J Surg.* 2013; 102(3): 215.
52. Yin J., Lu Z., Wu P., Wu J., Gao W., Wei J., Guo F., Chen J., Jiang K., Miao Y. Afferent Loop Decompression Technique is Associated with a Reduction in Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2018; 42(11): 3726–35. doi: 10.1007/s00268-018-4679-6.
53. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Geritsen A., Griffin O., Fingerhut A., Probst P., Abu Hilal M., Marchegiani G., Nappo G., Zerbi A., Amodio A., Perinel J., Adham M., Raimondo M., Asbun H.J., Sato A., Takaori K., Shrikhande S.V., Del Chiaro M., Bockhorn M., Izbicki J.R., Dervenis C., Charnley R.M., Martignoni M.E., Friess H., de Pretis N., Radenkovic D., Montorsi M., Sarr M.G., Vollmer C.M., Frulloni L., Büchler M.W., Bassi C. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2018; 164(5): 1035–48. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.040.
54. Klek S., Sierzega M., Turczynowski L., Szybinski P., Szczepanek K., Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology.* 2011; 141(1): 157–63, 163. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.040.
55. Bozzetti F., Braga M., Gianotti L., Gavazzi C., Mariani L. Post-operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2001; 358(9292): 1487–92. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06578-3.
56. Halle-Smith J.M., Pande R., Powell-Brett S., Pathak S., Pandanaboyana S., Smith A.M., Roberts K.J. Early oral feeding after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2022; 24(10): 1615–21. doi: 10.1016/j.hpb.2022.04.005.
57. Bayramov N., Mammadova S. A review of the current ERAS guidelines for liver resection, liver transplantation and pancreatoduodenectomy. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 82. doi: 10.1016/j.amso.2022.104596.
58. Lassen K., Kjaeve J., Felveit T., Tranø G., Sigurdsson H.K., Horn A., Revhaug A. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2008; 247(5): 721–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815cca68.
59. Wang S.Y., Hung Y.L., Hsu C.C., Hu C.H., Huang R.Y., Sung C.M., Li Y.R., Kou H.W., Chen M.Y., Chang S.C., Lee C.W., Tsai C.Y., Liu K.H., Hsu J.T., Yeh C.N., Yeh T.S., Hwang T.L., Jan Y.Y., Chen M.F. Optimal Perioperative Nutrition Therapy for Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review with a Component Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4049. doi: 10.3390/nu13114049.
60. Olakowski M., Grudzińska E. Pancreatic head cancer – Current surgery techniques. *Asian J Surg.* 2023; 46(1): 73–81. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.05.117.
61. Nassour I., Adam M.A., Kowalsky S., Al Masri S., Bahary N., Singh A.D., Lee K., Zureikat A., Panizza A. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for early-stage left-sided pancreatic adenocarcinoma: A propensity-matched analysis from a national cohort of distal pancreatectomies. *J Surg Oncol.* 2021; 123(1): 245–51. doi: 10.1002/jso.26267.
62. Greco S.H., August D.A., Shah M.M., Chen C., Moore D.F., Masanam M., Turner A.L., Jabbour S.K., Javidian P., Grandhi M.S., Kennedy T.J., Alexander H.R., Carpizo D.R., Langan R.C. Neoadjuvant therapy is associated with lower margin positivity rates after Pancreaticoduodenectomy in T1 and T2 pancreatic head cancers: An analysis of the National Cancer Database. *Surg Open Sci.* 2020; 3: 22–8. doi: 10.1016/j.sopen.2020.12.001.
63. Cools K.S., Sanoff H.K., Kim H.J., Yeh J.J., Stitzenberg K.B. Impact of neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after pancreatoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2018; 118(3): 455–62. doi: 10.1002/jso.25183.
64. Teng A., Nguyen T., Bilchik A.J., O'Connor V., Lee D.Y. Implications of Prolonged Time to Pancreaticoduodenectomy After Neoadjuvant Chemoradiation. *J Surg Res.* 2020; 245: 51–6. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.024.
65. Tomioka A., Shimizu T., Kagota S., Taniguchi K., Komeda K., Asakuma M., Hirokawa F., Uchiyama K. Association Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Intractable Serous Ascites After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(7): 3789–97. doi: 10.1245/s10434-020-09401-w.
66. Kamarajah S.K., Bundred J.R., Boyle C., Oo J., Pandanaboyana S., Loveday B. Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020; 90(11): 2201–10. doi: 10.1111/ans.15885.
67. Zettervall S.L., Ju T., Holzmacher J.L., Rivas L., Lin P.P., Vaziri K. Neoadjuvant Radiation Is Associated with Fistula Formation Following Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(6): 1026–33. doi: 10.1007/s11605-018-3725-x.
68. Hyman D.W., Almery T., Mujkanovic A., Hammons I, Tice M, Stauffer JA. Comparing Post-Operative Outcomes of Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Neoadjuvant Therapy Versus Surgery First Approach. *Am Surg.* 2022; 88(8): 1868–74. doi: 10.1177/00031348221087900.
69. Marchegiani G., Andrianello S., Nessi C., Sandini M., Maggino L., Malleo G., Paiella S., Polati E., Bassi C., Salvia R. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(3): 626–37. doi: 10.1245/s10434-017-6281-9.

Поступила/Received 20.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2024

Принята к публикации/Accepted 02.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель хирургической клиники лечебно-диагностического корпуса 2, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). SPIN-код: 8908-4761. Author ID (Scopus): 6506033368. Researcher ID (WOS): F-4740-2016. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Котельников Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8710-4003. Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии и гематологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5400-1301. Author ID (Scopus): 6507566208. ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-онколог онкологического отделения, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. SPIN-код: 7794-4210. Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Гостюнин Тимур Дмитриевич, студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань, Россия). SPIN-код: 3717-6713. ORCID: 0000-0001-7031-4206.

Карпеева Ольга Александровна, врач, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (Казань, Россия). ORCID: 0009-0004-3005-9545.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, научное редактирование.

Котельников Алексей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич: разработка концепции научной работы разработка дизайна исследования, научное редактирование.

Егоров Василий Иванович: обработка результатов исследования, написание статьи, редактирование.

Гостюнин Тимур Дмитриевич: обзор литературы, написание черновика статьи.

Карпеева Ольга Александровна: оформление статьи, анализ литературных источников.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, Professor, Head of Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University; Head of Surgical Clinic, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia). Author ID (Scopus): 6506033368. Researcher ID (WOS): F-4740-2016. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Aleksey G. Kotelnikov, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Mikhail D. Ter-Ovanesov, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology and Hematology, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6507566208. ORCID: 0000-0002-0042-1150.

Vasiliy I. Egorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University; Oncologist, Department of Oncology, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Timur D. Gostyunin, student, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). ORCID: 0000-0001-7031-4206.

Olga A. Karpeeva, MD, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia). ORCID: 0009-0004-3005-9545.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Foat Sh. Akhmetzyanov: general project management, study concept, scientific editing.

Alexey G. Kotelnikov: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

Mikhail D. Ter-Ovanesov: study concept and design, scientific editing.

Vasily I. Egorov: processing of research results, writing of the manuscript, editing.

Timur D. Gostyunin: literature review, drafting of the manuscript.

Olga A. Karpeeva: study design, data analysis.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Регентова О.С., Щербенко О.И., Кумирова Э.В., Антоненко Ф.Ф., Солодкий В.А. Терапия протонами в детской нейроонкологии. Потенциальные достоинства и соотношение между стоимостью и результатами. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 92–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-92-100

For citation: Regentova O.S., Shcherbenko O.I., Kumirova E.V., Antonenko F.F., Solodkiy V.A. Proton therapy in pediatric neuro-oncology. Potential advantages and the relationship between cost and results. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 92–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-92-100

ТЕРАПИЯ ПРОТОНАМИ В ДЕТСКОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДОСТОИНСТВА И СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ СТОИМОСТЬЮ И РЕЗУЛЬТАТАМИ

О.С. Регентова¹, О.И. Щербенко¹, Э.В. Кумирова^{1,2,3,4}, Ф.Ф. Антоненко¹,
В.А. Солодкий¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель исследования – проанализировать накопленный опыт и попытаться определить те клинические ситуации, в которых применение протонов окажется экономически и клинически более эффективным, чем фотонное излучение. **Материал и методы.** Проведен поиск и анализ доступных литературных источников, посвященных изучению оценки и сравнению эффективности протонного и фотонного пучка излучения в лечении опухолей центральной нервной системы, найденных в Medline, Embase и Кохрановской библиотеке, опубликованных за последние 25 лет. **Результаты.** Проведенный анализ доступных публикаций показал, что ускоренные протоны не улучшают показатели выживаемости и безрецидивного течения при всех формах опухолей головного мозга по сравнению с фотонным излучением ускорителей. Однако протоны позволяют существенно повысить уровень конформности распределения дозы облучения и снизить дозу на критические структуры (гипофиз, улитку, хрусталики глаз, гипоталамус). Благодаря этому уменьшается риск отдаленных последствий в виде нарушения слуха и зрения, снижения вероятности гормональных и когнитивных расстройств. Все это критически важно для потенциально излечимых злокачественных опухолей, таких как медуллобластома и герминома, для опухолей низкой степени злокачественности, таких как глиома Gr 1–2, или обладающих низкой потенцией к метастазированию, поскольку использование протонов, по сравнению с фотонами, уменьшает риск развития отдаленных последствий, ухудшающих качество жизни излеченных детей. **Заключение.** Лучевая терапия признана важным терапевтическим компонентом лечения и часто используется в стратегиях мультимодальной терапии опухолей центральной нервной системы у детей. Протонная лучевая терапия является одним из привлекательных методов проведения радиотерапии с минимальным распределением дозы на непораженные ткани и снижением поглощенной дозы. Прецизионность протонов приводит к снижению риска возникновения долгосрочных побочных эффектов, связанных с проведением данного вида лечения, и индукции вторичных злокачественных новообразований, что имеет особое значение для качества жизни.

Ключевые слова: опухоли мозга, дети, ускоренные протоны, фотонное излучение, качество жизни, нейроонкология, лучевая терапия.

PROTON THERAPY IN PEDIATRIC NEURO-ONCOLOGY. POTENTIAL ADVANTAGES AND THE RELATIONSHIP BETWEEN COST AND RESULTS

O.S. Regentova¹, O.I. Shcherbenko¹, E.V. Kumirova^{1,2,3,4}, F.F. Antonenko¹,
V.A. Solodkiy¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia
86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City, Healthcare Department
1/9, Chetverty Dobryninskiy Ln, Moscow, 119049, Russia

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim of study: to analyze the accumulated experience and try to identify those clinical situations in which the use of protons will be economically and clinically more effective than photon radiation therapy. **Material and Methods.** The articles devoted to the study of the evaluation and comparison of the effectiveness of proton and photon radiation beams in the treatment of tumors of the central nervous system and published over the past 25 years were searched in the Medline, Embase and the Cochrane Library databases. **Results.** The analysis of available publications has shown that accelerated protons do not improve survival rates and disease-free rates in all forms of brain tumors compared with photon therapy. However, protons can significantly increase the level of dose distribution conformity and reduce the dose to critical structures (pituitary gland, cochlea, eye lenses, hypothalamus), thus reducing the risk of hearing and visual impairment as well as hormonal and cognitive disorders. All this is critically important for potentially curable malignant tumors, such as medulloblastoma and germinoma, for low malignant potential tumors (grade 1–2 glioma) or tumors with decreased metastatic potential, since proton therapy compared to photon therapy reduces the risk of late side effects that worsen the quality of life of cured children. **Conclusion.** Central nervous system tumors are one of the most common solid malignant neoplasms in children. Radiation therapy (RT) is recognized as an important therapeutic component of treatment and is often used in strategies for multimodal therapy of tumors of the central nervous system in children. Proton radiation therapy is one of the attractive methods of radiotherapy with minimal dose distribution to normal tissues and a decrease in the absorbed dose. The precision of protons reduces the risk of long-term side effects associated with this type of treatment and the induction of secondary malignancies, which is of particular importance for the quality of life.

Key words: brain tumors, children, accelerated protons, photon radiation, quality of life, neurooncology, radiation therapy.

Введение

Опухоли головного мозга и других внутричерепных структур составляют около четверти всех злокачественных новообразований в детском и подростковом возрасте. В России ежегодно регистрируется около 500 новых случаев таких заболеваний [1]. Для их лечения, как правило, используется комплекс методов, среди которых ведущее место принадлежит лучевой терапии (ЛТ) [2]. Достижения комплексной терапии этих заболеваний выразились в повышении показателей выживаемости и длительности ремиссий. Увеличение продолжительности жизни больных актуализировало проблему отдаленных последствий ЛТ [3]. Именно последствия всего применяемого лечебного комплекса, и в первую очередь лучевой терапии, выражаются в снижении у излеченных от опухоли детей когнитивных функций, нарушении социальной адаптации, нейро-эндокринных расстройствах,

нарушении процессов роста, ухудшении слуха и зрения, развитии радиоиндуцированных злокачественных опухолей [4].

В значительной мере эти последствия связаны с недостаточным щажением критических структур мозга при использовании фотонного излучения. Частичное решение этой проблемы стало возможным с внедрением в практику ЛТ современных методик: интенсивно-модулированного облучения (IMRT) и модулированной по интенсивности арк-терапии (VMAT). Эти методики позволили существенно улучшить конформность распределения дозы в мишени и уменьшить дозы на критические структуры, но полностью исключить облучение здоровых тканей по ходу фотонного пучка до мишени и после нее при использовании этих методик невозможно, и здоровые критические структуры неизбежно попадают в зону облучения, хотя и в значительно меньших дозах, чем при конвенцио-

нальных методиках. Новые возможности концентрации дозы в очаге появились с внедрением в практику ЛТ пучков ускоренных протонов (УП). Показатель относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонного облучения составляет 1,1 по отношению к ОБЭ фотонного излучения [5], т.е. противоопухолевый эффект протонного и фотонного излучений практически одинаков и теоретически возможно использование УП в тех же ситуациях, что и фотонов линейных ускорителей или гамма-излучения телекобальтовых установок. Однако у УП имеется существенное преимущество перед фотонами, которое заключается в отдаче энергии не по ходу всего пучка, а только в конце пути, называемом пиком Брэгга. Максимум энергии пучка отдается в этом пике, до него доза отдаваемой тканям энергии минимальна, а после него практически равна нулю. Такое свойство протонов позволяет максимально ограничить степень облучения окружающих опухоль тканей, что актуально в практике детской онкологии, особенно при внутричерепных опухолях мозга [8].

Для отечественной онкологии терапия УП является относительно новым вариантом ЛТ, и протонными ускорителями располагают только несколько учреждений в стране. Тем не менее в отечественной литературе есть ряд публикаций, освещающих отечественный и зарубежный опыт применения УП в онкологической практике [6–9]. К настоящему времени уже накоплен значительный опыт использования данного вида излучения, в том числе и в практике онкопедиатрии при различных нозологических формах опухолей [10, 11]. Но большая часть публикаций закономерно посвящена результатам использования УП при внутричерепных опухолях.

Глиомы

Послеоперационная ЛТ является обязательным компонентом при лечении глиомы высокой степени злокачественности (ЗГ). Однако результаты комплексного лечения неудовлетворительны [12]. По данным T.J. Macdonald et al., только 24 % больных ЗГ пережили 5-летний срок после комплексного лечения (операция + химиотерапия + конформная ЛТ фотонами в дозе 59,4 Гр за 33 фракции). При этом у 11 из 76 больных имелись токсические осложнения со стороны ЦНС. Наиболее демонстративны возможности использования УП при диффузно растущих глиомах ствола мозга. A. Muroi et al. применили УП у 12 таких детей. Доза 54 Гр-экв подводилась за 30 фракций. Результаты сравнивались с полученными у 10 аналогичных больных после облучения фотонами. При удовлетворительной переносимости лечения и наблюдении в сроки от 4 до 48 мес показатели выживаемости в сроки 6, 12, 18 и 24 мес в группе получавших УП составили 66,8, 50, 41 и 20 % соответственно, т.е. они полностью равны результатам в контрольной

группе [13]. T. Vern-Gross et al. использовали УП у 34 детей, больных ЗГ. В зону облучения включалась ткань мозга, отступ – 2 см от края опухоли. При медиане срока наблюдения 18 мес у 20 (58,8 %) больных констатировано возобновление роста опухоли и у 6 (17,6 %) – выявлены метастазы. Обнадешивало только то, что состояние когнитивных и адаптационных функций оставалось на исходном уровне [14].

При глиомах низкой степени злокачественности (НЗГ) радикальное удаление обеспечивает 10-летнюю выживаемость до 90 %. При частичном удалении или неоперабельных НЗГ дополнение операции конформной ЛТ позволяет получить показатель 10-летней выживаемости, равный 95,9 %, и безрецидивного течения (БРТ) – 74,3 %. При этом почти у 5 % больных после фотонного облучения наблюдалась васкулопатия, преимущественно у детей, леченных в возрасте до 5 лет [15]. Результатам использования УП при НЗГ посвящен ряд работ. E.V. Hug et al. лечили протонным пучком 27 детей, больных радикально неоперабельной НЗГ. Использовались суммарные дозы от 50,4 до 63,0 Гр-экв (медиана – 55,2 Гр-экв). При среднем сроке наблюдения 3,3 года локальный контроль опухоли констатирован у 78 % больных и выживаемость – у 85 %. У одного больного развилась болезнь Мойямоия [16].

Обсуждая ЛТ при глиомах низкой степени злокачественности, нельзя не говорить о современных подходах в комплексном лечении таких детей. При принятии решения о необходимости противоопухолевого лечения после оперативного вмешательства (удаления или биопсии опухоли) современные программы уже не предусматривают лучевую терапию (ни протонную, ни фотонную) в качестве фронтлайнтиерапии у детей до 18-летнего возраста (Европейский проект LOGGIC 2020). Эффективность химио- и таргетной терапии продемонстрирована во многих публикациях. Такая стратегия предлагается с целью минимизации отдаленных последствий ЛТ у длительно живущих детей, какими являются пациенты с НЗГ. В первой линии терапии у таких больных предлагается использование в рандомизации 2 схем химиотерапии (бевацизумаб + винбластин или карбоплатин + винкристин), а также молекулярно-направленную таргетную терапию при выявлении соответствующих мутаций. У больных младше 10 лет и у больных с нейрофиброматозом в относительно «старых» программах лечения SIOP LGG 2004–2010 метод ЛТ вообще не рекомендован. Таким образом, необходимо тщательно оценить все риски лечения, прежде чем использовать любые варианты ЛТ у детей с НЗГ.

V.A. Greenberger et al. пролечили протонным пучком в суммарных дозах экв. 48,6–54 Гр 32 больных с глиомой НЗГ и получили показатель 8-летней выживаемости 100 %, при БРТ – 82,8 %.

Васкулопатия развилась у 6,2 % больных. При глиомах зрительного нерва стабилизация или улучшение зрительных функций достигнуты у 83 % больных [17].

Эти данные свидетельствуют, что при ЗГ облучение ускоренными протонами обеспечивает результаты, аналогичные наблюдаемым после облучения фотонами. Поскольку для большинства этих пациентов вероятность достижения стойкого эффекта минимальна и в течение короткого срока их жизни радиационные повреждения не успевают проявиться, применение УП не имеет преимуществ перед фотонами. Противоопухолевый эффект УП при НЗГ также аналогичен наблюдаемому после использования фотонов. Однако при этой форме опухоли в силу большой продолжительности жизни таких больных существенное значение имеет предупреждение отдаленных последствий ЛТ. Это особенно актуально при близости опухоли к таким критическим структурам, как гипофиз, гипоталамус, зрительные нервы, внутреннее ухо. Для таких категорий больных НЗГ УП, несомненно, являются с клинических позиций предпочтительным вариантом.

Медуллобластома

Краниоспинальное облучение в дозах, предусмотренных в более ранних протоколах для большинства больных медуллобластомой (МБЛ), сопровождалось значительными осложнениями, включая снижение интеллектуальных возможностей, гормональный дефицит, нарушение роста, снижение слуха [18]. Частота и выраженность этих осложнений уменьшились с внедрением более щадящих программ ЛТ и снижением дозы КСО (краниоспинальное облучение) до 24 Гр, но полностью избавить больных от последствий ЛТ с помощью фотонного излучения не удалось. В ретроспективных исследованиях по использованию УП при МБЛ в сравнении с результатами фотонного облучения показаны одинаковая противоопухолевая эффективность и частота ближайших осложнений. В работе В.Р. Eaton et al. после протонного или фотонного облучения больных МБЛ достигнут показатель 6-летнего БРТ, равный 78,8 и 76,5 % соответственно, хотя в группе протонного облучения у 3 больных выявлены вторые опухоли, чего не отмечено в группе фотонного облучения. В то же время анализ гистограмм распределения дозы при КСО свидетельствует, что в условиях использования протонного пучка имеется реальная возможность снизить дозы облучения на внутреннее ухо, гипофиз и хрусталики по сравнению с фотонным облучением [19]. В кооперированном исследовании А. Ruggi et al. оценили токсичность при использовании УП у 43 детей, больных МБЛ. По сравнению с группой детей, ранее получавших терапию фотонами, токсические осложнения при применении УП были менее выраженными и легко

корректировались терапией сопровождения [20]. S.J. Trybula et al. изучили отдаленные последствия двух вариантов послеоперационной ЛТ у 79 детей, больных МБЛ. Из них 30 получали ЛТ фотонами и 49 – УП. В среднем больные, облучавшиеся фотонами, наблюдались 105 мес, в группе УП – 56,8 мес. При динамическом наблюдении кавернозные ангиомы в ткани мозга выявлены у 86,7 % в группе фотонов и 85,7 % – в группе протонов. При протонной терапии эти повреждения обнаруживались в среднем через 18,2 мес, при фотонной – через 40,2 мес [21]. Нам пока не встретилось публикаций, в которых бы анализировались достоинства УП для облучения спинномозгового пространства в плане нарушения процессов роста позвоночника. Для оценки состояния репродуктивной системы, зрения и слуха у клинически излеченных детей пока недостаточны сроки наблюдения за больными МБЛ после использования УП. Хотя дозиметрические исследования свидетельствуют о возможности значимого снижения дозы облучения гипофиза, гипоталамуса, внутреннего уха, хрусталиков глаза при использовании УП по сравнению с фотонами, для суждения о более отдаленных последствиях необходимы более длительные сроки наблюдения.

Эпендимома

Более половины случаев эпендимомы выявляется у детей младше 3 лет и локализуется в задней черепной ямке. В лечении эпендимомы используются операция и послеоперационная лучевая терапия в суммарных дозах 50,5–59,4 Гр, независимо от вида источника облучения, за исключением полностью удаленной опухоли в степени дифференцировки Gr2. В зону облучения включается весь объем опухоли (GTV) плюс 1,5 см вокруг. Т.Е. Merchant et al. провели лечение фотонами 153 больных анапластической эпендимомой с использованием зоны отступа от GTV 1 см и получили показатель 7-летней выживаемости, равный 88,7 %, и показатель безрецидивного течения (БРТ) – 85 %. В 95 % случаев рецидивы локализовались внутри зоны облучения. Таким образом, этим исследованием доказана возможность сокращения объемов облучения [22].

С. Ares et al. использовали сканирующий пучок УП у 50 больных эпендимомой с включением вокруг зоны GTV 0,5–1 см и в суммарной дозе 54–60 Гр-экв. Показатель 5-летней выживаемости составил 84 %, БРТ – 78 %. Тяжелые токсические осложнения наблюдались у 3 (6 %) больных, в том числе односторонняя глухота у двух и фатальный некроз ствола мозга у одного пациента [23]. S.M. MacDonald et al. провели сравнительный анализ распределения дозы при использовании у больных эпендимомой ускоренных протонов и фотонного облучения интенсивно-модулированной методикой (IMRT). Авторы выяснили несколько

преимуществ протонного пучка: средняя доза облучения височной доли при использовании IMRT составила 16 Гр, при УП – 4 Гр. Гипофиз получил 16 Гр при IMRT и <1 сГр-экв при УП, гипоталамус – 10,7 Гр и 0,2 сГр-экв, левая улитка – 37 Гр и 2 сГр-экв соответственно [24].

В другой работе, объединяющей наблюдения за 70 больными эпендимомами, из которых 66 % подверглись субтотальному удалению опухоли и которым проводилось облучение УП фракциями 1,8 Гр-экв. в суммарных дозах от 50,4 до 60 Гр-экв, показатель трехлетней выживаемости составил 95 % и БРТ – 76 %. Ментальный индекс, оцениваемый в среднем через интервалы 2,2 года, снижался незначительно, заместительная гормональная терапия потребовалась 2 больным [25].

Основной причиной неудач лечения эпендимомы является местное рецидивирование. При выявлении рецидива необходимы повторная операция и повторная лучевая терапия. В.Р. Eaton et al. сообщили о результатах использования УП у 14 больных с рецидивом эпендимомы, ранее получавших облучение в дозе от 52,2 до 59,4 Гр. При повторном облучении в большинстве случаев использовалась суммарная доза более 50 Гр-экв. Токсичность II степени наблюдалась у 3 больных. Показатель трехлетнего бессобытийного течения составил 28,1 %, у 66 % больных выявлены отдаленные метастазы [26].

J.R. Gunther et al. провели сравнительный анализ МРТ-изображения мозга после облучения УП и фотонами. Патологические изменения в ткани мозга выявлены у 16 из 37 больных, получавших УП, и у 6 из 35 получавших фотонное облучение методикой IMRT. Повреждения ствола мозга были основной проблемой при эпендимоме задней черепной ямки при использовании УП. Клинические симптомы повреждения наблюдались у 7 больных, из них 3 получали IMRT и 4 – УП. Показатели 4-летней выживаемости были несколько лучше у больных, получавших УП [27]. Таким образом, на примере эпендимом также подтверждена идентичность результатов использования УП и фотонного излучения с явным преимуществом в плане дозовых нагрузок на критические органы при применении УП.

Герминома

Эта опухоль обладает высокой чувствительностью к ЛТ и химиотерапии, и в ее лечении используются оба метода. До 90 % этих больных излечиваются, и большая продолжительность жизни создает условия для проявления отдаленных последствий лечения. При герминативно-клеточной опухоли облучению подвергаются желудочки мозга в дозе 24 Гр за 12 фракций с последующей химиотерапией [28]. В прошлом при этих опухолях применялось краниоспинальное фотонное облучение или облучение всего объема головного

мозга в суммарной дозе 40–50 Гр, но такое лечение сопровождалось выраженной токсичностью. S. Acharya et al. сообщили о показателе 30-летней выживаемости после такого лечения, равном 61,9 %, но у этих больных риск смерти от нарушения мозгового кровообращения повышался в 59 раз, и кумулятивный показатель летальности от других опухолей через 25 лет составлял 16 %. В настоящее время этот вариант при отсутствии метастазов по ликворному пространству не используется [29]. Методика IMRT фотонным пучком линейного ускорителя обеспечивает снижение дозы на критические структуры [30]. Но согласно дозиметрическим исследованиям, облучение желудочковой системы при помощи УП имеет преимущества по сравнению с IMRT в виде снижения на 10–15 Гр дозы облучения здоровой ткани мозга. Однако для выводов об отдаленных результатах использования УП для ЛТ герминомы необходимы более длительные сроки наблюдения [31].

Краниофарингиома

Основным методом лечения краниофарингиомы (КФ) является операция. Однако тотальное удаление этой опухоли часто осложняется тяжелым неврологическим дефицитом, в связи с чем чаще выполняется субтотальное удаление с последующей конформной ЛТ в суммарной дозе 50–55 Гр [32]. Р. Klimo et al. применили такое лечение у 97 больных и у 18 в последующем наблюдали рецидив при показателях 5- и 10-летней выживаемости – 89 и 76 % соответственно [33]. Результаты использования УП при КФ отражены в ряде работ, и они примерно соответствуют результатам применения фотонного излучения [33, 34]. Т.Е. Merchant et al. показали, что при использовании УП в лечении КФ по сравнению с IMRT снижается доза на улитку, гипоталамус и весь мозг [35].

Отдаленные последствия облучения головного мозга у детей

Радиочувствительность головного мозга у детей выше, чем у взрослых. Даже простая КТ увеличивает риск развития злокачественной опухоли [36]. Осложнения такого лечения у детей выражаются нарушением гормонального профиля, проблемами роста, задержкой ментального развития. Степень этих нарушений зависит от дозы облучения, возраста в момент лечения, длительности наблюдения. УП позволяют обеспечить максимальную конформность облучения и уменьшить дозу на критические структуры мозга [37]. М.В. Pulsifer et al. проведен сравнительный анализ динамики IQ у 60 детей, получавших лечение при помощи УП и фотонов. При среднем сроке наблюдения 2,5 года в группе больных, получавших лечение УП, уровень IQ оставался стабильным, в группе леченных фотонами наблюдалось уменьшение этого показателя [38]. N. Yahya et al. представлен

анализ публикаций, посвященных состоянию когнитивных функций у больных, получавших лечение при помощи УП по сравнению с фотонным облучением. Во всех публикациях указывалось на значительно худшее состояние когнитивных функций после облучения фотонами. Отмечено также более выраженное снижение когнитивных функций после проведения краниоспинального облучения по сравнению с локальным [39].

Риск токсичности УП для ствола мозга равнозначен риску при использовании фотонов. М. Mizumoto et al. наблюдали 62 детей, получавших облучение УП с включением в зону облучения ствола мозга 5 и более лет назад. Токсичность II степени наблюдалась у 18 больных, и не наблюдалось случаев развития второй опухоли [40]. Тяжесть и выраженность нейрокогнитивных и эндокринных расстройств при облучении УП зависят от зоны облучения. Так, после лечения при помощи УП 77 больных краниофарингиомой в медианном возрасте 9,6 года и при медианной суммарной дозе 52,2 Гр-экв у 13 % из них развился синдром Мойжамой, у 40 % ухудшилось зрение, у 94 % развились гормональные нарушения, требующие заместительной терапии [41].

Одним из недостатков протонной терапии является высокая стоимость оборудования и его эксплуатации по сравнению с традиционными гамма-аппаратами и линейными ускорителями. Сравнить соотношение цена-качество протонной и фотонной терапии затруднительно в силу разнообразия клинических ситуаций, неопределенности исходов лечения, характера отдаленных последствий для различных возрастных групп пациентов. К сожалению, в доступной литературе нам не встретилось данных о стоимости данного варианта лечения в России, и мы можем говорить только о данных, приводимых авторами из США. Примерная стоимость курса облучения УП в США составляет 40 000 \$. В работе V. Verma et al. проведен систематический анализ терапии протонами при различных локализациях опухолей. Учитывались не только стоимость лучевой терапии, но и затраты на лечение осложнений ЛТ. Наиболее оптимальным было соотношение цены и качества при лечении опухолей у детей. К примеру, использование УП при раке предстательной железы у взрослых больных оценивалось почти в 22 000 \$, а лечение фотонным излучением методикой IMRT – в 19 500 \$. Лечение медуллобластомы у ребенка с помощью УП стоило 12 364 \$, конвенциональной ЛТ – 5 129 \$, т.е. в 4 раза дешевле. Но лечение осложнений после использования УП стоило 5 121 \$, а после конвенциональной терапии – 40 967 \$, общий расход на ЛТ и последующее лечение одного больного медуллобластомой составил при применении УП 17 484 \$ и фотонной ЛТ – 46 096 \$. Таким образом, использование УП позволило сэкономить 28 613 \$ по сравнению с обычной ЛТ [42]. Близкие данные

приводят в статье R.B. Mailhot Vega et al. Так, использование УП при медуллобластоме позволяет сэкономить 23 600 евро по сравнению с расходами при использовании конвенциональной ЛТ [43]. Коллектив авторов из Канады в 2021 г. провел анализ 215 публикаций о терапии взрослых и детей с помощью УП 19 различных нозологических форм опухолей. По сравнению с фотонной терапией у детей использование УП при опухолях мозга позволяет получить показатели выживаемости и БРТ, сопоставимые с результатами фотонного излучения, но при менее выраженных отдаленных последствиях. По мнению этих авторов, медуллобластома является единственной опухолью, лечение которой при помощи УП позволяет получить существенную экономию средств по сравнению с фотонным облучением за счет сокращения расходов на коррекцию последствий ЛТ. Оценить соотношение стоимость-результаты при лечении с помощью УП других нозологических форм опухолей у детей авторам не удалось [44].

Обсуждение

Ускоренные протоны в настоящее время используются в лучевой терапии при тех же клинических ситуациях, что и при лечении фотонным излучением. Накопленный опыт использования УП свидетельствует о равных показателях выживаемости и безрецидивного течения при использовании обоих видов ионизирующего излучения. Использование протонного пучка не устранило главные причины неудач при лечении злокачественных опухолей: местное рецидивирование и отдаленное метастазирование. Однако протоны имеют важное преимущество по сравнению с фотонами: они позволяют обеспечить большую конформность распределения дозы и обеспечить лучшую защиту критических структур. Это особенно важно при лечении больных с опухолями ЦНС, поскольку в мозге сосредоточены все центры контроля жизненно важных функций организма. В многочисленных работах показано, что после лечения внутричерепных опухолей при помощи УП по сравнению с лечением фотонными пучками у длительно живущих больных менее выражены когнитивные нарушения, реже страдают органы слуха и зрения, более сохранены эндокринные функции. Хотя полностью исключить риск развития поздних лучевых повреждений после использования УП невозможно, особенно при облучении опухолей, находящихся в контакте с критическими структурами. Прежде всего, это касается опухолей в зонах, прилегающих к стволу мозга и к гипофизу. Более щадящий характер лечения при помощи УП в первую очередь важен для потенциально излечимых больных, для которых возможно прогнозировать большую продолжительность жизни. К сожалению, для части онкологических больных при сегодняшнем уровне развития онкологии отсутствует

возможность излечения. Это касается больных злокачественными глиомами полушарий и ствола мозга, генерализованными формами остеогенных и мягкотканых сарком и другими солидными опухолями, резистентными к существующим схемам химиотерапии. Очевидно, что у таких больных применение УП не имеет клинических преимуществ и для них вполне адекватное паллиативное

лечение можно провести фотонным излучением ускорителя или гамма-установки, применение которых экономически более обосновано.

История применения ускоренных протонов для лечения детей, больных опухолями, пока недостаточна для полноценной оценки отдаленных результатов, анализа возможных последствий, в том числе риска радиационного канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 239 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].
2. Geyer J.R., Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T. Children's Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.
3. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T., Friedman D.L., Marina N., Hobbie W., Kadan-Lottick N.S., Schwartz C.L., Leisenring W., Robison L.L.; *Childhood Cancer Survivor Study*. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(15): 1572–82. doi: 10.1056/NEJMsa060185.
4. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(14): 2328–38. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425.
5. Paganetti H., Niemierko A., Ancukiewicz M., Gerweck L.E., Goitein M., Loeffler J.S., Suit H.D. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(2): 407–21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02754-2.
6. Щербенко О.И. Ускоренные протоны в лечении опухолей ЦНС у детей. *Практическая онкология.* 2017; 18(3): 298–306. [*Shcherbenko O.I. Accelerated protons in the treatment of CNS tumors in children: a review of the literature. Practical Oncology.* 2017; 18(3): 298–306. (in Russian)].
7. Забелин М.В., Климанов В.А., Галаяудинова Ж.Ж., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Шелухина Е.В. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективные исследования. *Исследования и практика в медицине.* 2018; 5(1): 82–95. [*Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galyaudinova J.J., Samoilov A.S., Lebedev A.O., Shelyhina E.V. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects. Research and Practical Medicine Journal.* 2018; 5(1): 82–95. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10.
8. Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В. Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(2): 127–35. [*Solodky V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V. Comparison of the effectiveness of proton and photon therapy in patients with brain tumors. Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(2): 127–35. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135.
9. Гордон К.Б., Смык Д.И., Гулидов И.А. Протонная терапия в лечении опухолей области головы и шеи: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2021; 13(4): 70–81. [*Gordon K.B., Smyk D.I., Gulidov I.A. Proton therapy in the treatment of tumors of the head and neck: the state of the problem and prospects for development (review). Modern Technologies in Medicine.* 2021; 13(4): 70–81. (in Russian)].
10. Oshiro Y., Mizumoto M., Okumura T., Sugahara S., Fukushima T., Ishikawa H., Nakao T., Hashimoto T., Tsuboi K., Ohkawa H., Kaneko M., Sakurai H. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 142. doi: 10.1186/1748-717X-8-142.
11. Oshiro Y., Sugahara S., Fukushima T., Okumura T., Nakao T., Mizumoto M., Hashimoto T., Tsuboi K., Kaneko M., Sakurai H. Pediatric nasopharyngeal carcinoma treated with proton beam therapy. Two case reports. *Acta Oncol.* 2011; 50(3): 470–3. doi: 10.3109/0284186X.2010.509106.
12. MacDonald T.J., Arenson E.B., Ater J., Sposto R., Bevan H.E., Bruner J., Deutsch M., Kurczynski E., Luerssen T., McGuire-Cullen P., O'Brien R., Shah N., Steinbok P., Strain J., Thomson J., Holmes E., Vezina G., Yates A., Phillips P., Packer R. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933. *Cancer.* 2005; 104(12): 2862–71. doi: 10.1002/cncr.21593.

13. Muroi A., Mizumoto M., Ishikawa E., Ihara S., Fukushima H., Tsurubuchi T., Sakurai H., Matsumura A. Proton therapy for newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36(3): 507–12. doi: 10.1007/s00381-019-04420-9.
14. Vern-Gross T.Z., Schreiber J.E., Broniscer A., Wu S., Xiong X., Merchant T.E. Prospective evaluation of local control and late effects of conformal radiation therapy in children, adolescents, and young adults with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014; 16(12): 1652–60. doi: 10.1093/neuonc/nou101.
15. Merchant T.E., Kun L.E., Wu S., Xiong X., Sanford R.A., Boop F.A. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22): 3598–604. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9494.
16. Hug E.B., Muentner M.W., Archambeau J.O., DeVries A., Liwnicz B., Loreda L.N., Grove R.I., Slater J.D. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol.* 2002; 178(1): 10–7. doi: 10.1007/s00066-002-0874-2.
17. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H., MacDonald S.M., Jones R.M., Butler W.E., Huang M.S., Marcus K.J., Oberg J.A., Tarbell N.J., Yock T.I. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(5): 1060–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
18. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvet A., Gentet J.C., Lejars O., Frappaz D., Doz F., Riolland X., Pichon F., Bertozzi A.I., Chastagner P., Couanet D., Habrand J.L., Raquin M.A., Le Deley M.C., Kalifa C.; *French Society of Paediatric Oncology*. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005; 6(8): 573–80. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70252-7.
19. Eaton B.R., Esiashvili N., Kim S., Patterson B., Weyman E.A., Thornton L.T., Mazewski C., MacDonald T.J., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(6): 881–7. doi: 10.1093/neuonc/nov302.
20. Ruggi A., Melchionda F., Sardi I., Pavone R., Meneghelo L., Kitanovski L., Zalet L.Z., Farace P., Zucchelli M., Scagnet M., Toni F., Righetto R., Cianchetti M., Prete A., Greto D., Cammelli S., Morganti A.G., Rombi B. Toxicity and Clinical Results after Proton Therapy for Pediatric Medulloblastoma: A Multi-Centric Retrospective Study. *Cancers (Basel).* 2022; 14(11): 2747. doi: 10.3390/cancers14112747.
21. Trybula S.J., Youngblood M.W., Kemeny H.R., Clark J.R., Karas C.L., Hartsell W.F., Tomita T. Radiation Induced Cavernomas in the Treatment of Pediatric Medulloblastoma: Comparative Study Between Proton and Photon Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.760691.
22. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(3): 258–66. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70342-5.
23. Ares C., Albertini F., Frei-Welte M., Bolsi A., Grotzer M.A., Goitein G., Weber D.C. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol.* 2016; 128(1): 137–45. doi: 10.1007/s11060-016-2090-4.
24. MacDonald S.M., Safai S., Trofimov A., Wolfgang J., Fullerton B., Yeap B.Y., Bortfeld T., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(4): 979–86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.065.
25. MacDonald S.M., Sethi R., Lavally B., Yeap B.Y., Marcus K.J., Caruso P., Pulsifer M., Huang M., Ebb D., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol.* 2013; 15(11): 1552–9. doi: 10.1093/neuonc/not121.
26. Eaton B.R., Chowdhry V., Weaver K., Liu L., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiation Oncol.* 2015; 116(2): 301–8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.023.
27. Gunther J.R., Sato M., Chintagumpala M., Ketonen L., Jones J.Y., Allen P.K., Paulino A.C., Okcu M.F., Su J.M., Weinberg J., Boehling N.S., Khatua S., Adesina A., Dauser R., Whitehead W.E., Mahajan A. Imaging

Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93(1): 54–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.018.

28. Calaminus G., Kortmann R., Worch J., Nicholson J.C., Alapette C., Garré M.L., Pate C., Ricardi U., Saran F., Frappaz D. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol.* 2013; 15(6): 788–96. doi: 10.1093/neuonc/not019.

29. Acharya S., DeWees T., Shinohara E.T., Perkins S.M. Long-term outcomes and late effects for childhood and young adulthood intracranial germinomas. *Neuro Oncol.* 2015; 17(5): 741–6. doi: 10.1093/neuonc/nou311.

30. Yang J.C., Terezakis S.A., Dunkel L.J., Gilheeny S.W., Wolden S.L. Intensity-Modulated Radiation Therapy With Dose Painting: A Brain-Sparing Technique for Intracranial Germ Cell Tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(4): 646–51. doi: 10.1002/pbc.25867.

31. Park J., Park Y., Lee S.U., Kim T., Choi Y.K., Kim J.Y. Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 135. doi: 10.1186/s13014-015-0441-5.

32. Minniti G., Saran F., Traish D., Soomal R., Sardell S., Gonsalves A., Ashley S., Warrington J., Burke K., Mosleh-Shirazi A., Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol.* 2007; 82(1): 90–5. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.005.

33. Klimo P., Venable G.T., Boop F.A., Merchant T.E. Recurrent craniopharyngioma after conformal radiation in children and the burden of treatment. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15(5): 499–505. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14384.

34. Bishop A.J., Greenfield B., Mahajan A., Paulino A.C., Okcu M.F., Allen P.K., Chintagumpala M., Kahalley L.S., McAleer M.F., McGovern S.L., Whitehead W.E., Grosshans D.R. Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma: multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(2): 354–61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.051.

35. Merchant T.E., Hua C.H., Shukla H., Ying X., Nill S., Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51(1): 110–7. doi: 10.1002/pbc.21530.

36. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M., Rajaraman P., Sir Craft A.W., Parker L., Berrington de González A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380(9840): 499–505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.

37. Fuss M., Hug E.B., Schaefer R.A., Nevinny-Stickel M., Miller D.W., Slater J.M., Slater J.D. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45(5): 1117–26. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00337-5.

38. Pulsifer M.B., Sethi R.V., Kuhlthau K.A., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93(2): 400–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.012.

39. Yahya N., Manan H.A. Neurocognitive impairment following proton therapy for paediatric brain tumour: a systematic review of post-therapy assessments. *Support Care Cancer.* 2021; 29(6): 3035–47. doi: 10.1007/s00520-020-05808-z.

40. Mizumoto M., Murayama S., Akimoto T., Demizu Y., Fukushima T., Ishida Y., Oshiro Y., Numajiri H., Fuji H., Okumura T., Shirato H., Sakurai H. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci.* 2017; 108(3): 444–7. doi: 10.1111/cas.13140.

41. Jimenez R.B., Ahmed S., Johnson A., Thomas T., Depauw N., Horick N., Tansky J., Casey L., Evans C.L., Pulsifer M., Ebb D., Butler W.E., Fullerton B., Nancy J., Tarbell N.J., Torunn I., Yock T.I., MacDonald S.M. Proton Radiation Therapy for Pediatric Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(5): 1480–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.045.

42. Verma V., Mishra M.V., Mehta M.P. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 2016; 122(10): 1483–501. doi: 10.1002/cncr.29882.

43. Mailhot Vega R.B., Kim J., Bussièrè M., Hattangadi J., Hollander A., Michalski J., Tarbell N.J., Yock T., MacDonald S.M. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer.* 2013; 119(24): 4299–307. doi: 10.1002/cncr.28322.

44. Ontario Health (Quality). Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021; 21(1): 1–142.

Поступила/Received 13.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2024

Принята к публикации/Accepted 25.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Регентова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой терапии детей с койками онкологии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9657-0598. ORCID: 0000-0002-0219-7260.

Щербенко Олег Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-организационного отдела, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: sherbenko@mail.ru. SPIN-код: 9818-9276. ORCID: 0000-0003-0786-5448.

Кумирова Элла Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России; заместитель главного врача по онкологии, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; научный консультант НИИ ДГиО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; заведующая кафедрой паллиативной педиатрии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): ACC-2499-2022. ORCID: 0000-0001-6125-2410.

Антоненко Федор Федорович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6582-8081. ORCID: 0000-0001-5900-6755.

Солодкий Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9556-6556. ORCID: 0000-0002-1641-6452.

ВКЛАД АВТОРОВ

Регентова Ольга Сергеевна: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Щербенко Олег Ильич: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Кумирова Элла Вячеславовна: анализ научного материала, научное редактирование статьи.

Антоненко Федор Федорович: окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Солодкий Владимир Алексеевич: окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Regentova, MD, PhD, Head of the Children's Oncology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0219-7260.

Oleg I. Shcherbenko, MD, Professor, Chief Researcher, Scientific and Organizational Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: sherbenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0786-5448.

Ella V. Kumirova, MD, Professor, Chief Researcher, Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia; Deputy Chief Physician for Oncology, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City, Healthcare Department; Scientific Consultant of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Palliative Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): ACC-2499-2022. ORCID: 0000-0001-6125-2410.

Fedor F. Antonenko, MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Radiation Therapy and complex methods of cancer treatment, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5900-6755.

Vladimir A. Solodkiy, MD, Professor, Academician of RAS, Director, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1641-6452.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga S. Regentova: development of the concept of scientific work, drafting of the manuscript, critical revision with introduction of valuable intellectual content.

Oleg I. Shcherbenko: planning of the review concept, literature analysis on the review topic, writing the text of the article, final editing and approval of the published version of the article.

Ella V. Kumirova: analysis of scientific material, scientific editing of the article.

Fyodor F. Antonenko: final editing and approval of the published version of the article.

Vladimir A. Solodkiy: final editing and approval of the published version 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.

Для цитирования: Середя Е.Е., Чернышова А.Л., Мамонова Т.Ю., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Кондакова И.В. Ассоциация медиаторов жировой ткани с развитием злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 101–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110

For citation: Sereda E.E., Chernyshova A.L., Mamonova T.Yu., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Sidenko E.A., Korshunov D.A., Kondakova I.V. Association of adipose tissue mediators with the development of cancer in patients with metabolic syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 101–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110

АССОЦИАЦИЯ МЕДИАТОРОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С РАЗВИТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Е. Середя^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, Т.Ю. Мамонова¹, Г.В. Какурина^{1,2},
Н.В. Юнусова^{1,2}, Е.А. Сиденко^{1,2}, Д.А. Коршунов¹, И.В. Кондакова¹

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

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о взаимосвязи медиаторов жировой ткани с течением злокачественных новообразований у больных с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Используя электронные ресурсы поисковых систем PubMed и eLIBRARY, проведен литературный обзор научных трудов за последние 20 лет, содержащих доказательную экспериментальную и клиническую базу по обсуждаемым вопросам. Из 400 найденных по ключевым словам публикаций в обзор включено 58 исследований. **Результаты.** Имеются данные о неблагоприятном течении онкологических заболеваний у больных с метаболическим синдромом, что обусловлено наличием общих патогенетических путей. В обзоре особое внимание уделено медиаторам жировой ткани, регулирующим течение воспаления, и обсуждается их вовлечение в патогенез рака. Рассмотрена связь адипокинов жировой ткани и эффектов специализированных проразрешающих медиаторов (СпРМ), которые являются метаболитами полиненасыщенных жирных кислот (резольвины, протектины и марезины). Освещены ассоциации медиаторов, регулирующих интенсивность воспаления, с метаболическим синдромом и злокачественными новообразованиями. **Заключение.** Более подробное изучение данного вопроса будет способствовать пониманию патогенеза злокачественных новообразований при метаболическом синдроме и поиску адекватных предиктивных маркеров для выбора наиболее эффективной медикаментозной стратегии коррекции метаболического синдрома, которую можно было бы применить у пациентов с онкологической патологией.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, метаболический синдром, адипокины, специализированные проразрешающие медиаторы (СпРМ), метаболиты полиненасыщенных жирных кислот.

ASSOCIATION OF ADIPOSE TISSUE MEDIATORS WITH THE DEVELOPMENT OF CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

E.E. Sereda^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, T.Yu. Mamonova¹, G.V. Kakurina^{1,2},
N.V. Yunusova^{1,2}, E.A. Sidenko^{1,2}, D.A. Korshunov¹, I.V. Kondakova¹

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

The aim of the study was to summarize the available data on the relationship between adipose tissue mediators and cancer in patients with metabolic syndrome. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the PubMed and eLIBRARY databases. Of the 400 articles published over the past 20 years, 58 studies were included in the review. **Results.** There is evidence of an unfavorable course of cancer in patients with metabolic syndrome that is explained by the presence of common pathogenetic pathways. In this review, special attention is paid to adipose tissue mediators that regulate the course of inflammation. The involvement of adipose tissue mediators in the pathogenesis of cancer is discussed. The relationship between adipokines of adipose tissue and the effects of specialized pro-resolving mediators (SpRM), which are metabolites of polyunsaturated fatty acids (resolvins, protectins and maresins), are considered. The associations of mediators that regulate the intensity of inflammation with the metabolic syndrome and cancer are discussed. **Conclusion.** Further studies will contribute to a better understanding of the relationship between metabolic syndrome and cancer and the search for adequate predictive markers to select the most effective drug strategy for correcting metabolic syndrome.

Key words: cancer, metabolic syndrome, adipokines, specialized pro-resolving mediators (SpRMs), metabolites of polyunsaturated fatty acids.

Метаболический синдром и злокачественные новообразования

Понятие «метаболический синдром» (МС) охватывает такие клинические и метаболические характеристики, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенное артериальное давление, наличие про-тромботических и провоспалительных состояний. Абдоминальное ожирение является ключевым параметром, который активирует большую часть пути метаболического синдрома [1]. В связи с высокой социальной значимостью нарушений, сопровождающих МС и ухудшающих течение ряда патологических состояний, включая онкологическую и сердечно-сосудистую патологии, Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии разработаны клинические рекомендации по ведению больных с МС, которые содержат критерии его диагностики [2].

Доказано, что наличие МС ассоциировано с развитием ряда злокачественных новообразований у лиц обоего пола. Для мужчин выявлены значимые ассоциации между метаболическим синдромом и раком печени, колоректальным раком (КРР), раком мочевого пузыря и предстательной железы. У женщин выявлена взаимосвязь с развитием рака эндометрия, колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) в постменопаузе [3–5]. Наличие МС существенно снижает показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных раком эндометрия, а также ассоциировано с клиническими характеристиками опухолевого процесса (стадия FIGO, степень дифференцировки, сосудистая инвазия, размер опухоли и наличие метастазов в лимфоузлах) [6, 7]. При раннем РМЖ продемонстрирована взаимосвязь худших показателей общей и безрецидивной выживаемости с наличием отдельных компонентов МС [8]. При КРР на фоне метаболического синдрома показатели общей выживаемости были хуже по сравнению с больными

без МС. Независимыми предикторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, были признаки, характерные для метаболического синдрома, такие как наличие инсулинорезистентности, высокий индекс массы тела (ИМТ) и повышенное содержание триацилглицеролов (ТАГ) в сыворотке крови [9–11].

Существуют общие пути патогенеза многих злокачественных новообразований (ЗНО) и МС. Доказаны целесообразность и необходимость коррекции метаболического синдрома при онкологическом процессе [1, 12]. Тем не менее до настоящего времени нет адекватных предиктивных маркеров для выбора наиболее эффективной медикаментозной стратегии коррекции МС, которую можно бы было применить у пациентов с онкологической патологией.

Среди предполагаемых механизмов, объясняющих вклад МС в формирование коморбидных состояний (включая ЗНО, сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет 2-го типа), можно выделить 3 основных пути: инсулинорезистентность, хроническое воспаление и нейрогормональная активация [13], которые вызывают дополнительное нарушение углеводного и липидного обменов. На этом фоне наблюдается угнетение иммунологической реактивности [14], постоянно присутствует провоспалительная среда, которая способствует развитию опухолевой трансформации [15] и оказывает влияние на процессы ангиогенеза и метастазирования [16]. При наличии инсулинорезистентности в жировой ткани активируются процессы спонтанного липолиза, что приводит к хроническому повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови, оказывая повреждающее действие на В-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, приводя к гиперинсулинемии [17]. Сопровождающие метаболический синдром гипергликемия, постоянно повышенный уровень инсулина, в сочетании с нарушенным балансом адипокинов (гиперлептинемия и снижение

уровня адипонектина) в сыворотке крови способствуют развитию опухолевого процесса, оказывая влияние на процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, клеточной подвижности, а также вызывая повреждение ДНК активными формами кислорода. Кроме того, адипокины оказывают влияние на активацию транскрипционных факторов, факторов роста и их рецепторов, таких как AMPK, SREBP-1, PPAR α , STAT3, NF- κ B, HIF α -1 и ER α , фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы IGF-I, IGF-II, IGFBRs, а также рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-IR), что объединяет патогенетические пути ЗНО и МС [18].

Существует ряд исследований, свидетельствующих об участии низкоинтенсивных хронических воспалительных реакций, сопровождающих МС, в развитии опухолевой трансформации. В частности, при ожирении, сопровождающем МС, постоянное присутствие провоспалительных медиаторов, которые продуцирует жировая ткань (цитокины, адипокины, а также липидные медиаторы), не позволяет адекватно завершиться процессам воспаления и реализовать стадию разрешения воспалительного процесса. В то же время при опухолевом процессе постоянно присутствует провоспалительная среда, формирующая микроокружение опухоли и состоящая из сложной сети гетерогенных типов клеток. Микроокружение опухоли включает инфильтрирующие иммунные клетки, тучные клетки и антиген-презентирующие клетки (макрофаги и дендритные клетки), гранулоциты, а также ассоциированные с раком фибробласты, эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс и другие компоненты стромы. Разрушение нормальных функций этой сложной сети может вызвать дисфункцию эпителия и, в конечном счете, канцерогенез, а также стимуляцию роста опухолей [19, 20].

Участие медиаторов жировой ткани, регулирующих течение воспаления, в патогенезе рака

В жировой ткани существует идеальный баланс между адипоцитами и иммунными клетками, который теряется при ожирении, приводя к локальному хроническому слабому воспалению, связанному с повышенным риском развития рака. Иммунные клетки, инфильтрируя жировую ткань пациентов с ожирением, регулируют местные иммунные реакции, увеличивая уровни провоспалительных цитокинов и адипокинов, тем самым поддерживая развитие опухоли [21]. Показано, что вырабатываемые жировой тканью цитокины (в частности, IL-6 и TNF- α) активируют пути STAT3 и NF- κ B и способствуют выживанию, пролиферации и метастазированию раковых клеток [22]. Важным медиатором, регулирующим воспалительные реакции, являются адипокины, продуцируемые жировой тканью. Наиболее изученный адипокин

жировой ткани – адипонектин, проявляющий противовоспалительные свойства, а также снижающий пролиферативную активность клеток. Кроме того, адипонектин оказывает влияние на углеводный и липидный обмен – стимулирует окисление жирных кислот, повышая чувствительность тканей к инсулину [23]. Показано, что при раке эндометрия (РЭ) низкий уровень адипонектина в сыворотке крови (<8 мг/л) связан с большей агрессивностью опухолевого процесса, более частым лимфогенным метастазированием и низкой степенью дифференцировки. Высокий уровень адипонектина перед операцией при РЭ является благоприятным фактором прогноза отдаленной безрецидивной выживаемости [24]. Среди адипокинов с провоспалительным действием можно выделить лептин, резистин и висфатин. Основная роль лептина – регулирование потребления и расхода энергии [25]. При абдоминальном ожирении уровень лептина резко возрастает, оказывая стимулирующее действие на клеточный иммунный ответ и усиливая выработку провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6), ослабляя активность противовоспалительного адипонектина [26]. В литературе имеются данные относительно ассоциации уровня лептина и рецептора к лептину при колоректальном раке. Показано, что в сыворотке крови пациентов с КРР наблюдалось значительное повышение уровня лептина. Кроме того, в опухолях, не экспрессирующих рецепторы к лептину, значительно снижена пролиферация, в то время как высокие уровни экспрессии рецептора к лептину были ассоциированы с интенсивными процессами неоангиогенеза и увеличением метастатического потенциала [27]. При РЭ выявлены увеличение уровня лептина и его способность активировать транскрипционный фактор STAT, повышая инвазивный потенциал опухоли. Кроме того, более высокая тканевая концентрация лептина положительно коррелирует со степенью инвазии миометрия и метастазами в лимфатические узлы, что в конечном итоге приводит к худшему прогнозу [24]. Резистин – «гормон инсулинорезистентности» и провоспалительный адипокин, угнетает адипогенез. Висфатин – провоспалительный адипокин, проявляющий инсулиноподобное действие, уровень которого повышается при ожирении [28]. Также он действует как фактор, который способствует экспрессии различных провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1B и IL-6, способствует дифференцировке В-клеток [22]. При РМЖ и РЭ наблюдается повышенная экспрессия резистина. При РЭ демонстрируются повышенные уровни висфатина по сравнению со здоровыми женщинами. Высокие уровни резистина и висфатина связаны с антиапоптотическим, пролиферативным и проангиогенным действием, создающим благоприятные условия для образования метастазов [29]. Также показано, что висфатин значительно влияет

на прогрессирование рака эндометрия посредством активации рецептора инсулина (IR) и сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK/ERK [30].

Важными компонентами в метаболизме жировой ткани и в опухолевом процессе являются жирные кислоты, хорошо известны их энергетическая роль (β -окисление жирных кислот), пластическая функция (входят в состав фосфолипидов и триацилглицеролов) и участие в сигнальных реакциях посредством их окисления, в ходе которого образуются медиаторы с плеiotропными эффектами. В частности, показано, что опухолевые клетки могут перепрограммировать свой метаболизм жирных кислот, развивая метаболическую пластичность (что может пригодиться опухоли на этапе пролиферации), а также отменять регулирующее влияние некоторых сигнальных путей [31]. Кроме того, в настоящее время активно изучаются эффекты специализированных проразрешающих медиаторов (СПРМ), которые являются метаболитами полиненасыщенных жирных кислот. Суперсемейство СПРМ включает липоксины, резольвины, протектины и марезины, которые являются продуктами метаболизма ω -6 и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот [32]. Данные метаболиты регулируют эндогенные программы разрешения воспаления, ограничивая дальнейшую инфильтрацию тканей нейтрофилами и стимулируя опосредованное местными иммунными клетками (например, макрофагами) очищение очага воспаления от апоптотических полиморфноядерных нейтрофилов, клеточного дебриса, а также контррегуляцию продукции эйкозаноидов/цитокинов, обладающих провоспалительным действием, адекватно завершая, таким образом, воспалительные реакции. Следовательно, недостаточная секреция и/или дисфункция СПРМ не позволяет своевременно завершить воспаление, что приводит к хронизации этого процесса [33, 34]. В то же время при злокачественных новообразованиях наблюдается угнетение синтеза специализированных проразрешающих медиаторов, обладающих мощным противовоспалительным действием [33, 35]. К ЗНО, при которых описана защитная роль СПРМ, относятся рак полости рта, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, печени, легких, меланома [36].

Основной путь биосинтеза СПРМ включает кооперативное действие между 5-липоксигеназой лейкоцитов и 12-липоксигеназой тромбоцитов. В полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови ω -6 арахидоновая кислота (С 20:4) метаболизирует до образования лейкотриена (ЛТ) А₄ (который обладает провоспалительным действием), а затем с помощью 12-липоксигеназы преобразуется в липоксины [34, 37]. Липоксины являются мощными противовоспалительными биорегуляторами, подавляющими воспаление и активирующими процессы разрешения и восстановления, в частности, при метаболическом синдроме [38]. Результатом

действия липоксинов являются ингибирование хемотаксиса и миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления, блокирование перекисного окисления липидов, активация NF- κ B и подавление синтеза провоспалительных цитокинов. Показано, что при метаболическом синдроме снижены уровни и чувствительность жировой ткани к СпМВ [39].

Резольвины, протектины и марезины образуются из ω -3 полиненасыщенных жирных кислот: эйкозапентаеновой (С 20:5, ЭПК, или тимнодоновая кислота) и докозагексаеновой (С 22:6, ДГК, или цервоновая кислота). Основные эффекты резольвинов, протектинов и марезинов как противовоспалительных медиаторов связаны с тем, что они останавливают приток лейкоцитов в очаг воспаления, проводя своего рода «зачистку», и снижают высвобождение цитокинов [40]. Марезины, полученные из ДГК по 12-липоксигеназному пути, синтезируются макрофагами и, помимо участия в воспалительных реакциях в качестве противовоспалительного агента, обладают антиноцицептивным действием и участвуют в регенерации тканей [41]. Резольвины и марезины способны стимулировать поляризацию макрофагов М1 в М2, таким образом влияя на процессы репарации [42]. Кроме того, пластическая поляризация макрофагов участвует в онкогенезе. М1-поляризованные макрофаги опосредуют быстрое воспаление, а также могут вызывать мутагенез, индуцированный воспалением. М2-поляризованные макрофаги подавляют быстрое воспаление, но могут способствовать прогрессированию опухоли. В эксперименте показано, что при раке предстательной железы в системе совместного культивирования раковых клеток и макрофагов как с докозагексаеновой жирной кислотой, так и с резольвином Д, ее производным, наблюдалось значительное ингибирование пролиферации раковых клеток. Резольвин Д1 и резольвин Д2 ингибировали поляризацию макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также проявляли противовоспалительные эффекты, ингибируя LPS-интерферон (IFN)- γ -индуцированную поляризацию М1, также стимулируя интерлейкин-4 (IL-4)-опосредованную поляризацию М2а. Эти результаты позволяют предположить, что регуляция поляризации макрофагов с помощью резольвинов может быть потенциальным терапевтическим подходом при лечении рака предстательной железы [43]. Помимо участия в разрешении воспаления, резольвины тоже способны проявлять обезболивающий эффект. В частности, в эксперименте на мышах показано снижение болевой реакции, вызванной воспалением, а также острой и хронической послеоперационной и нейропатической болевой реакции. На мышинной модели рака кости выявлена антиноцицептивная активность резольвинов D1 и E1, которая проявляется в снижении теплового и механического воздействия [44].

Кроме того, обязательно следует учитывать, что хроническое низкоинтенсивное воспаление, сопровождающее как МС, так и опухолевый процесс, может быть обратимым состоянием. Для этого необходимо создать условия, способствующие адекватному завершению воспалительного процесса. На стадии разрешения воспалительного процесса поэтапно должно произойти снижение уровня провоспалительных цитокинов, которое приведет к изменению метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, и биосинтетические пути должны переключиться от синтеза провоспалительных липидных медиаторов (лейкотриенов и простагландинов) на образование специализированных медиаторов, участвующих в разрешении воспаления с противовоспалительным действием (СпМВ – липоксинов, резольвинов, протектинов и марезинов) [45]. Следовательно, баланс цитокинов, адипокинов и СпРМ может быть значим как при воспалительных заболеваниях, так и при онкологической патологии.

Благодаря открытию СпРМ и их эффектов может быть реализован новый превентивный терапевтический подход для многих заболеваний человека, в основе патогенеза которого лежит низкоинтенсивное хроническое воспаление [46]. Эндогенное производство СпРМ, полученных из ω -3 жирных кислот, можно модулировать приемом добавок незаменимых жирных кислот. Было показано, что применение добавок ω -3 полиненасыщенных жирных кислот увеличивало выработку резольвина D5 как в группе здоровых добровольцев, так и у пациентов с заболеваниями периферических артерий. При этом в крови снижалась активация циркулирующих фагоцитов и подавлялось воспаление [47]. В то же время при ряде патологических состояний образование этих СпРМ может нарушаться. Так, при наличии ожирения, сопровождающего метаболический синдром, наблюдается дисбаланс выработки СпРМ, проявляющийся в снижении образования производных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. На мышинных моделях продемонстрировано, что диета с высоким содержанием жиров способствует блокировке выработки СпРМ [48]. Употребление добавок, содержащих ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, в течение 3 мес у пациенток с ожирением сопровождалось снижением уровня триацилглицеролов в сыворотке крови, снижением уровня инсулина сыворотки крови, а также выраженным противовоспалительным эффектом, который проявлялся в изменении концентрации цитокинов, молекул адгезии, концентрации белков острой фазы воспаления и липидных медиаторов (резольвин D1, резольвин D2), тогда как у пациенток, принимающих плацебо, подобные изменения не были выявлены [49]. Дальнейшее изучение эффектов и способов получения СпРМ может быть перспективным направлением для разработ-

ки практических инструментов борьбы со ЗНО и кардиометаболическими расстройствами [50].

Обнаруженные биологические эффекты данных метаболитов полиненасыщенных жирных кислот обеспечивают как их противовоспалительную активность, так и действие, способствующее разрешению воспалительного процесса и адекватному его завершению. Выявленные эффекты могут играть роль в улучшении прогноза течения опухолевого процесса при эффективной коррекции МС. СпМВ могут смещать поляризацию макрофагов с M1 на M2, тем самым влияя на биологическое поведение опухоли, тем не менее этот вопрос нуждается в детальном изучении. Кроме того, возможны и другие механизмы влияния медиаторов жировой ткани на течение опухолевого процесса.

Ассоциации медиаторов, регулирующих интенсивность воспаления, с метаболическим синдромом и злокачественными новообразованиями

Хорошо изучены молекулярные аспекты участия МС в канцерогенезе, такие как гиперинсулинемия и резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперэстрогемия, гиперлептинемия и снижение уровня адипонектина в сыворотке крови. Все эти факторы участвуют в клеточной пролиферации, апоптозе, ангиогенезе, клеточной подвижности, повреждении ДНК активными формами кислорода вследствие избытка глюкозы. Кроме того, показано влияние адипокинов на активацию транскрипционных факторов и факторов роста и их рецепторов, таких как AMPK, SREBP-1, PPAR α , STAT3, NF- κ B, HIF α -1 и ER α , фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы, IGF-I, IGF-II, IGF-BPs, а также рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-IR), что объединяет патогенетические пути злокачественных новообразований и метаболического синдрома [18].

В настоящее время мало изучена взаимосвязь адипокинов и СпРМ. Имеющиеся литературные данные в основном касаются проблем ожирения и метаболического синдрома. Все исследователи сходятся во мнении, что имеется благоприятное действие ω -3 жирных кислот на инсулинорезистентность и воспаление, вызванное ожирением [51, 52]. Кроме того, метаболиты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот могут модулировать выделение адипокинов, а сами обладают противовоспалительным эффектом и способствуют разрешению воспаления [39]. В частности, показано, что ω -3-жирные кислоты снижают уровень лептина и повышают уровень адипонектина за счет активации гена PPAR- γ и снижают уровень висфатина, лептина и резистина [22]. В эксперименте на мышах показано, что маресин-1 и резольвин улучшают чувствительность тканей к инсулину, маресин-1 значительно повышает уровень мРНК адипонектина, стимулирует высвобождение ади-

понектина, снижает уровень интерлейкина-1 и ослабляет воспаление в жировой ткани как на модели генетически обусловленного ожирения, так и при ожирении, связанном с высококалорийной диетой [52, 53]. Кроме того, показано, что у пациентов с МС (без онкологической патологии) после снижения веса статистически значимо повышается уровень резольвина Е в нейтрофилах [54]. При раке эндометрия и колоректальном раке, протекающем на фоне МС, показано, что адипокины сыворотки крови у этих больных вовлечены в процессы инвазии и метастазирования. В частности, в сыворотке крови больных раком эндометрия с метаболическим синдромом уровень лептина был в 3,6 раза выше, а уровень адипонектина на 52 % ниже, чем у больных РЭ без метаболического синдрома. Содержание лептина и адипонектина при РЭ ассоциировалось с наличием цервикальной инвазии, а также с наличием обменных нарушений. У больных раком ободочной кишки уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови не зависел от наличия метаболического синдрома, но при этом снижение уровня лептина было ассоциировано с

наличием лимфогенных метастазов [55]. У пациентов с колоректальным раком без МС показано значительное снижение содержания липоксина А4 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми добровольцами. В ткани КРР выявлено снижение содержания противовоспалительного липоксина А4 при высоком содержании провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 по сравнению с окружающими тканями. Кроме того, на модели КРР *in vitro* показано, что липоксин А4 может ингибировать рост и миграцию клеток, не оказывая существенного влияния на апоптоз опухолевых клеток [56]. Кроме того, проканцерогенное действие СпРМ, помимо влияния на противовоспалительную активность, связывают еще и с такими критическими для опухоли процессами, как ангиогенез. В частности, на клеточных линиях рака желудка было показано влияние резольвина Д1 и липоксина В4 на снижение экспрессии мРНК проангиогенных факторов и снижение высвобождения VEGF-A через сигнальный путь STAT-3 [57]. При раке поджелудочной железы показано значимое увеличение (в 2–10 раз) содержания липоксинов



Рис. 1. Патогенез злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig.1. Pathogenesis of cancer in metabolic syndrome patients. Note: created by the authors

А4, В4 и резольвинов Д1, Д2 в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Важно отметить, что в данном исследовании пациенты и здоровые добровольцы имели нормальную массу тела. Кроме того, с помощью метода ROC-анализа показан высокий диагностический потенциал резольвина Д1 как маркера рака поджелудочной железы [56]. В эксперименте на MCF7 клеточных линиях РМЖ показано, что резольвин Д2 может синтезироваться как опухолевыми клетками, так и окружающими клетками стромы, а также присутствует в плазме в биологически активных концентрациях. Кроме того, резольвин Д2 (в концентрации от 10 до 1000 нМ) способствовал пролиферации экспрессирующих рецепторы эстрогена опухолевых клеток линии (MCF-7), не влияя на количество ER-отрицательных клеток линии рака молочной железы MDA-MB-231 [58].

Исходя из вышесказанного, патогенез злокачественных новообразований на фоне МС может быть представлен следующим образом: метаболический синдром, включающий в качестве основного компонента ожирение, а в качестве дополнительных компонентов – нарушения углеводного и липидного обмена, и/или артериальную гипертензию, сопровождается инсулинорезистентностью и присутствием постоянной провоспалительной среды. Эти два ведущих патогенетических факто-

ра при метаболическом синдроме усугубляются и поддерживаются нарушением в метаболизме адипокинов, продуцируемых жировой тканью, а также блокировкой выработки СпРМ с противовоспалительным действием. На фоне этих метаболических нарушений, провоцируемых ожирением, возникают благоприятные условия для опухолевой трансформации и усугубляется течение опухолевого процесса (рис. 1).

Таким образом, можно сделать заключение, что важным условием течения опухолевого процесса является дисбаланс эндогенных провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Вероятно, ингибирование синтеза специализированных проразрешающих медиаторов может участвовать в регуляции перехода хронического низкоинтенсивного воспаления в рак, так как происходит пролонгированное воздействие их предшественников с провоспалительным действием. Данное взаимодействие нуждается в дальнейшем детальном изучении. Кроме того, совсем нет информации о взаимосвязи адипокинов и СпРМ при злокачественных новообразованиях, протекающих на фоне МС, хотя, вероятно, именно эти исследования могут прояснить возможность использования данных показателей в качестве маркеров эффективной коррекции метаболических нарушений у больных со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mili N., Paschou S.A., Goulis D.G., Dimopoulos M.A., Lambrinoudaki I., Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine*. 2021; 74(3): 478–97. doi: 10.1007/s12020-021-02884-x.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, разработанные по поручению Минздрава России и утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии. М., 2013. [*Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome developed on behalf of the Russian Ministry of Health and approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Specialized Commission on Cardiology*. Moscow, 2013. (in Russian)].
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Шаншашвили Е.В. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(1): 5–12. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Shanshashvili E.V. Hormonal and energetic changes in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(1): 5–12. (in Russian)].
- Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Kishkina A.Y., Spirina L.V. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5): 807–12. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
- Conteduca V., Caffo O., Galli L., Maugeri A., Scarpi E., Maines F., Chiuri V.E., Lolli C., Kinspergher S., Schepisi G., Santoni M., Santini D., Fratino L., Burgio S.L., Salvi S., Menna C., De Giorgi U. Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018; 36(5). doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.007.
- Kokts-Porietis R.L., McNeil J., Nelson G., Courneya K.S., Cook L.S., Friedenreich C.M. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol*. 2020; 158(3): 727–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.488.
- Yang X., Li X., Dong Y., Fan Y., Cheng Y., Zhai L., Zhang S., Zhou J., Wang J. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.780769.
- Buono G., Crispo A., Giuliano M., De Angelis C., Schettini F., Forestieri V., Lauria R., De Laurentiis M., De Placido P., Rea C.G., Pacilio C., Esposito E., Grimaldi M., Nocerino F., Porciello G., Giudice A., Amore A., Minopoli A., Botti G., De Placido S., Trivedi M.V., Arpino G. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 182(2): 401–9. doi: 10.1007/s10549-020-05701-7.
- Li Y., Zhao J., Wu X., Zhang Y., Jin Y., Cai W. Clinical and genomic characteristics of metabolic syndrome in colorectal cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(4): 5442–60. doi: 10.18632/aging.202474.
- Bhorne R., Peppas N., Karar S., McDonnell D., Mirnezami A., Hamady Z. Metabolic syndrome is a predictor of all site and liver-specific recurrence following primary resection of colorectal cancer: Prospective cohort study of 1006 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(7): 1623–8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.12.016.
- Han F., Wu G., Zhang S., Zhang J., Zhao Y., Xu J. The association of metabolic syndrome and its components with the incidence and survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021; 17(2): 487–97. doi: 10.7150/ijbs.52452.
- Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863.
- Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferra Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 786. doi: 10.3390/ijms23020786.
- Glivic Z., Zaric B., Resanovic I., Obradovic M., Mitrovic A., Radak D., Isenovic E.R. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15(1): 30–9. doi: 10.2174/1570161114666161007164510.
- McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36(1): 14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
- Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol*. 2019; 21. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070.
- Иванов В.В., Шахристова Е.В., Стеновая Е.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(3): 32–9. [Ivanov V.V., Shakhristova Y.V., Stepovaya Y.A., Nosareva O.L., Fyodorova T.S., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Oxidative stress: its role in

- insulin secretion, hormone reception by adipocytes and lipolysis in adipose tissue. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13(3): 32–9. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
18. *Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Chernyshova A.L., Kudryavtsev I.V., Tsydenova A.A.* Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018; 14(3): 134–40. doi: 10.1111/ajco.12780.
 19. *Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D.* Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J*. 2021; 45(3): 285–311. doi: 10.4093/dmj.2020.0250.
 20. *Chen M., Linstra R., van Vugt M.A.T.M.* Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022; 1877(1). doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188661.
 21. *Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S., Nigro E., Porcile C., Bianco A., Daniele A., Moncharmont B.* Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 839. doi: 10.3390/ijms20040839.
 22. *Garikapati K.K., Ammu V.V.R.K., Krishnamurthy P.T., Chintamaneni P.K., Pindiprolu S.K.S.S.* Type-II endometrial cancer: role of adipokines. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(2): 239–49. doi: 10.1007/s00404-019-05181-1.
 23. *Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y.* Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019; 129(10): 3990–4000. doi: 10.1172/JCI129187.
 24. *Ślabuszczyńska-Józwiak A., Łukaszuk A., Janicka-Kośnik M., Wdowiak A., Jakiel G.* Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5307. doi: 10.3390/ijms23105307.
 25. *Daley-Brown D., Oprea-Ilieș G.M., Lee R., Pattillo R., Gonzalez-Perez R.R.* Molecular cues on obesity signals, tumor markers and endometrial cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015; 21(1): 89–106. doi: 10.1515/hmbci-2014-0049.
 26. *Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K.* [Biological role of adipokines and their association with morbid conditions]. *Vopr Pitani*. 2017; 86(2): 5–13. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
 27. *Socol C.T., Chira A., Martínez-Sánchez M.A., Nuñez-Sánchez M.A., Maerescu C.M., Mierlita D., Rusu A.V., Ruiz-Alcaraz A.J., Trif M., Ramos-Molina B.* Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9): 4713. doi: 10.3390/ijms23094713.
 28. *Ilhan T.T., Kebapçılar A., Yılmaz S.A., İlhan T., Kerimoglu O.S., Pekin A.T., Akyurek F., Unlu A., Celik C.* Relations of Serum Visfatin and Resistin Levels with Endometrial Cancer and Factors Associated with its Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(11): 4503–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4503.
 29. *Stepień S., Olczyk P., Gola J., Komosińska-Vassev K., Mielczarek-Palaca A.* The Role of Selected Adipocytokines in Ovarian Cancer and Endometrial Cancer. *Cells*. 2023; 12(8): 1118. doi: 10.3390/cells12081118.
 30. *Michalczyk K., Niklas N., Rychlicka M., Cymbaluk-Płoska A.* The Influence of Biologically Active Substances Secreted by the Adipose Tissue on Endometrial Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 494. doi: 10.3390/diagnostics11030494.
 31. *Vriens K., Christen S., Parik S., Broekaert D., Yoshinaga K., Talebi A., Dehairs J., Escalona-Noguero C., Schmieder R., Cornfield T., Charlton C., Romero-Pérez L., Rossi M., Rinaldi G., Orth M.F., Boon R., Kerstens A., Kwan S.Y., Faubert B., Méndez-Lucas A., Kopitz C.C., Chen T., Fernandez-García J., Duarte J.A.G., Schmitz A.A., Steigemann P., Najimi M., Hägebarth A., van Ginderachter J.A., Sokal E., Gotoh N., Wong K.K., Verfaillie C., Derua R., Munck S., Yuneva M., Beretta L., DeBerardinis R.J., Swinnen J.V., Hodson L., Cassiman D., Verslype C., Christian S., Grünewald S., Grünewald T.G.P., Fendt S.M.* Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity. *Nature*. 2019; 566(7744): 403–6. doi: 10.1038/s41586-019-0904-1.
 32. *Куликов В.А., Гребенников И.Н.* Резолины, протектины, мареины: новые медиаторы воспаления. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012; 2: 25–30. [Kulikov V.A., Grebennikov I.N. Resolvins, protectins, maresins: new mediators of inflammation. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2012; 2: 25–30. (in Russian)].
 33. *Panigrahy D., Gilligan M.M., Serhan C.N., Kashfi K.* Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2021; 227. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107879.
 34. *Tang S., Wan M., Huang W., Stanton R.C., Xu Y.* Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018. doi: 10.1155/2018/2380319.
 35. *Kelly A.G., Panigrahy D.* Targeting Angiogenesis via Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023; 13(3). doi: 10.1101/cshperspect.a041172.
 36. *Liotti F., Marotta M., Melillo R.M., Prevete N.* The Impact of Resolution of Inflammation on Tumor Microenvironment: Exploring New Ways to Control Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(14): 3333. doi: 10.3390/cancers14143333.
 37. *Dyall S.C., Balas L., Bazan N.G., Brenna J.T., Chiang N., da Costa Souza F., Dalli J., Durand T., Galano J.M., Lein P.J., Serhan C.N., Taha A.Y.* Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Prog Lipid Res*. 2022; 86. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101165.
 38. *Doğan E.S.K., Doğan B., Fentoğlu Ö., Kirzioğlu F.Y.* The role of serum lipoxin A4 levels in the association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Periodontol Implant Sci*. 2019; 49(2): 105–13. doi: 10.5051/jpis.2019.49.2.105.
 39. *Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A.* Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome. *J Obes*. 2020. doi: 10.1155/2020/5762395.
 40. *Börgešon E., Godson C.* Resolution of inflammation: therapeutic potential of pro-resolving lipids in type 2 diabetes mellitus and associated renal complications. *Front Immunol*. 2012; 3: 318. doi: 10.3389/fimmu.2012.00318.
 41. *Kolawole O.R., Kashfi K.* NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1432. doi: 10.3390/ijms23031432.
 42. *Serhan C.N., Levy B.D.* Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 2657–69. doi: 10.1172/JCI97943.
 43. *Shan K., Feng N., Cui J., Wang S., Qu H., Fu G., Li J., Chen H., Wang X., Wang R., Qi Y., Gu Z., Chen Y.Q.* Resolvin D1 and D2 inhibit tumour growth and inflammation via modulating macrophage polarization. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(14): 8045–56. doi: 10.1111/jcmm.15436.
 44. *Ji R.R.* Specialized Pro-Resolving Mediators as Resolution Pharmacology for the Control of Pain and Itch. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2023; 63: 273–93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-084047.
 45. *Martínez-Fernández L., Laiglesia L.M., Huerta A.E., Martínez J.A., Moreno-Aliaga M.J.* Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015; 121(Pt A): 24–41. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.07.003.
 46. *Serhan C.N., Sulciner M.L.* Resolution medicine in cancer, infection, pain and inflammation: are we on track to address the next Pandemic? *Cancer Metastasis Rev*. 2023; 42(1): 13–7. doi: 10.1007/s10555-023-10091-5.
 47. *Harwood J.L.* Polyunsaturated Fatty Acids: Conversion to Lipid Mediators, Roles in Inflammatory Diseases and Dietary Sources. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10). doi: 10.3390/ijms24108838.
 48. *Al-Shaer A.E., Buddenbaum N., Shaikh S.R.* Polyunsaturated fatty acids, specialized pro-resolving mediators, and targeting inflammation resolution in the age of precision nutrition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021; 1866(7). doi: 10.1016/j.bbalip.2021.158936.
 49. *Polus A., Zapala B., Razny U., Gielicz A., Kiec-Wilk B., Malczewska-Malec M., Sanak M., Childs C.E., Calder P.C., Dembinska-Kiec A.* Omega-3 fatty acid supplementation influences the whole blood transcriptome in women with obesity, associated with pro-resolving lipid mediator production. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1861(11): 1746–55. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.005.
 50. *Dubé L., Spahis S., Lachaine K., Lemieux A., Monhem H., Poulin S.M., Randoll C., Travaillaud E., Ould-Chikh N.E., Marcil V., Delvin E., Levy E.* Specialized Pro-Resolving Mediators Derived from N-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Role in Metabolic Syndrome and Related Complications. *Antioxid Redox Signal*. 2022; 37(1–3): 54–83. doi: 10.1089/ars.2021.0156.
 51. *Sáinz N., Fernández-Galilea M., Costa AGV, Prieto-Hontoria P.L., Barraco G.M., Moreno-Aliaga M.J.* n-3 polyunsaturated fatty acids regulate chemerin in cultured adipocytes: role of GPR120 and derived lipid mediators. *Food Funct*. 2020; 11(10): 9057–66. doi: 10.1039/d0fo01445a.
 52. *Martínez-Fernández L., González-Muniesa P., Laiglesia L.M., Sáinz N., Prieto-Hontoria P.L., Escoté X., Odriozola L., Corrales F.J., Arbones-Mainar J.M., Martínez J.A., Moreno-Aliaga M.J.* Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. *FASEB J*. 2017; 31(5): 2135–45. doi: 10.1096/fj.201600859R.
 53. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Жиwei Zh., Wei W.* Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. *Вопросы онкологии*. 2015; 61(4): 619–23. [Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatohina O.V., Frolova A.E., Zhiwei Zh., Wei W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: relationship with tumor invasion and metastasis. *Problems in Oncology*. 2015; 61(4): 619–23. (in Russian)].
 54. *Barden A., Shinde S., Tsai J.J., Croft K.D., Beilin L.J., Puddey I.B., Mori T.A.* Effect of weight loss on neutrophil resolvins in the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019; 148: 25–9. doi: 10.1016/j.plefa.2019.07.001.

55. Liu H., Zeng J., Huang W., Xu Q., Ye D., Sun R., Zhang D. Colorectal Cancer Is Associated with a Deficiency of Lipoxin A₂, an Endogenous Anti-inflammatory Mediator. *J Cancer*. 2019; 10(19): 4719–30. doi: 10.7150/jca.32456.
56. Blogowski W., Dolegowska K., Deskur A., Dolegowska B., Starzynska T. Lipoxins and Resolvins in Patients With Pancreatic Cancer: A Preliminary Report. *Front Oncol*. 2022; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.757073.
57. Torres W., Pérez J.L., Díaz M.P., D'Marco L., Checa-Ros A., Carrasquero R., Angarita L., Gómez Y., Chacín M., Ramírez P., Villasmil N., Durán-Agüero S., Cano C., Bermúdez V. The Role of Specialized Pro-resolving Lipid Mediators in Inflammation-Induced Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(16). doi: 10.3390/ijms241612623.
58. Al-Zaubai N., Johnstone C.N., Leong M.M., Li J., Rizzacasa M., Stewart A.G. Resolvin D2 supports MCF-7 cell proliferation via activation of estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 351(1): 172–80. doi: 10.1124/jpet.114.214403.

Поступила/Received 29.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2023

Принята к публикации/Accepted 22.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серда Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, 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). E-mail: shashova7ssmu@gmail.com. SPIN-код: 5079-8784. Researcher ID (WOS): D-1472-2012. Author ID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Мамонова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5118-9698.

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, 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: 1896-3144. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Сиденко Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3736-0140. Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021. Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9832-5229. Researcher ID (WOS): C-9900-2017. Author ID (Scopus): 37037590600. ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

Серда Елена Евгеньевна: разработка концепции статьи, дизайна, написание обзора.

Чернышова Алена Леонидовна: анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Мамонова Татьяна Юрьевна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Какурина Гелена Валерьевна: анализ и интерпретация данных, написание обзора.

Юнусова Наталья Валерьевна: анализ и интерпретация данных, критический пересмотр.

Сиденко Евгения Александровна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Кондакова Ирина Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

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 Кондакова И.В. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Elena E. Sereda, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: shashova7ssmu@gmail.com. Researcher ID (WOS): D-1472-2012. Author ID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Gynecological Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Tatiana Yu. Mamonova, MD, PhD, Therapist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, 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): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Evgenia A. Sidenko, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021. Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Dmitry A. Korshunov, MD, PhD, Research, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9900-2017. Author ID (Scopus): 37037590600. ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena E. Sereda: study concept and design, writing of the manuscript.

Alena L. Chernyshova: data analysis and interpretation, scientific editing.

Tatiana Yu. Mamonova: selection of publications, literature data analysis.

Gelena V. Kakurina: data analysis and interpretation, review writing.

Natalya V. Yunusova: data analysis and interpretation, critical revision.

Evgenia A. Sidenko: selection of publications, literature data analysis.

Dmitry A. Korshunov: selection of publications, literature data analysis.

Irina V. Kondakova: critical revision with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

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. Kondakova I.V. 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.

Для цитирования: *Jabran Muhammad, Rangraze Imran*. Объяснение сложного взаимодействия: загрязнение окружающей среды токсичными веществами и риск развития рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-111-118

For citation: *Jabran Muhammad, Rangraze Imran*. Unravelling the complex interplay: environmental mixtures and breast cancer risk. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(2): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-111-118

UNRAVELLING THE COMPLEX INTERPLAY: ENVIRONMENTAL MIXTURES AND BREAST CANCER RISK

Muhammad Jabran, Imran Rangraze

RAK Medical and Health Science University, RAK, UAE

Abstract

Background. Globally, breast cancer ranks as the fourth most frequent reason for mortality when it comes to fatalities from cancer. The worrisome increases in rates of occurrence and death observed during the previous thirty years or more can be linked to several factors, such as changes in risk factor profiles, advancements in cancer registration, and the development of more effective detection technology. A strong association exists between the progression of metastasis and the mortality rate in breast cancer, with environmental pollutants seemingly contributing to this phenomenon. This association prompts a significant inquiry into the mechanisms that regulate the formation of metastases due to environmental and chemical contaminants. The impact of pollutants and chemical substances on communication pathways, which are essential for the growth and spread of tumor cells, among the numerous possible risk factors is gaining increasing focus. **Material and Methods.** Scientific research on environmental variables and additional factors linked to breast carcinoma was located and reviewed using engines such as the PubMed database, the MEDLINE database the Scopus database, and Google Scholar, among others, with search terms like “Breast Cancer”, “Risk components”, “Chemical exposures”, “Environmental toxic exposure”, “Disease progression”, “Bisphenol-A”, “Heavy metallic materials”, and “Food preparations”. **Results.** This literature aimed to present a thorough overview of the existing data on the impact of environmental and chemical toxins on breast cancer and as a result, a significant relationship between these toxins and breast cancer and its metastatic potential was discovered in more depth. **Conclusion.** In Conclusion, breast cancer’s complexity demands a holistic approach encompassing genetic, environmental, and early detection strategies. Advancements in stem cell biology and gene identification enhance our understanding. Yet, dissemination remains a key challenge. Environmental toxins play a significant role, necessitating further epidemiological and molecular investigations to mitigate breast cancer’s global impact.

Key words: pathogenesis, risk factor, breast cancer, Bisphenol A, chemical exposures, environmental mixtures.

ОБЪЯСНЕНИЕ СЛОЖНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ТОКСИЧНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Muhammad Jabran, Imran Rangraze

Университет медицины и здравоохранения, Рас-эль-Хайма, ОАЭ

Аннотация

Актуальность. Во всем мире рак молочной железы занимает 4-е место среди наиболее частых причин смертности от рака. Тревожный рост заболеваемости и смертности, наблюдающийся в последние 30 и более лет, может быть связан с несколькими факторами, такими как изменения в профилях факторов риска, достижения в регистрации рака и разработке более эффективных технологий обнаружения

рака. Существует тесная связь между прогрессированием метастазов и уровнем смертности от рака молочной железы, причем, по-видимому, этому явлению способствует загрязнение окружающей среды. Эта связь побуждает к серьезному исследованию механизмов, которые регулируют образование метастазов, вследствие влияния загрязнения окружающей среды. Среди многочисленных возможных факторов риска, способствующих росту и распространению опухолевых клеток, все большее внимание уделяется влиянию химических веществ, загрязняющих окружающую среду. **Материал и методы.** Научные исследования окружающей среды и факторов, связанных с раком молочной железы, были проанализированы с использованием таких баз данных, как PubMed, MEDLINE, Scopus и Google Scholar, с поисковыми запросами: «Рак молочной железы», «Компоненты риска», «Химическое воздействие», «Токсическое воздействие на окружающую среду», «Прогрессирование заболевания», «Бисфенол-А», «Тяжелые металлы» и «Приготовление пищи». **Результаты.** Целью обзора литературы было представить тщательный анализ существующих данных о влиянии экологических и химических токсинов на рак молочной железы, и в результате была обнаружена значительная связь между этими токсинами и раком молочной железы и его метастатическим потенциалом. **Заключение.** Злободневность проблем, связанных с раком молочной железы, требует комплексного подхода, включающего исследование генетических, экологических факторов и стратегию раннего выявления. Достижения в области биологии стволовых клеток и идентификации генов расширяют наше понимание. Тем не менее диссеминация опухолевых клеток остается ключевой проблемой. Экологические токсины играют значительную роль и требуют дальнейших эпидемиологических и молекулярных исследований для снижения глобального бремени рака молочной железы.

Ключевые слова: патогенез, фактор риска, рак молочной железы, Бисфенол А, химические воздействия, токсины окружающей среды.

Introduction

Worldwide, cancer of the breast took its toll on approximately 2.3 million women; in the year 2022, it was responsible for 666 103 fatalities [1]. Gender, age, estrogen, family history, genetic mutations, and way of life are risk factors [2] but as we look more closely at the risk factors, we discover that pollutants in the environment and chemicals may have a role in the etiology and the development of breast carcinoma. This is consistent with the alarming fact that over the past three decades, death rates have increased and the disease is becoming more common. As the fourth most prevalent cause of cancer-related fatalities worldwide at this time, breast cancer requires a comprehensive understanding of its complexity [1, 3, 4].

Carcinogenesis is a complex process that can occur in any cell, tissue, or organ and result in a variety of cancers. It is characterized by six major hallmarks. Apoptosis avoidance, an infinite proliferative potential, increased angiogenesis, resistance to anti-growth signals, induction of self-growth signals, and the menacing potential to spread are among the distinguishing features. The combination of environmental factors and genetic predispositions drives this complex process of pathological changes. Breast cancer has become a prominent case among the various cancers, offering a difficult obstacle as well as a chance for early intervention [5, 6].

In this review, we go deeper into the intricate details of breast cancer pathogenesis and the fundamental mechanisms of carcinogenesis that are impacted by pollutants in the environment. An extra layer of complexity is produced by widespread exposure to these toxins, which are found in everyday items like plastics and pesticides. Upon closer examination of these contributing factors, we find a few toxic substances

that appear to have an impact on the development and course of breast cancer. These comprise persistent organic pollutants (POPs) and endocrine disruptors, which affect the invasion and metastatic processes of breast cancer. Environmental contaminants are still in the atmosphere and keep negatively affecting human well-being even after their prohibition for many years owing to health hazards. The change from epithelium to mesenchymal tissue, cancer-stemness, and a number of other mechanisms have been identified. These mechanisms are associated with the formation of cancer metastases and chemotherapy resistance, and they may be targets for pollutants [4, 6]. This review will highlight various toxins and their impact on breast cancer. A graphical representation of risk factors that this review is highlighting is shown in Figure 1.

1. Exposure to Organic Pollutants

1a. PCBs, also known as polychlorinated biphenyls

In the first decade of the 1980s, polychlorinated biphenyls, also called PCB became prevalent in electrical devices and production methods until they were eventually restricted worldwide because of health hazards. Their environmental persistence poses risks of exposure to the broader public through a variety of sources, including consumer products, work environments, ambient air, and diet. This is true even after the ban was implemented. High-grade breast cancer tumors and an overall poor prognosis for breast cancer have been linked to PCBs, specifically 105 and 118 [7, 8].

Between 2000 and 2023, several associations between PCB concentrations and breast cancer predictive variables, recurrence, and survival were examined in epidemiological studies. PCB concentrations in serum

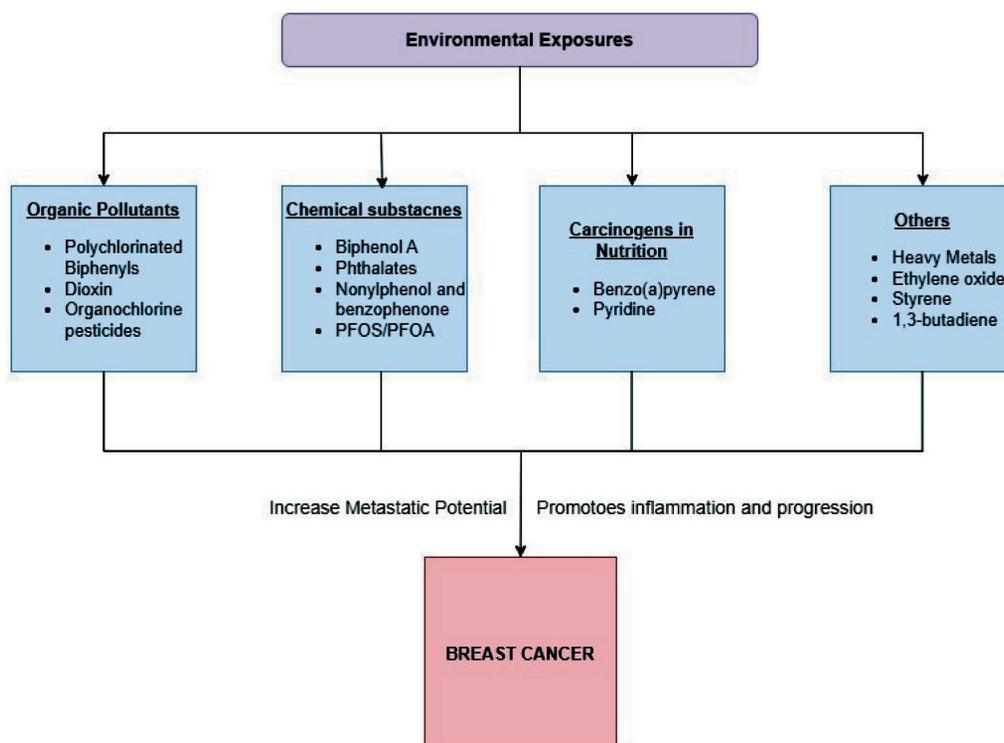


Fig. 1. A graphical representation of various factors affecting breast cancer. Note: created by the authors

Рис. 1. Схема влияния различных факторов на возникновение рака молочной железы. Примечание: рисунок выполнен авторами

and breast adipose tissue were measured during the time of diagnosis [9–12]. In some studies, a higher amount of PCB 153 present was linked to a greater likelihood of lymph node involvement; however, larger research studies failed to consistently replicate these findings. A higher chance of developing breast carcinoma recurrence was linked to the total amount of 14 PCBs, according to a case-control study. Moreover, the entire quantity of twenty-seven PCBs was linked to a higher probability of breast cancer-related fatalities, particularly in individuals who had tumors that tested favorable for the hormone estrogen [10–12].

Through Rho-associated kinase (ROCK) stimulation, PCBs—PCB 104 in particular—increase breast carcinoma cell migration and tumor growth, according to in vitro research [13]. Furthermore, it was recently demonstrated that human vascular endothelial cells exhibit inflammation-promoting responses when confronted with PCBs., which compromises the endothelium barrier's ability to function. Furthermore, it was discovered that PCB 104 promoted the excessive expression of Vascular endothelial growth factor (VEGF), which resulted in endothelial hyperpermeability and disease-causing cells' movement through the endothelium. This process contributed to the metastasis of tumors [11–13]. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway was activated to mediate this process, indicating a possible mechanism for PCB-induced metastasis. Additionally, it was demonstrated that PCB 104 triggers Janus kinase 3 (JAK3) as well as the receptor for epidermal growth factor,

or EGFR, respectively, which raises the amount of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and quickens the trans-endothelial displacement of tumor cells. Twenty-two studies, including nested and case-control designs, assessed PCB levels, predominantly from blood or adipose tissue. Elevated PCB 99, 105, and 183 levels correlated with increased breast cancer risk (OR 1.43, 2.05, 1.57). PCB 118 and 138 also elevated risk, albeit with high heterogeneity. Other PCBs showed no significant association [11]. So, when everything is taken into account, these findings show the complicated connection between PCBs and the earliest stages, development, and dissemination of cancer of the breast, providing novel insights into potential therapies [10–13].

1b. Dioxin

Among its many functions within the etiology of carcinoma of the breast, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD) is a potent carcinogen and aryl hydrocarbon receptor (AHR) agonist. According to the latest clinical research, the presence of adipose tissue TCDD quantities has been linked with a greater probability of metastasis to lymph nodes, especially in those with an average body mass index of ≥ 25 kg/m² (OR=4.48, 95 % confidence interval (CI)=1.32–20.71) [14, 15]. Even though the function of AHR in malignancy remains highly contentious, dioxin, a potent tumor booster, has shown evidence of potential protective properties against the development of breast carcinoma [15]. Dioxin serves as an AHR ligand which

inhibits ER α communication as well as may mitigate the effects of the estrogen hormone on growth in both culture conditions *in vitro* as well as in *in vivo* studies. In addition, regardless of the ER situation, the TCDD inhibits dissemination, invasion, as well as colonies generation by cancerous breast cells through blocking the AHR communication route while upsetting the CXCL12/CXCR4 axis as well [16]. In xenograft models, TCDD inhibits metastasis *in vivo* by roughly 50 % while having no effect on the growth or growth of carcinoma-like cells in the tumor. Dioxin, however, may cause epithelial-mesenchymal transition, increased migration, and mitochondrial dysfunction, according to conflicting studies. To understand the contextually dependent pro- as well as anti-cancer properties of AHR stimulants and inhibitors, deeper mechanistic studies are necessary [14–16].

1c. Organochlorine pesticides

Due to their persistent environmental effects, organochlorine pesticides (OCPs) were used for a variety of purposes throughout the world but were outlawed both in Europe and the USA [8, 17]. Still, in some areas, they are present and contaminate soil and food. Studies on epidemiology have connected the advancement of breast cancer to OCPs such as dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethane (DDE). A higher chance of involvement of lymph nodes and larger tumors is correlated with DDE exposure [8, 10]. Increased blood levels of OCP are linked to a lower overall survival rate, and exposure to dieldrin is associated with a higher mortality rate in tumors that are ER-positive. According to study findings, DDT has the potential to cause the estrogen and androgen proportion to be disrupted, which could lead to the expansion of hormone-dependent cancerous breast cells. This could happen via a non-genomic ER signaling route [8, 17]. DDT levels were examined in twenty-eight case-control and eight nested case-control studies. The results showed a positive correlation between the risk of breast cancer and DDT (OR: 1.22; 95 % CI: 1.03–1.45). Likewise, there was a noteworthy rise in risk for DDE (OR: 1.15; 95 % CI: 1.01–1.30) [8].

In MCF7 cells, the common organochlorine pesticide hexachlorobenzene (HCB) stimulates cell division and opens the insulin-like growth factor I (IGF-I) signaling route. Twelve case-control and two nested case-control studies investigated hexachlorobenzene (HCB) levels, with variable sample sources. The overall odds ratio (OR) for the highest versus lowest HCB levels was 1.06 (95 % CI: 0.68–1.65), indicating no significant association. Heterogeneity persisted across sample types [10, 18]. Additionally, it initiates the c-SRC/HER1/STAT5b as well as HER1/ERK1/2 routes, and these result in AhR-dependent differentiation in cells of MDA-MB-231 [8, 17, 18]. Within 5 μ M, the chemical HCB increases the MMP2/9 expression, discharge, as well and movement, accordingly, this

facilitates the invasion of cells via the non-genomic AhR gene and HER1/EGFR routes, which stimulate c-Src in full effect. In living cells, HCB promotes lung dissemination, increases its protein levels of MMP9 along with MMP2, initiates signaling processes, and promotes growth underneath the skin despite the presence of tumor receptors for hormones [8, 17]. In MDA-MB-231 cells, AHR/TGF- β 1 communication and TGF- β 1 engagement are investigated. The following implies that ERK1/2 transcription seems exclusively associated with HCB-induced cell mobility whilst HCB plays a role within Epithelial-mesenchymal transition (EMT) via the channels of Jun N-terminal kinase (JNK) a p38, and SMAD3. When everything is considered, HCB-mediated Smad3 stimulation may be regulated by c-SRC and AhR, connecting them to EMT. The results obtained imply the fact that the correlation between oral contraceptives notably HCB, and the onset of breast carcinoma could entail intricate channels of signaling [8, 18].

2. Interaction with substances which are chemical in nature

2a. The influence of bisphenol A on human health

Food containers often include the chemical bisphenol A (BPA), a foreign estrogen used in resins composed of epoxy and plastics made of polycarbonate which contributes to exposure to the atmosphere. Studies reveal links among bisphenol A (BPA) as well as several health issues, including diabetes, heart disease, cancer, and inflammation. BPA-exposed breast cancer cells exhibit a potent gene expression profile connected to unfavorable outcomes in studies. [19, 20], proving that BPA has an estrogenic effect. Low BPA levels significantly boost growth in the number of estrogen receptor-positive (ER+) cells due to stimulating genes that support the development of the cell period and minimizing genes that prevent cell proliferation [21]. While the chemical BPA serves as a low-affinity ligand for the receptor for estrogen, it prevents the cytotoxic impact of chemotherapy on breast cancer cells that are both ER-positive and ER-negative at environmentally significant doses. This antagonistic relationship also involves other estrogen receptors, including estrogen-related receptor γ (ERR γ) as well as G-protein-coupled receptor 30 (GPR30). BPA induces invasion and migration of breast cancer cells via a GPR-dependent pathway. Additionally, it triggers the activation of ERR γ , which raises Matrix metalloproteinase (MMP) articulation and promotes invasion of cells through ERK1/2 and AKT signaling [21, 22]. Additionally, the chemical BPA induces FAK, ERK2 as well as SRC, which promotes cell movement and amplifies the activity of NF κ B and AP-1 DNA linking by means of an ERK2 along with SRC based routes. These results highlight the complex role which the chemical BPA plays in the emergence of cancers of the breast and immunity to treatment with chemotherapy

through a variety of channels of signaling, highlighting the demand for more investigation [20–22].

2b. The consequences of Phthalates on human health

Phthalates are ubiquitous industrial chemical contaminants used as polymers as well as in a variety of everyday items. Examples of these contaminants include di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di(n-butyl) phthalate (DBP), and butyl benzyl phthalate (BBP) [23]. These drugs might trigger disruptions to the hormonal system. Data indicates that in cancerous breast cells, these contribute to enhanced neoplasm movement, spread, and expansion of cells. In carcinoma of the breast, phthalates such as BBP and DBP foster the synthesis of histone deacetylase 6 (HDAC6) via the ER alpha, EGFR, and PKA/AP2a route. The following consequently sets off a chain reaction of messages including β -catenin, GSK3 β as well as AKT, that display vimentin [23, 24]. Phthalates induce the aryl hydrocarbon receptor (AHR) within ER negative breast carcinoma tissues known to be as MDA-MB-231, which in turn initiates the cycle of The AMP system (cAMP)-CREB1-PKA signaling processes. The origin of stimuli can be traced down to a non-genomic route. Likewise, phthalates turn on the receptors known as peroxisome proliferator-activated (PPARs), which could aid in MCF7 differentiation. Phthalates also affect a drug called tamoxifen vulnerability by preventing positive ER cells of MCF-7 from experiencing cell death brought upon by tamoxifen. Furthermore, Urinary phthalate metabolites, mono-benzyl phthalate (MBzP) and mono-2-isobutyl phthalate (MiBP), were found to be passively correlated with breast cancer in nine studies involving 7820 cases (OR=0.73, 95 % CI: 0.60–0.90; OR=0.75, 95 % CI: 0.58–0.98). Nevertheless, no significant correlation was found between bisphenol A (BPA), mono-ethyl phthalate (MEP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP), mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP), mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP), mono-(3-carboxypropyl) phthalate (MCPP), and mono-butyl phthalate (MBP) [23]. The outcomes illustrate the requirement for further studies by indicating that phthalates might possess a bearing on the occurrence of cancer in women and the rise in resistance to cancer therapies [23–25].

2c. The repercussions of nonylphenol and benzophenone on human health

Nonylphenol (NP) and benzophenone-1 (BP1) a pair renowned for hormonal halting substances put out from a variety of manufacturing processes, show estrogen-like reactions in human beings on breast cancer cells from MCF-7 that display ER. According to an analysis, BP1 and NP therapy (at 10⁻⁵–10⁻⁷ M) increased MCF-7 cell proliferation in a way akin to the effects of 17-beta-estradiol (E2), with ICI-182,780, an ER antagonist, attenuating the responses. [26]. MCF-7

cell migration was also induced by BP1, NP, and E2, in a manner similar to that of E2. ER α -dependent changes in gene expression associated with dissemination and the spread included a decrease within p21 and a spike within cyclin D1 and cathepsin D, which were hampered by ICI-182,780. In contrast, BP1 increased the growth of BG1 ovarian cancer cells that expressed ER in xenograft mouse models. These findings demonstrate the xenoestrogenic impact of BP1, suggesting a potential role in the genesis of breast cancer by stimulating the proliferation of tumor cells that express ER through ER signaling channels [25, 26].

2d. Per- and poly-fluoroalkyl substances, or PFOS/PFOA consequences

Perfluorooctanoic acid (PFOA), like perfluorooctane sulfate (PFOS) and perfluoroalkyl acids (PFAAs), are used frequently because of their ability to repel water and may be endocrine disruptors that contribute to breast cancer. The human breast epithelial cells MCF10 were exposed to PFOA (50–100 μ M) and PFOS (1–10 μ M) both of which showed tumorigenic activity [27]. These substances promoted cell proliferation by altering the cell cycle, raising cyclin D1, CDK4/6, and lowering p27 levels. Due to their ability to promote cell invasion and migration, both substances may have a part in the course of carcinoma of the breast evolution. The mechanism of action suggests that PFAAs may act on breast epithelial cells through PPAR α , as opposed to ER [27, 28]. Perfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and breast cancer risk were examined in eleven studies. Elevated but statistically insignificant risk estimates were observed for perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS), and perfluoroheptanoic acid (PFHpA). On the other hand, the risk estimates for perfluorononanoic acid (PFNA), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), perfluoro-n-tridecanoic acid (PFTrDA), and perfluorododecanoic acid (PFDoDA) were reduced; only PFDoDA was statistically significant (OR: 0.69; 95 % CI: 0.50–0.95) [29].

3. Exposure to carcinogens in the nutrition

Common genetically toxic cancer-causing agents in human nutrition are 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) along with benzo(a) pyrene (BaP), which can be generated by inadequate process of combustion as well as animal products processing, accordingly. One kind of synthetic aromatic petroleum-based substance is called BaP, while PhIP is a heterocyclic amine. Both tobacco smoke and a range of foods contain these toxins.

3a. Effect of Benzo(a)pyrene

The mammary cancer-causing agent baP significantly increases the shift in MDA-MB-231 cell movement. Following being induced by vomitoxin, COX-II gets blocked by NS398 to enhance spread

and demonstrate COX-II engagement. Exposure to BaP increases the production of PGE₂, the quantity of COX-II protein content, and the COX-II cells by a factor of 46. Two AHR antagonists, resveratrol and alpha-naphthoflavone, prevent BaP-induced spread and connect it to the AHR pathway. BaP causes cell movement via the lipoxygenase- and Src-dependent route that affects breast carcinoma growth and spread rather than initiation in cells of MDA-MB-231 via activation of SRC, FAK, and ERK2 [30]. Prooxidant BaP causes a rise in reactive oxygen species (ROS), and this, in turn, drives MMP activity and expression respectively, ERK signaling, and MCF7 as well as MDA-MB-231 cell movement and invasion. Cumulative exposure to BaP in a mouse model stimulates the growth and dissemination of tumors, suggesting that it participates in multiple phases of the incurable cascade in the course of breast cancer evolution [31].

3b. Pyridine containing amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-B]

Rats can develop cancer from cooked meat-derived genetically toxic PhIP, as well as human breast epithelial cells (MCF10A) can develop cancer in the laboratory at physiologically feasible levels. The characteristics that the study gradually developed that are associated with cancer include development, movement, invasion, tumor formation with dissemination, decreased growth factor reliance, anchorage-independent growth, affected acinar conformity, as well as a rise in how many stem cells there are. Reduced transcription of E-cadherin, accordingly, elevated NOX-1 along with ROS, ERK channel stimulation, enhanced H-RAS expression, and elevated HIF-1 α , SP1, aldehyde dehydrogenase activity, MMP-9, MMP-2 as well as TNF- α are among the few molecular changes. In contrast, ICI 182,780, an antiestrogen, reverses the dose-dependent increases in migration and invasion observed in MCF7 and T47D following PhIP treatment. PhIP-induced pervasive phenotype is associated with elevated levels in cathepsin D, cyclooxygenase-2, or matrix metalloproteinase activity [32].

4. Contact with Toxic Metals

Decreased transcription of ER-alpha or PR and a higher level of, p-53, 06 methylguanine DNA methyltransferase, HER2/neu as well as Ki67 are among the poor molecular prognostic variables linked to higher concentrations of hazardous metals (Iron, Copper, Zinc, the metal lead, Chrome, and the nickel) in breast tumors that are malignant. A relationship exists among the increase in pathological DNA methylation and toxic metal buildup, indicating that treatment sensitivity is decreased and breast cancer progression is accelerated. The trace element amounts of the metal zinc, copper, iron, as well as calcium are higher in neoplastic breast tissues, and these values are statistically correlated with prognostic factors [21, 33]. Extended exposure

to cadmium stimulates breast cancer cells' movement as well as spread via the TGIF/MMP2 signaling pathway. In contrast, tungsten amplifies the metastasis of breast cancer by altering the tumor microenvironment. Metal-induced epigenetic dysregulations may play a part in shaping up CSC-like cells and carcinogenicity, all these links warrant further research in this particular area [34, 35].

5. Ethylene oxide

Ethylene oxide (EtO) and breast cancer may be related in dose-response, according to a retrospective analysis conducted on a cohort of sterilant workers in Swedish medical equipment plants. In comparison to those with the lowest cumulative exposure, women with medium exposure showed an elevated incidence rate ratio (IRR) of 2.76 (95 % CI 1.20–6.33), and those with the highest cumulative exposure showed an IRR of 3.55 (95 % CI 1.58–7.93) [36]. Peplonska et al. on the other hand, found no difference in the odds of having been exposed to EtO before versus after (odds ratio [OR], 0.9; 95 % CI: 0.6–1.4) in their extensive occupational survey [37]. Numerous studies have looked into potential links between working in healthcare settings and breast carcinoma, including being exposed to ethylene oxide, chemical solvents, medications, late-night work hours, and radiation from ionizing sources. Studies on medical professionals, female nurses, and even male health and social workers (8 exposed cases) showed positive correlations. According to a study by Peplonska et al. female nurses working in specialty hospitals had a greater probability of developing breast tumors (OR=2.2; 95 % CI: 1.1 – 4.6), but this was not the case for all registered nurses [38].

6. Styrene and 1,3-butadiene

In the rubber industry, occupational exposure to styrene and butadiene was primarily measured in one study, while others relied on job titles or estimated exposure to different agents. Women with the largest overall contact with butadiene as well as styrene in a northwestern group of 8 rubber material manufacturing facilities showed raised cancer-related fatalities (OR for styrene, 1.5; 95 % CI: 0.6–3.4; OR 1,3 butadiene, 1.9; 95 % CI: 0.8–4.4), compared to those with no contact [39]. The correlation between styrene and 1,3 butadiene in this industry prevented the modeling of independent effects. Limited control for breast cancer risk factors is a concern, given the comparison with the general population. Additional evidence from the rubber industry demonstrated a significant trend in breast cancer mortality across quartiles of cumulative exposure to aromatic amines in a rubber tire manufacturing plant. Job title studies generally showed positive but nonsignificant findings for work in plastic and rubber product manufacturing, including in a male cohort. However, one study found no increased risk for rubber and plastics manufacturing work [40].

Conclusion

In conclusion, breast cancer is still a major global health concern that necessitates a multimodal strategy that includes environmental risk factors, genetic knowledge, and early detection. Our knowledge about the development and resistance to drugs mechanisms behind breast carcinoma has improved as a result of studies upon stem cell biology and gene identification. Even though biological and chemotherapy prevention methods are becoming increasingly sophisticated, It is imperative to acknowledge that dissemination is a primary factor contributing to the substantial mortality rate linked to breast tumors and that toxins could potentially be involved at a more fundamental level. Environmental contaminants have been con-

nected to the invasion, progression, and breast cancer's chemoresistance. As described in our review these toxins including toxic metals, persistent organic pollutants, and chemical exposures from consumer products are at the forefront and require even more epidemiological studies to enhance our understanding thus, further investigation through these epidemiological and molecular studies is required to fully understand the complex interactions between xenobiotics in the breast cancer exposome. Understanding the full impact of environmental factors on breast cancer is critical to improving public health and lowering the global burden of this complex disease as we work toward effective prevention and treatment modalities.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2022. URL: <https://gco.iarc.who.int/today> [cited 2024 Jan 10].
2. Obeagu E.I., Obeagu G.U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(3). doi: 10.1097/MD.00000000000036905.
3. Lagunas-Rangel F.A., Liu W., Schiöth H.B. Can Exposure to Environmental Pollutants Be Associated with Less Effective Chemotherapy in Cancer Patients? *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(4): 2064. doi: 10.3390/ijerph19042064
4. Lukaszewicz S., Czezelewski M., Forma A., Baj J., Sitarz R., Stanislawa A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17): 4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
5. Guo J.Y., Wang M.Z., Wang M.S., Sun T., Wei F.H., Yu X.T., Wang C., Xu Y.Y., Wang L. The Undervalued Effects of Polychlorinated Biphenyl Exposure on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(1): 12–8. doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.005.
6. Koul M., Cano-Sancho G., Bats A.S., Tomkiewicz C., Kaddouch-Amar Y., Douay-Hauser N., Ngo C., Bonsang H., Deloménie M., Lecuru F., Le Bizec B., Marchand P., Botton J., Barouki R., Antignac J.P., Coumoul X. Associations between persistent organic pollutants and risk of breast cancer metastasis. *Environ Int*. 2019; 132. doi: 10.1016/j.envint.2019.105028.
7. Ledda C., Bracci M., Lovreglio P., Senia P., Larrosa M., Martínez-Jarreta B., Rapisarda V. Pesticide exposure and gender discrepancy in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(7): 2898–915. doi: 10.26355/eurrev_202104_25543.
8. Liu H., Sun Y., Ran L., Li J., Shi Y., Mu C., Hao C. Endocrine-disrupting chemicals and breast cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1282651.
9. Hennig B., Meerarani P., Slim R., Toborek M., Daugherty A., Silverstone A.E., Robertson L.W. Proinflammatory properties of coplanar PCBs: in vitro and in vivo evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002; 181(3): 174–83. doi: 10.1006/taap.2002.9408.
10. Liu S., Li S., Du Y. Polychlorinated biphenyls (PCBs) enhance metastatic properties of breast cancer cells by activating Rho-associated kinase (ROCK). *PLoS One*. 2010; 5(6). doi: 10.1371/journal.pone.0011272.
11. Sipos E., Chen L., Andrés I.E., Wrobel J., Zhang B., Pu H., Park M., Eum S.Y., Toborek M. Proinflammatory adhesion molecules facilitate polychlorinated biphenyl-mediated enhancement of brain metastasis formation. *Toxicol Sci*. 2012; 126(2): 362–71. doi: 10.1093/toxsci/kfr349.
12. Eum S.Y., Lee Y.W., Hennig B., Toborek M. Interplay between epidermal growth factor receptor and Janus kinase 3 regulates polychlorinated biphenyl-induced matrix metalloproteinase-3 expression and transendothelial migration of tumor cells. *Mol Cancer Res*. 2006; 4(6): 361–70. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0119.
13. Oenga G.N., Spink D.C., Carpenter D.O. TCDD and PCBs inhibit breast cancer cell proliferation in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2004; 18(6): 811–9. doi: 10.1016/j.tiv.2004.04.004.
14. Haghghi N.J., Malehi A.S., Ghaedrahmat Z. Dioxins exposure and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Jundishapur Journal of Health Sciences*. 2021; 13(2). doi: 10.5812/jjhs.116516.
15. Rai N., Kailashiya V., Gautam V. Exploring the protective effect against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced breast tumors of palmitoylethanolamide. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023; 7(1): 97–109. doi: 10.1021/acspstsci.3c00188.
16. Biswas G., Srinivasan S., Anandatheerthavarada H.K., Avadhani N.G. Dioxin-mediated tumor progression through activation of mitochondria-to-nucleus stress signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(1): 186–91. doi: 10.1073/pnas.0706183104.
17. Roswall N., Sørensen M., Tjønneland A., Raaschou-Nielsen O. Organochlorine concentrations in adipose tissue and survival in postmenopausal, Danish breast cancer patients. *Environ Res*. 2018; 163: 237–48. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.003.
18. Miret N.V., Pontillo C.A., Zárate L.V., Kleiman de Pisarev D., Cocco C., Randi A.S. Impact of endocrine disruptor hexachlorobenzene on the mammary gland and breast cancer: The story thus far. *Environ Res*. 2019; 173: 330–41. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.054.
19. Liu G., Cai W., Liu H., Jiang H., Bi Y., Wang H. The Association of Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5): 2375. doi: 10.3390/ijerph18052375.
20. Hirao-Suzuki M. [Mechanisms of Cancer Malignancy Elicited by Environmental Chemicals: Analysis Focusing on Cadmium and Bisphenol A]. *Yakugaku Zasshi*. 2022; 142(11): 1161–8. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.22-00140.
21. Lapensee E.W., Tuttle T.R., Fox S.R., Ben-Jonathan N. Bisphenol a at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor-alpha-positive and -negative breast cancer cells. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(2): 175–80.
22. Castillo Sanchez R., Gomez R., Perez Salazar E. Bisphenol A Induces Migration through a GPER-, FAK-, Src-, and ERK2-Dependent Pathway in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *Chem Res Toxicol*. 2016; 29(3): 285–95. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00457.
23. Yang P.J., Hou M.F., Ou-Yang F., Hsieh T.H., Lee Y.J., Tsai E.M., Wang T.N. Association between recurrent breast cancer and phthalate exposure modified by hormone receptors and body mass index. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 2858. doi: 10.1038/s41598-022-06709-3.
24. Hsieh T.H., Tsai C.F., Hsu C.Y., Kuo P.L., Lee J.N., Chai C.Y., Wang S.C., Tsai E.M. Phthalates induce proliferation and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc signaling pathway. *FASEB J*. 2012; 26(2): 778–87. doi: 10.1096/fj.11-191742.
25. Koul M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho G., Antignac J.P., Bats A.S., Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020; 19(1): 117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2.
26. In S.J., Kim S.H., Go R.E., Hwang K.A., Choi K.C. Benzophenone-1 and nonylphenol stimulated MCF-7 breast cancer growth by regulating cell cycle and metastasis-related genes via an estrogen receptor α -dependent pathway. *J Toxicol Environ Health A*. 2015; 78(8): 492–505. doi: 10.1080/15287394.2015.1010464.
27. Liu Q., Liu Y., Li X., Wang D., Zhang A., Pang J., He J., Chen X., Tang N.J. Perfluoroalkyl substances promote breast cancer progression via ER α and GPER mediated PI3K/Akt and MAPK/Erk signaling pathways. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023; 258. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114980.
28. Pierozan P., Jernerer F., Karlsson O. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure promotes proliferation, migration and invasion potential in human breast epithelial cells. *Arch Toxicol*. 2018; 92(5): 1729–39. doi: 10.1007/s00204-018-2181-4.
29. Jiang H., Liu H., Liu G., Yu J., Liu N., Jin Y., Bi Y., Wang H. Associations between Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Toxics*. 2022; 10(6): 318. doi: 10.3390/toxics10060318.
30. Malik D.E., David R.M., Gooderham N.J. Mechanistic evidence that benzo[a]pyrene promotes an inflammatory microenvironment that

drives the metastatic potential of human mammary cells. Arch Toxicol. 2018; 92(10): 3223–39. doi: 10.1007/s00204-018-2291-z.

31. Guo J., Xu Y., Ji W., Song L., Dai C., Zhan L. Effects of exposure to benzo[a]pyrene on metastasis of breast cancer are mediated through ROS-ERK-MMP9 axis signaling. Toxicol Lett. 2015; 234(3): 201–10. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.02.016.

32. Choudhary S., Sood S., Donnell R.L., Wang H.C. Intervention of human breast cell carcinogenesis chronically induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. Carcinogenesis. 2012; 33(4): 876–85. doi: 10.1093/carcin/bgs097.

33. Ali A.S., Nazar M.E., Mustafa R.M., Hussein S., Qurbani K., Ahmed S.K. Impact of heavy metals on breast cancer (review). World Academy of Sciences Journal. 2023; 6(1). doi: 10.3892/wasj.2023.219.

34. Wang Y., Shi L., Li J., Li L., Wang H., Yang H. Long-term cadmium exposure promoted breast cancer cell migration and invasion by up-regulating TGIF. Ecotoxicol Environ Saf. 2019; 175: 110–7. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.03.046.

35. Wang Z., Yang C. Metal carcinogen exposure induces cancer stem cell-like property through epigenetic reprogramming: A novel mechanism of metal carcinogenesis. Semin Cancer Biol. 2019; 57: 95–104. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.01.002.

36. Jones R.R., Fisher J.A., Medgyesi D.N., Buller I.D., Liao L.M., Gierach G., Ward M.H., Silverman D.T. Ethylene oxide emissions and

incident breast cancer and non-Hodgkin lymphoma in a US cohort. J Natl Cancer Inst. 2023; 115(4): 405–12. doi: 10.1093/jnci/djad004.

37. Peplonska B., Stewart P., Szeszenia-Dabrowska N., Rusiecki J., Garcia-Closas M., Lissowska J., Bardin-Mikolajczak A., Zatonski W., Gromiec J., Brzezinski S., Brinton L.A., Blair A. Occupation and breast cancer risk in Polish women: a population-based case-control study. Am J Ind Med. 2007; 50(2): 97–111. doi: 10.1002/ajim.20420.

38. Sathiakumar N., Delzell E. A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry. J Occup Environ Med. 2009; 51(11): 1314–25. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181bd8972.

39. Sathiakumar N., Bolaji B.E., Brill I., Chen L., Tipre M., Leader M., Arora T., Delzell E. 1,3-Butadiene, styrene and lymphohaematopoietic cancers among North American synthetic rubber polymer workers: exposure-response analyses. Occup Environ Med. 2021; 78(12): 859–68. doi: 10.1136/oemed-2020-107197.

40. Villeneuve S., Cyr D., Lyne E., Orsi L., Sabroe S., Merletti F., Gorini G., Morales-Suarez-Varela M., Ahrens W., Baumgardt-Elms C., Kaerlev L., Eriksson M., Hardell L., Févotte J., Guénel P. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. Occup Environ Med. 2010; 67(12): 837–44. doi: 10.1136/oem.2009.052175.

Поступила/Received 07.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 08.04.2024

Принята к публикации/Accepted 19.04.2024

ABOUT THE AUTHORS

Muhammad Jabran, Medical Intern, Department of Internal medicine, RAK Medical and Health Science University (RAK, UAE).
Imran Rangraze, Associate Professor, Department of Internal medicine, RAK Medical and Health Science University (RAK, UAE).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Muhammad Jabran: concept, methodology, original draft, data analysis, writing, and editing.

Imran Rangraze: data collection, writing, editing, data analysis, proofreading.

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.

Acknowledgment

We would like to thank our University President, Prof. Ismail Matalka, VP-Academics Prof. Ali Hajeer, VP-Research Prof. Tanani and Our Dean Prof. Bairy for their unconditional support and guidance.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Muhammad Jabran, медицинский интерн кафедры внутренней медицины, Университет медицины и здравоохранения (Рас-эль-Хайма, ОАЭ).

Imran Rangraze, доцент кафедры внутренней медицины, Университет медицины и здравоохранения (Рас-эль-Хайма, ОАЭ).

ВКЛАД АВТОРОВ

Muhammad Jabran: концепция, методология, первоначальный проект, анализ данных, написание и редактирование статьи.

Imran Rangraze: сбор данных, написание, редактирование, анализ данных, корректура.

Все авторы утвердили окончательную версию рукописи перед публикацией и согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя, что вопросы, связанные с точностью или целостностью любой части работы, были надлежащим образом исследованы и решены.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность президенту университета, профессору Исмаилу Маталку, вице-президенту по академическим наукам, профессору Али Хаджиру, вице-президенту по исследованиям, профессору Танани и декану, профессору Байри за поддержку и руководство.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-119-125
УДК: 616.441-006+616.27+616.134



Для цитирования: *Пикин О.В., Александров О.А., Глушко В.А., Левшакова А.В.* Редкий клинический случай малигнизированного эктопированного ретростернального зоба больших размеров у больного с aberrантной правой подключичной артерией. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(2): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-119-125
For citation: *Pikin O.V., Alexandrov O.A., Glushko V.A., Levshakova A.V.* A rare clinical case of malignant ectopic retrosternal goiter of a large size in a patient with aberrant right subclavian artery. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(2): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-119-125

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАЛИГНИЗИРОВАННОГО ЭКТОПИРОВАННОГО РЕТРОСТЕРНАЛЬНОГО ЗОБА БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У БОЛЬНОГО С АБЕРРАНТНОЙ ПРАВОЙ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ АРТЕРИЕЙ

О.В. Пикин^{1,2}, О.А. Александров^{1,3}, В.А. Глушко¹, А.В. Левшакова¹

¹Московский 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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Россия, 123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России
Россия, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Аннотация

Актуальность. На долю эктопированного зоба приходится всего 0,2–1 % от всех загрудинных зобов. Аберрантная правая подключичная артерия (или *arteria lusoria*) – крайне редкая аномалия развития магистрального сосуда, частота встречаемости в популяции не превышает 0,3 %. Мы приводим первое описанное в научной литературе клиническое наблюдение больного с малигнизированным эктопированным загрудинным зобом больших размеров в сочетании с аберрантной правой подключичной артерией. **Описание клинического случая.** В торакальное хирургическое отделение МНИОИ им. П.А. Герцена поступил мужчина (61 год) с клинической картиной новообразования верхних отделов средостения больших размеров. При обследовании визуализировано объемное образование размерами 108×106×79 мм, расположенное в заднем средостении, прилежащее, но не имеющее связи с правой долей щитовидной железы, смещающее трахею и пищевод. При открытой биопсии опухоли из торако-томного доступа выявлены клетки щитовидной железы без признаков атипии. При детальном изучении отношения опухоли к сосудам средостения выявлена сосудистая аномалия – ретротрахеальное расположение правой подключичной артерии. В качестве хирургического доступа использовалась полная продольная стернотомия, дополненная торакотомией справа по 3-му межреберью. Время операции составило 320 мин, объем кровопотери – 3500 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала выявлена нодулярная гиперплазия эктопированной ткани щитовидной железы с ростом высококодифференцированного фолликулярного рака без метастатического поражения удаленных лимфоузлов. **Заключение.** При планировании хирургического вмешательства крайне важно оценить расположение магистральных сосудов средостения и их взаимоотношение с зобом. Для этого всем больным с образованием средостения в предоперационном периоде необходимо выполнить МСКТ с внутривенным контрастированием. Загрудинный зоб предрасположен к более высокой частоте малигнизации при сравнении с шейным. При нижнем крае зоба на уровне или ниже дуги аорты шейный доступ необходимо дополнить стернотомией, при массивном компоненте образования в гемитораксе оправдано выполнение дополнительной торакотомии.

Ключевые слова: опухоль средостения, загрудинный зоб, рак щитовидной железы, аберрантная артерия.

A RARE CLINICAL CASE OF MALIGNANT ECTOPIC RETROSTERNAL GOITER OF A LARGE SIZE IN A PATIENT WITH ABERRANT RIGHT SUBCLAVIAN ARTERY

O.V. Pikin^{1,2}, O.A. Alexandrov^{1,3}, V.A. Glushko¹, A.V. Levshakova¹

¹P.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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia

2/1, Bld 1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia

4, Bld 2, Dostoevsky St., Moscow, 127994, Russia

Abstract

Background. Ectopic goiter accounts for only 0.2 % to 1 % of all mediastinal goiters. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria) is an extremely rare anomaly of the major vessel, with a prevalence not exceeding 0.3 % in the general population. This paper presents the first case of malignant ectopic retrosternal goiter of a large size in combination with the aberrant right subclavian artery. **Clinical Case Description.** A 61-year-old male presented to the Thoracic Surgery Department of P. Herzen Moscow Oncology Research Institute with a large posterior mediastinal mass measuring 108×106×79 mm and adjacent to the right lobe of the thyroid gland. The tumor displaced the trachea and esophagus. Open biopsy through a thoracotomy incision revealed thyroid gland cells without signs of atypia. A detailed examination revealed mediastinal vascular anomaly – retrotracheal position of the right subclavian artery. A complete longitudinal sternotomy, complemented by a right-sided thoracotomy at the 3rd intercostal space, served as the surgical approach. The operation lasted 320 minutes, with a blood loss of 3500 ml. The postoperative period was uneventful. The morphological examination of the surgical specimen revealed nodular hyperplasia of the ectopic thyroid tissue with the growth of well-differentiated follicular carcinoma without metastatic involvement of removed lymph nodes. Considering the identified follicular carcinoma, total thyroidectomy was performed. **Conclusion.** In surgical planning, it is crucial to assess the location of major mediastinal vessels and their relationship with the goiter. Therefore, all patients with mediastinal lesions should undergo preoperative contrast-enhanced CT. Retrosternal goiter predisposes to a higher rate of malignancy compared to cervical goiter. If the lower edge of the goiter is at the level of or below the aortic arch, cervical access should be supplemented with sternotomy. In cases of a massive thoracic component, additional thoracotomy is justified.

Key words: mediastinal tumour, retrosternal goiter, thyroid cancer, aberrant artery.

Введение

Зоб (увеличение щитовидной железы), как правило, распространяется в передне-боковом направлении, но в редких случаях может опускаться вниз по апертуре грудной клетки и располагаться ретростернально. При наличии связи со щитовидной железой диагностируют «вторичный» загрудинный зоб, такая ситуация встречается нередко и обнаруживается во время тиреоидэктомии, составляя от 1 до 20 % случаев [1]. Гораздо реже встречается «первичный» загрудинный зоб, при котором источником роста являются клетки щитовидной железы, эктопированной в средостение. На долю эктопированного зоба приходится всего 0,2–1 % от всех загрудинных зобов [2]. Одна из угроз ретростернального расположения зоба – более высокая вероятность малигнизации по сравнению с шейной локализацией.

Аберрантная правая подключичная артерия (или arteria lusoria) – крайне редкая аномалия развития магистрального сосуда. Частота встречаемости не

постоянна и не достаточно изучена. В Европе и Великобритании она наблюдается у 0,11 % пациентов, которым выполняется лучевое исследование органов грудной клетки, в Греции – у 0,16 %, во Франции – у 0,3 %, в Нидерландах – у 0,38 % обследованного населения [3]. Чаще всего аномалию выявляют при обследовании по поводу дисфагии, одышки, боли в груди, обусловленных компрессионным синдромом, либо при обследовании по поводу других заболеваний легких, пищевода. Мы приводим крайне редкое клиническое наблюдение больного с малигнизированным эктопированным загрудинным зобом больших размеров в сочетании с аберрантной правой подключичной артерией.

Клинический случай

В торакальное хирургическое отделение МНИОИ им. П.А. Герцена поступил мужчина (61 год) с клинической картиной новообразования верхних отделов средостения больших размеров. За 4 мес до поступления больной отметил чувство

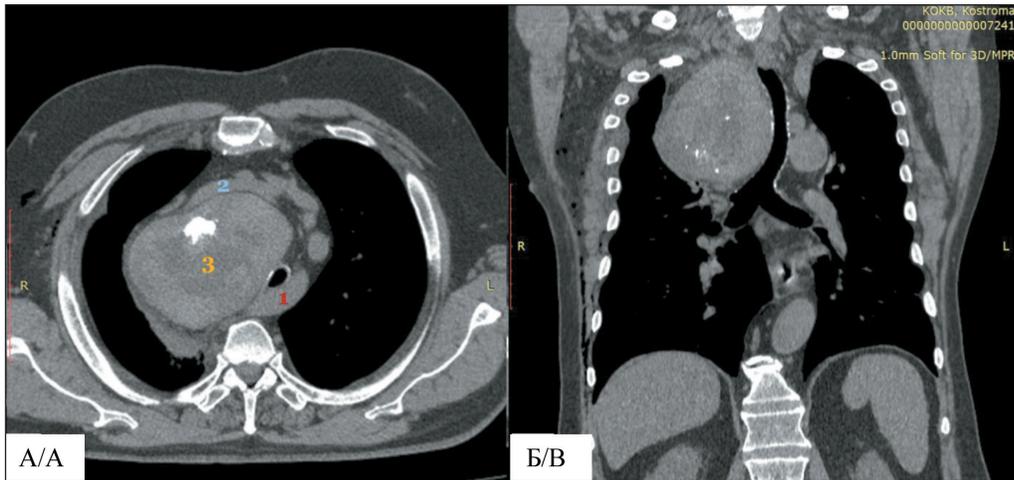


Рис. 1. МСКТ средостения. А – аксиальный срез: 1 – правая подключичная артерия, расположенная ретротрахеально; 2 – левая плечеголовная вена; 3 – загрудинный зоб с кальцинатами. Б – фронтальный срез: трахея оттеснена влево, имеет S-образный изгиб. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Thoracic CT Scan. А – Axial section: 1 – retrotracheal positioning of the right subclavian artery; 2 – left brachiocephalic vein; 3 – retrosternal goiter with calcifications. В – frontal section: trachea displaced to the left, exhibiting an S-shaped bend.

Note: created by the authors

нехватки воздуха при физической нагрузке, что и послужило поводом для обращения к врачу. При обследовании по месту жительства выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и визуализировано объемное образование размерами 108×106×79 мм, расположенное в заднем средостении, прилежащее, но не имеющее связи с правой долей щитовидной железы, смещающее трахею и пищевод (рис. 1). Комплексное обследование, включая позитронно-эмиссионную

томографию (ПЭТКТ), не выявило другой очаговой патологии, щитовидная железа была без патологических изменений, гормональный статус был в пределах нормальных значений. При открытой биопсии опухоли из торакотомного доступа выявлены клетки щитовидной железы без признаков атипии. Пункционные методики для верификации диагноза не выполнялись. Интраоперационно установлен выраженный ангиогенез в области образования, широкие, извитые опухолевые сосуды. При дообследовании диагностированы гипертоническая болезнь II стадии, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение II степени по ВОЗ. Индекс массы тела – 38,1 кг/м²: при росте 170 см вес составил 110 кг.

При детальном изучении отношения опухоли к сосудам средостения выявлена сосудистая аномалия – ретротрахеальное расположение правой подключичной артерии (рис. 2). Клинический случай обсужден на расширенном междисциплинарном консилиуме с участием врачей-рентгенологов, специалистов по опухолям головы и шеи, учитывая резектабельность опухоли, выбран хирургический план лечения.

В условиях операционной, под местной анестезией выполнена эндоскопическая интубация трахеи однопросветной эндотрахеальной трубкой № 7,5. Под ультразвуковой навигацией катетеризована правая яремная вена. В качестве хирургического доступа использовалась полная продольная стернотомия, дополненная торакотомией справа по 3-му межреберью. При ревизии в верхнем отделе заднего средостения определяется плотный загрудинный зоб, диаметром 15 см. Образование оттесняет трахею влево, распространяется по правой ее стенке, в области дуги непарной вены и в правой плевральной полости – выраженный спаечный про-



Рис. 2. 3D-МСКТ реконструкция ветвей дуги аорты. Вид спереди: 1 – правая общая сонная артерия; 2 – левая общая сонная артерия; 3 – левая подключичная артерия; 4 – правая подключичная артерия, расположенная ретротрахеально.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. 3D-CT reconstruction of branches of the aortic arch. Front view. 1 – right common carotid artery; 2 – left common carotid artery; 3 – left subclavian artery; 4 – retrotracheal positioning of the right subclavian artery. Note: created by the authors

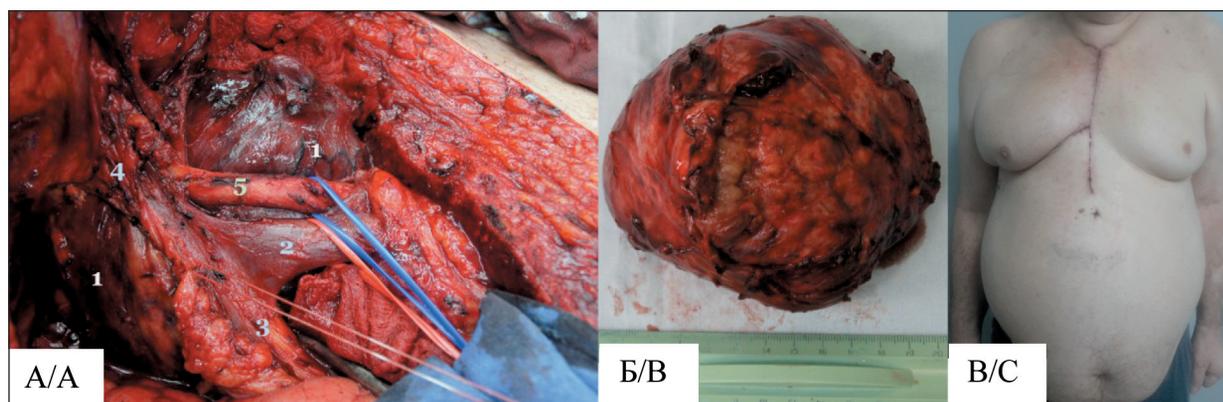


Рис. 3. А – интраоперационный вид: 1 – за груди́нный зоб с извитыми расширенными сосудами; 2 – левая плече́головная вена; 3 – верхняя полая вена; 4 – правая плече́головная вена; 5 – правая общая сонная артерия в типичном месте расположения плече́головного ствола (отсутствует у данного больного). Б – удаленная опухоль; В – вид больного на 7-е сут после операции.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. A – Intraoperative view: 1 – retrosternal goiter with tortuous dilated vessels; 2 – left brachiocephalic vein; 3 – superior vena cava; 4 – right brachiocephalic vein; 5 – right common carotid artery in the typical location of the brachiocephalic trunk (absent in this patient). B – excised tumor. C – patient's appearance on the 7th day after surgery. Note: created by the authors

цесс, обусловленный ранее выполненной открытой биопсией. Образование отделено от окружающих тканей, при этом выделены плече́головные вены, правый диафрагмальный нерв, верхняя полая вена, правая общая сонная артерия, проходящая спереди от опухоли на привычном месте плече́головного ствола (рис. 3). Интраоперационно использована аутореинфузия крови при помощи аппарата Cell Saver Elite Haemonetics. Время операции – 320 мин, объем кровопотери – 3500 мл. После завершения вмешательства больной экстубирован на операционном столе, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Плевральные дренажи удалены на 3-и сут послеоперационного периода. Выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сут после операции. При морфологическом исследовании операционного материала выявлена нодулярная гиперплазия эктопированной ткани щитовидной железы с ростом высокодифференцированного фолликулярного рака без метастатического поражения удаленных лимфоузлов. Учитывая выявленный фолликулярный рак, вторым этапом выполнена тиреоидэктомия.

Обсуждение

В определении критериев «загрудинности» зоба нет консенсуса. Некоторые авторы называют за груди́нным зобом любой зоб, распространяющийся до апертюры грудной клетки, другие – только при за груди́нном расположении более 50 % объема зоба [4]. При этом необходимо учитывать, что, если при разгибании головы нижний край щитовидной железы пальпируется на шее, такой случай не может быть отнесен к за груди́нному зобу, а обусловлен позиционными особенностями больного. Как правило, ретростверальный зоб расположен справа и

ограничен с левой стороны дугой аорты и подключичной артерией [4]. В заднем средостении, как в нашем наблюдении, он отмечается только в 10 % от всех случаев. Компрессия трахеи встречается у 35–73 % больных [5].

Загрудинный зоб – одно из немногих образований средостения, при котором диагноз можно установить с высокой долей вероятности уже при томографическом исследовании. Как правило, можно выполнить биопсию под контролем УЗИ, особенно верхней части образования, в области апертюры. Морфологическое исследование чаще всего выявляет фолликулярные клетки, что и позволяет установить диагноз. При характерной КТ-семиотике данных толстоигольной биопсии дальнейшее обследование не требуется. Выполнение диагностической торакотомии при исходно резектабельном процессе только усложняет последующее хирургическое вмешательство.

Основной метод лечения за груди́нного зоба – хирургический. При бессимптомном течении заболевания, эутиреозе единого мнения о необходимости хирургического лечения нет. Некоторые авторы предлагают выжидательную тактику с обязательным МСКТ-контролем и периодическим исследованием уровня гормонов [5]. Однако при этом существует риск развития компрессионного синдрома, малигнизации зоба. При больших размерах образования, компрессионном синдроме, сужении трахеи, нарушении глотания хирургическое лечение необходимо. Супрессивная гормональная терапия левотироксином, как правило, не эффективна, а лучевая терапия может привести к лучевому пневмониту. Стоит отметить повышенную частоту выявления рака щитовидной железы в за груди́нном зобе по сравнению с шейным. В исследовании M.J. Campbell et al. в таких случаях показана двукратная разница, опухолевые клетки

выявлены у 13,7 % больных с за груди́нным зобом и у 6,3 % пациентов – с шейным [6].

Правильный выбор хирургического доступа закладывает основы для радикального и безопасного удаления любого новообразования средостения. Существует классификация за груди́нного зоба по G. Mercante [7]. При зобе I степени нижний край расположен выше дуги аорты, при II степени – на уровне дуги аорты, при III степени – ниже дуги аорты. При за груди́нном зобе II–III степени мобилизация за груди́нного компонента зоба из шейного доступа может быть затруднена, при этом высок риск повреждения возвратных гортанных нервов. Для расширения доступа чаще всего необходима продольная стернотомия. В зависимости от локализации, размеров зоба, при вовлечении легочной ткани оправданы комбинированные хирургические доступы [8]. В нашем случае стернотомия была дополнена правосторонней торакотомией в связи со значительным распространением зоба в правый гемиторакс, спаечным процессом после ранее выполненной торакотомии.

При выделении за груди́нного компонента зоба необходима тщательная ревизия, определение взаимоотношения образования с магистральными сосудами средостения, диафрагмальным нервом. Как правило, в процессе мобилизации выделяют и берут на держалки левую плечеголовную вену и плечеголовную ствол. При длительном существовании зоба в этой области могут возникать рубцовые сращения, паравазальный фиброз, затрудняющий диссекцию. В описанном нами случае в типичном месте расположения плечеголового ствола оказалась правая общая сонная артерия, а правая подключичная артерия располагалась ретротрахеально. По данным анализа литературы, выполненного S.O. Sawich et al., при ятрогенном повреждении общей сонной артерии развитие инсульта наблюдали у 19,3 % больных, летальность составляла 10,5 % [9].

В норме от дуги аорты отходят три крупные артерии – брахиоцефальный ствол, который делится на правую общую сонную артерию и правую подключичную артерию, левая общая сонная и левая подключичная артерии. При aberrантной правой подключичной артерии брахиоцефальный ствол отсутствует, и четыре артерии вместо трех возникают в следующей последовательности: правая общая сонная артерия, левая общая сонная артерия, левая

подключичная артерия и дистальнее нее – правая подключичная артерия [10]. Впервые этот вариант развития был описан Hanuld в 1735 г., им же предложен термин «arteria lusoria» [11]. Чаще всего arteria lusoria начинается от левой стороны дуги аорты и проходит позади пищевода в 80 % случаев, между трахеей и пищеводом – в 15 %, впереди от трахеи – реже всего, только в 5 % случаев [12]. Как правило, aberrантная подключичная артерия не вызывает симптомов, однако описаны случаи компрессии, в том числе фатальные. Впервые так называемая «дисфагия lusoria» описана D. Bayford в 1794 г. [13]. Растяжение артерии вокруг пищевода может приводить к склерозу мышечного слоя, снижению его пластичности и развитию аневризмы в пожилом возрасте [12]. При этом необходимы хирургическое лечение, иссечение аневризмы, протезирование подключичной артерии. Одна из особенностей – при ретрозофагеальном расположении подключичной артерии правый гортанный нерв будет «невозвратным» и отходить непосредственно от правого блуждающего нерва без формирования петли [14]. Это необходимо учитывать при планировании хирургического вмешательства на щитовидной железе у пациентов с aberrантной подключичной артерией. «Невозвратный» гортанный нерв может встречаться и при нормальном расположении сосудов. Такой вариант развития нерва наблюдается у 0,2–0,6 % больных, которым выполняют операцию на щитовидной железе.

Заключение

Представлено первое описание клинического случая эктопированного за груди́нного зоба с трансформацией в фолликулярный рак у больного с aberrантной правой подключичной артерией. При планировании хирургического вмешательства крайне важно оценить расположение магистральных сосудов средостения и их взаимоотношение с зобом. Для этого всем больным с образованием средостения в предоперационном периоде необходимо выполнить МСКТ с внутривенным контрастированием. За груди́нный зоб предрасположен к более высокой частоте малигнизации по сравнению с шейным. При нижнем крае зоба на уровне или ниже дуги аорты шейный доступ необходимо дополнить стернотомией, при массивном компоненте образования в гемитораксе оправдано выполнение дополнительной торакотомии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huins C.T., Georgalas C., Mehrzad H., Tolley N.S. A new classification system for retrosternal goitre based on a systematic review of its complications and management. *Int J Surg*. 2008; 6(1): 71–6. doi: 10.1016/j.ijsu.2007.02.003.
2. Foroulis C.N., Rammos K.S., Sileli M.N., Papakonstantinou C. Primary intrathoracic goiter: a rare and potentially serious entity. *Thyroid*. 2009; 19(3): 213–8. doi: 10.1089/thy.2008.0222.
3. Natsis K.I., Tsitouridis I.A., Didagelos M.V., Fillipidis A.A., Vlasis K.G., Tsikaras P.D. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 angiographies: clinical significance and literature review. *Surg Radiol Anat*. 2009; 31(5): 319–23. doi: 10.1007/s00276-008-0442-2.

4. Can A.S., Nagalli S. Substernal Goiter. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., Angelos P., Chen H., Doherty G.M., Fahey T.J. 3rd, Kebebew E., Livolsi V.A., Perrier N.D., Sipos J.A., Sosa J.A., Steward D., Tufano R.P., McHenry C.R., Carty S.E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020; 271(3). doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
6. Campbell M.J., Candell L., Seib C.D., Gosnell J.E., Duh Q.Y., Clark O.H., Shen W.T. Unanticipated thyroid cancer in patients with substernal goiters: are we underestimating the risk? *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(4): 1214–8. doi: 10.1245/s10434-014-4143-2.

7. Mercante G., Gabrielli E., Pedroni C., Formisano D., Bertolini L., Nicoli F., Valcavi R., Barbieri V. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors for an extracervical surgical approach. *Head Neck*. 2011; 33(6): 792–9. doi: 10.1002/hed.21539.

8. Пикин О.В., Колбанов К.И., Рябов А.Б., Александров О.А., Глушко В.А., Воробьева Ю.Е. Комбинированный доступ в хирургическом лечении пациентов с опухолями внутригрудной локализации. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022; 11(3): 13–7. [Pikin O.V., Kolbanov K.I., Ryabov A.B., Aleksandrov O.A., Glushko V.A., Vorobyeva Yu.E. Combined access in the surgical treatment of patients with intrathoracic tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(3): 13–7. (In Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20221103113.

9. Cawich S.O., Dwarika W., Mohammed F., Ramdass M.J., Ragoonanan V., Augustus M., Harnanan D., Naraynsingh V., Spence R. Lessons Learned after Iatrogenic Complete Transection of the Right Common Carotid Artery with Segmental Vessel Loss. *Case Rep Vasc Med*. 2021. doi: 10.1155/2021/8812870.

10. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Аберрантная правая подключичная артерия (arteria lusoria): описание случая. Вестник российских

университетов. Математика. 2017; 22(6): 1473–7. [Ognerubov N.A., Antipova T.S. Aberrant right subclavian artery (arteria lusoria): case description. *Vestnik rossijskikh universitetov. Matematika*. 2017; 22(6): 1473–7. (in Russian)].

11. Saeed G., Ganster G., Friedel N. Arteria lusoria aneurysm with truncus bicaroticus: surgical resection without restoring blood supply to the right arm. *Tex Heart Inst J*. 2010; 37(5): 602–7.

12. Saito T., Tamatsukuri Y., Hitosugi T., Miyakawa K., Shimizu T., Oi Y., Yoshimoto M., Yamamoto Y., Spanel-Browski K., Steinke H. Three cases of retroesophageal right subclavian artery. *J Nippon Med Sch*. 2005; 72(6): 375–82. doi: 10.1272/jnms.72.375.

13. Bayford D. An account of a singular case of obstructed deglutition. *Mem Med Soc Lond*. 1794; 2: 271–82.

14. Work W.P. Unusual position of the right recurrent laryngeal nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1941; 50: 769–75.

Поступила/Received 21.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 27.03.2024

Принята к публикации/Accepted 01.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель торакального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры торакальной хирургии Л.К. Богуша, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Александров Олег Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным онкологическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; научный сотрудник торакального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7170-8030. ORCID: 0000-0002-4131-9179.

Глушко Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6540-2366. ORCID: 0000-0002-1420-4579.

Левшакова Антонина Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2381-4213.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пикин Олег Валентинович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Александров Олег Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

Глушко Владимир Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Левшакова Антонина Валерьевна: анализ медицинских изображений, 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

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 17.01.2024).

ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Thoracic Surgical Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia ; Professor, Thoracic Surgery Department named

after L.K. Bogusha, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Oleg A. Alexandrov, MD, PhD, Head of the Thoracic Surgery and Oncology Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia; Scientific Researcher, Thoracic Surgery 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: 0000-0002-4131-9179.

Vladimir A. Glushko, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Surgery 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: 0000-0002-1420-4579.

Antonina V. Levshakova, MD, DSc, Head of the Department of Computer and Magnetic Resonance Tomography, 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: 0000-0002-2381-4213.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Oleg V. Pikin, conceptualization of the research, analysis of scientific work, critical review with valuable intellectual input.

Oleg A. Alexandrov, analysis of scientific work, critical review with valuable intellectual input, article writing.

Vladimir A. Glushko, analysis of scientific work, critical review with valuable intellectual input.

Antonina V. Levshakova, analysis of medical images, analysis of scientific work.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

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 17/01/2024).

Для цитирования: Решетов И.В., Мануковский В.А., Демко А.Е., Черемисов В.В., Осипов А.В., Тания С.Ш., Привалов М.А., Бабич А.И. Изолированная химиоперфузия печени у пациента с лейомиосаркомой брыжейки тонкой кишки и метастатическим поражением печени. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-126-132

For citation: Reshetov I.V., Manukovsky V.A., Demko A.E., Cheremisov V.V., Osipov A.V., Taniya S.Sh., Privalov M.A., Babich A.I. Isolated liver chemoperfusion in a patient with mesenteric leiomyosarcoma and liver metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-126-132

ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ БРЫЖЕЙКИ ТОНКОЙ КИШКИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

И.В. Решетов¹, В.А. Мануковский², А.Е. Демко², В.В. Черемисов¹,
А.В. Осипов², С.Ш. Тания², М.А. Привалов¹, А.И. Бабич²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

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

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе»

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

Аннотация

Актуальность. Лечение нерезектабельных метастатических злокачественных новообразований печени остается проблемой, особенно у больных колоректальным раком. Традиционная системная лекарственная терапия часто неэффективна, а применение трансартериальной химиоэмболизации ограничено в результате системной токсичности некоторых лекарственных веществ. Изолированная химиоперфузия, сочетающая высокую эффективность и низкую системную токсичность, является компромиссом в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением печени. **Описание клинического случая.** Пациент с диагнозом: Лейомиосаркома брыжейки тонкой кишки, перенес несколько операций и курсов химиотерапии, однако метастазы в печени продолжали прогрессировать. Для проведения изолированной химиоперфузии печени мелфаланом была выполнена сложная хирургическая операция, включающая мобилизацию сосудов в области печени, кроме того, для снижения объема опухоли и профилактики осложнений была проведена атипичная резекция печени. **Заключение.** Изолированная химиоперфузия печени по поводу метастатического поражения остается предметом дискуссий и не включена в стандарты лечения. Результаты применения данной методики у пациента с изолированным метастатическим поражением печени при прогрессировании лейомиосаркомы свидетельствуют о безопасности и обоснованности ее выполнения. Для оценки отдаленной эффективности ИХП требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия печени мелфаланом, метастатическое поражение печени, лейомиосаркома.

ISOLATED LIVER CHEMOPERFUSION IN A PATIENT WITH MESENTERIC LEIOMYOSARCOMA AND LIVER METASTASIS

I.V. Reshetov¹, V.A. Manukovsky², A.E. Demko², V.V. Cheremisov¹,
A.V. Osipov², S.Sh. Taniya², M.A. Privalov¹, A.I. Babich²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

²Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze
3, lit. A, Budapest St., Saint Petersburg, 192242, Russia

Abstract

Background. Treatment for inoperable secondary liver cancer remains challenging especially in patients with colorectal cancer. Traditional systemic drug therapy is often ineffective, and the use of transarterial chemoembolization is limited due to the systemic toxicity of some drugs. Combining high efficacy and low systemic toxicity, isolated chemoperfusion is a promising treatment option for patients with liver metastasis.

Case report. A patient with mesentery leiomyosarcoma underwent several surgeries and chemotherapy courses, but liver metastases continued to grow. Isolated liver chemoperfusion with melphalan was performed after resection of liver segment and mobilization of liver vessels. To reduce the tumor volume and prevent complications, atypical liver resection was also performed. **Conclusion.** Isolated liver chemoperfusion for the treatment of liver cancer remains a subject of debate and is not included in the standards for treatment of primary and metastatic liver tumors. This technique was shown to be safe and promising in treating liver metastasis from leiomyosarcoma. However, further research is required to assess the role of this procedure in overall survival.

Key words: isolated liver melphalan chemoperfusion, metastatic liver tumors, leiomyosarcoma.

Введение

Лечение пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями печени остается нерешенной проблемой [1–3]. Наиболее часто изолированное метастатическое поражение печени наблюдается у больных колоректальным раком [3, 4]. Традиционно пациенты с билобарным поражением печени получают лекарственное лечение, которое не всегда оказывается достаточно эффективным [1, 3]. Другим методом лечения, который может быть применен в таком случае, является трансартериальная химиоэмболизация [2, 5]. Несмотря на высокую эффективность трансартериальной химиоэмболизации печени при первичных и метастатических новообразованиях, ее применение ограничено, поскольку существует риск высокой системной токсичности, так как используемые лекарственные вещества после прохождения печени неминуемо попадают в системный кровоток. К таким препаратам относится мелфалан и фактор некроза опухолей альфа [6–8].

Изолированная химиоперфузия печени (ИХП) представляет собой метод регионарной химиотерапии. Он заключается в сосудистой изоляции печени от системного кровотока и применении

изолированного искусственного кровообращения. При этом внутри печени создается высокая концентрация лекарственного препарата, который не попадает в системное русло. Поэтому применение ИХП представляется целесообразным у пациентов с изолированным поражением печени, когда исчерпаны возможности традиционного лечения и необходимо использование токсичных препаратов в высокодозном режиме [6–8].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 58 лет, с диагнозом: Лейомиосаркома брыжейки тонкой кишки. Состояние после комплексного лечения, включающего резекцию тонкой кишки со стенкой мочевого пузыря в январе 2017 г. Прогрессирование: изолированное метастатическое поражение печени. Атипичная резекция печени в марте 2019 г. Состояние после 14 курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Первая линия химиотерапии состояла из схемы доксорубин + ифосфomid в стандартном режиме, проведено 6 курсов. Вторая линия – пазопаниб, 4 курса. На фоне III линии лечения (регографениб, 4 курса) наблюдалось прогрессирование заболевания (рис. 1). Учитывая наличие потенциально эффективного препарата в отношении

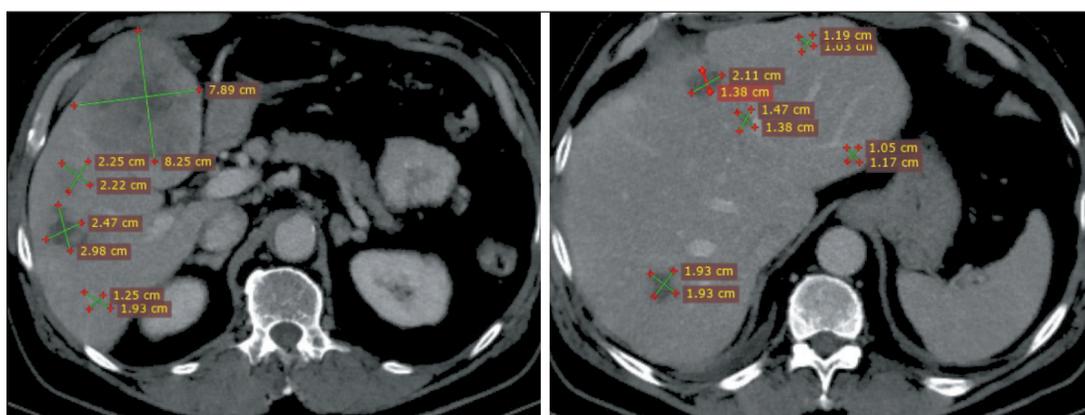


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости. Билобарное метастатическое поражение печени.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Computed tomography of the abdomen. Liver metastases in right and left lobes. Note: created by the authors

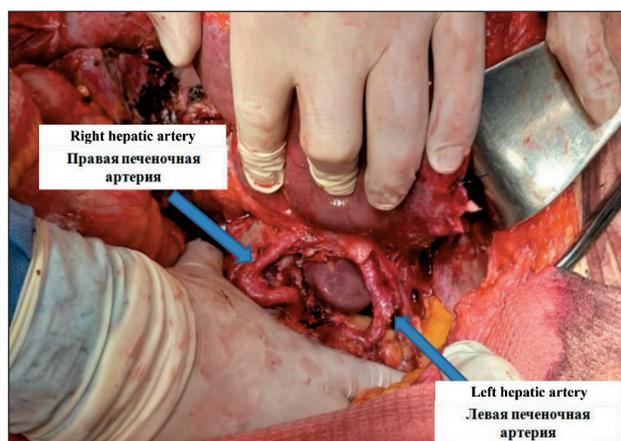


Рис. 2. Интраоперационное фото. 2-й тип артериальной анатомии печени по N.A. Michels.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Intraoperative photo. 2 type N.A. Michels.
Note: created by the authors

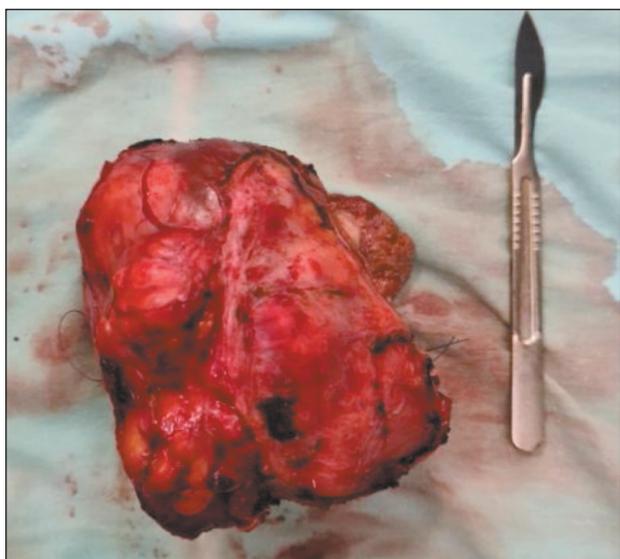


Рис. 3. Макропрепарат. Участок 4-го сегмента печени с новообразованием. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Macrospecimen. Part of 4 hepatic segment with tumor.
Note: created by the authors

сарком (мелфалан), принято решение об изолированной химиоперфузии печени мелфаланом.

В условиях операционной, общего обезболивания и искусственной вентиляции легких, в положении пациента лежа на спине выполнена лапаротомия по Рио-Бранко (26.05.21). Острым путем рассечены предыдущие послеоперационные сращения. После косо-поперечной диафрагмо-перикардотомии интраперикардиально мобилизован надпеченочный отдел нижней полой вены (НПВ), что обусловлено коротким интраабдоминальным отделом НПВ и метастатически измененной печенью. Перевязаны у основания правая и левая диафрагмальные вены. Низведена поперечно-ободочная кишка и мобилизована двенадцатиперстная кишка по Кохеру, с целью выделения НПВ от подпеченочного отдела

до бифуркации. Турникет Руммеля наложен на НПВ в подпеченочном отделе выше правой и левой почечных вен, следующий турникет Руммеля наложен на 1 см выше бифуркации НПВ. Мобилизованы элементы печеночно-двенадцатиперстной связки. Следует отметить, что у пациента был выявлен 2-й тип артериального кровоснабжения печени по N.A. Michels: левая печеночная артерия отходила от левой желудочной артерии, правая печеночная артерия – от чревного ствола (рис. 2). Перевязаны и пересечены правая желудочная артерия и ветви, отходящие от левой печеночной артерии к желудку. Правая и левая печеночные артерии и воротная вена взяты на обтяжки. С целью уменьшения размера пораженного органа и профилактики осложнений, связанных с распадом опухолевой ткани, перед ИХП выполнена атипичная резекция 4-го сегмента печени с новообразованием (рис. 3). Параллельно с абдоминальным этапом выполнена цервикотомия справа. Мобилизована правая внутренняя яремная вена. Наложены кисетные швы и турникеты Руммеля на воротную вену, НПВ выше почечных вен, НПВ на 1 см выше ее бифуркации, правую внутреннюю яремную вену. Выполнена тотальная системная гепаринизация до достижения активированного времени свертывания 400–500 сек. На ее фоне последовательно осуществили канюляцию сосудов:

1) в ретропеченочный сегмент НПВ установлена канюля 18 Fr, ее верхушка позиционирована на уровне кавальных ворот;

2) НПВ канюлирована в подпеченочном отделе на 1 см выше ее бифуркации, конец канюли 18 Fr направлен в каудальном направлении;

3) канюлирована воротная вена, конец канюли 10 Fr направлен в каудальном направлении;

4) внутренняя яремная вена канюлирована канюлей диаметром 10 Fr;

5) после пережатия общей и собственной печеночных артерий рассечена передняя стенка гастро-дуоденальной артерии и, после получения хорошего ретроградного кровотока, перевязан дистальный конец, в проксимальный конец установлена канюля 10 Fr;

6) выполнена артериотомия левой печеночной артерии, в нее установлена канюля диаметром 8 Fr.

Затем замыкались перфузионные контуры: 1-й контур (основной) – подача раствора в правую и левую печеночные артерии, забор крови из ретропеченочного отдела НПВ; 2-й контур (шунт) – забор крови из НПВ (от почек и нижних конечностей) и портальной вены, возврат – во внутреннюю яремную вену. Кровоток по 2-му контуру осуществляется при помощи центрифужного насоса Maquet без использования резервуара. Скорость кровотока по шунту – 1800–2200 мл/мин. Резервуар основного контура заполнен следующим

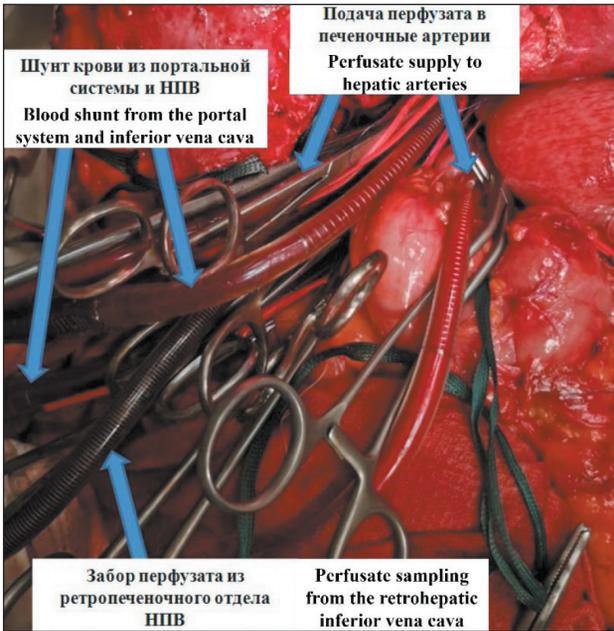


Рис. 4. Интраоперационное фото. Изолированная химиоперфузия печени.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Intraoperative photo. Isolated hepatic chemoperfusion.

Note: created by the authors

составом: 300 мл эритроцитарной массы, 700 мл физиологического раствора и мелфалан из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела. Содержимое основного контура, перед подачей в печеночные артерии, направлялось в оксигенатор с теплообменником при помощи роликового насоса аппарата искусственного кровообращения Stockert S5. Скорость перфузии по основному контуру – 1200–1600 мл в мин, давление в артериальной канюле – 120–180 мм рт. ст. Перфузию проводили в условиях гипероксии и гипертермии при температуре 40 °С. Длительность ИХП – 60 мин (рис. 4). После окончания ИХП печень отмывалась 1500 мл 5 % раствора глюкозы. Были удалены канюли и

ушиты места канюляции сосудов, восстановлена целостность левой печеночной артерии, гепарин нейтрализован раствором протамина сульфата. Выполнена холецистэктомия, лапаротомная рана ушита послойно.

Время операции – 4 ч 30 мин. Интраоперационная кровопотеря – около 1200 мл. Осложнений в интраоперационном и послеоперационном периоде не отмечено. Длительность нахождения в отделении реанимации составила 2 сут. Уровни АЛТ и АСТ нормализовались на 4-е сут после операции. Пациент выписан на 9-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

Через 30 сут после ИХП выполнена контрольная мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, по данным которой отмечен частичный ответ опухоли по шкале mRECIST (рис. 5).

Обсуждение

Целесообразность применения ИХП при злокачественных новообразованиях печени остается предметом дискуссий [6–10]. Стоит отметить, что среди методов регионарной химиотерапии этот вариант лечения является наименее изученным [7, 8, 10] и не включен в отечественные стандарты лечения первичных и метастатических заболеваний печени. При анализе зарубежной литературы установлено, что ИХП включена в стандарты лечения метастатической увеальной меланомы [7, 11]. В работах некоторых исследователей встречаются данные о применении ИХП у пациентов с метастатическим поражением печени, при прогрессировании колоректального рака или нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта [6, 8–10]. Авторы делают заключение, что применение ИХП может быть оправдано при изолированном метастатическом поражении печени, когда исчерпаны возможности традиционных методов лечения [6, 9, 10, 12]. Анализ литературы, посвященной лечению с изолированным метастатическим по-

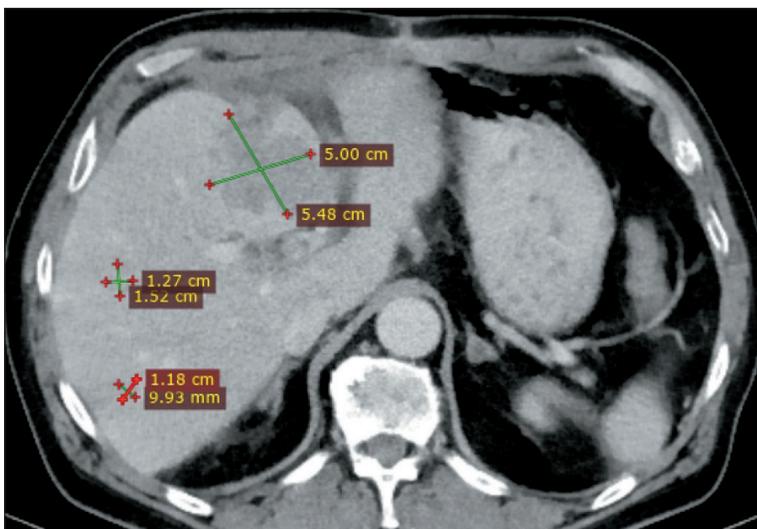


Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости через 30 дней после химиоперфузии. Частичный ответ по шкале mRECIST.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Computed tomography, 30-day after chemoperfusion. Partial response (mRECIST).

Note: created by the authors

ражением печени при прогрессировании лейомиосаркомы, выявил одну публикацию, в которой систематизирован опыт лечения 331 пациента с изолированным метастатическим поражением печени при прогрессировании сарком различных локализаций. При этом 5-летняя выживаемость пациентов, у которых невозможно выполнить R0 резекцию печени, составила 4 %. Несмотря на неудовлетворительные результаты, авторы считают системную химиотерапию основной лечебной опцией у таких пациентов [13, 14]. Стоит отметить, что в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили ни одной публикации о применении ИХП у пациентов с лейомиосаркомой брыжейки тонкой кишки с метастазами в печень.

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. Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных метастазами злокачественного карциноида в печень. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15(3): 19–24. [Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Arterial Chemoembolization in the Treatment of Carcinoid Liver Metastases Patients. Annals of Surgical Hepatology. 2010; 15(3): 19–24. (in Russian)].
3. 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.
4. Tzeng C., Aloia T. Colorectal Liver Metastases. J Gastrointest Surg. 2012; 17: 195–201. doi: 10.1007/s11605-012-2022-3.
5. 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.
6. Alexander H.R., Bartlett D.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Fraker D.L., Royal R., Steinberg S.M., Helsenbeck C.B., Beresneva T.H. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2009; 16(7): 1852–9. doi: 10.1245/s10434-009-0482-9.
7. Ben-Shabat L., 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.
8. 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

Полученные нами результаты, а именно частичный ответ новообразования, свидетельствуют о безопасности и обоснованности применения ИХП у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени при прогрессировании лейомиосаркомы брыжейки тонкой кишки.

Заключение

Изолированная химиоперфузия мелфаланом является безопасной и технически выполнимой процедурой. Вместе с тем, роль ИХП в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением печени при прогрессировании лейомиосаркомы подлежит уточнению с позиции оценки отдаленных результатов.

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.

9. 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.

10. Rothbarth J., Pijl M.E., Vahrmeijer A.L., Hartgrink H.H., Tijl F.G., Kuppen P.J., Tollenaar R.A., van de Velde C.J. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. Br J Surg. 2003; 90(11): 1391–7. doi: 10.1002/bjs.4308.

11. 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.

12. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., All-Eriksson C., Cahlin C., Elander N., Helgadottir H., Kiiilgaard J.F., Kihult 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.22.01705.

13. DeMatteo R.P., Ami Shah B.S., Fong Y., Jarnagin W.R., Blumgart L.H., Brennan M.F. Results of Hepatic Resection for Sarcoma Metastatic to Liver. Ann. Surg. 2001; 234(4): 540–8. doi: 10.1097/0000658-200110000-00013.

14. 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.

Поступила/Received 04.10.22

Одобрена после рецензирования/Revised 21.02.2024

Принята к публикации/Accepted 10.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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.

Мануковский Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4323-4555. Researcher ID (WOS): S-9762-2018. Author ID (Scopus): 57216418784. ORCID: 0000-0003-0319-814X.

Демко Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт 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.

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.

Осипов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом неотложной хирургии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6196-3660. Author ID (Scopus): 57205111748. ORCID: 0000-0003-1533-6343.

Тания Сергей Шаликович, доктор медицинских наук, заведующий отделением отдела сочетанной травмы, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2446-0046. Author ID (Scopus): 57191335040. ORCID: 0000-0002-9103-3427.

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). E-mail: makspr24@gmail.com. SPIN-код: 4126-3540. Researcher ID (WOS): HSG-4293-2023. ORCID: 0000-0002-6836-4228.

Бабич Александр Игоревич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5754-3035. Author ID (Scopus): 57220602346. ORCID: 0000-0003-2734-0964.

ВКЛАД АВТОРОВ

Решетов Игорь Владимирович: 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.

Демко Андрей Евгеньевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

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

Тания Сергей Шаликович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Привалов Максим Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бабич Александр Игоревич: 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.

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: 25.05.2021).

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology named after Professor L.L. Levshin, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-7005-2014. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Vadim A. Manukovsky, 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.

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.

Vadim V. Cheremisov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): X-7838-2019. Author ID (Scopus): 56626538400. ORCID: 0000-0001-5979-7745.

Alexey V. Osipov, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Surgery, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57205111748. ORCID: 0000-0003-1533-6343.

Sergey S. Taniya, MD, DSc, Head of the Department of Combined Trauma, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57191335040. ORCID: 0000-0002-9103-3427.

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 the Russia (Moscow, Russia). E-mail: makspr24@gmail.com. Researcher ID (WOS): HSG-4293-2023. ORCID: 0000-0002-6836-4228.

Alexander I. Babich, MD, DSc, Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57220602346. ORCID: 0000-0003-2734-0964.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

Vadim A. Manukovsky: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey E. Demko: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vadim V. Cheremisov: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexey V. Osipov: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey S. Taniya: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maxim A. Privalov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander I. Babich: 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 interest

Prof. Reshetov I.V. 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.

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 25/05/2021).

Для цитирования: Казаков А.М., Лактионов К.К., Воробьева В.О., Саранцева К.А. Клинический случай: применение селперкатиниба у пациента с *RET*-мутированным немелкоклеточным раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 133–138. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-133-138

For citation: Kazakov A.M., Laktionov K.K., Vorobyeva V.O., Sarantseva K.A. Use of selpercatinib in a patient with *RET*-mutated non-small cell lung cancer: case report. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 133–138. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-133-138

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛПЕРКАТИНИБА У ПАЦИЕНТА С *RET*-МУТИРОВАННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.М. Казаков¹, К.К. Лактионов^{1,2}, В.О. Воробьева¹, К.А. Саранцева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Введение. Использование современных таргетных препаратов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих определенные соматические альтерации (генетические альтерации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* и др.), позволяет добиться значительных результатов, выражающихся в увеличении общей и безрецидивной выживаемости на фоне приемлемого профиля токсичности. Использование *RET*-ингибиторов, таких как селперкатиниб, у пациентов с НМРЛ с транслокацией в гене *RET* позволило значительно улучшить прогноз их заболевания, поскольку применение химио- и иммунотерапии у данной когорты пациентов является малоэффективным. Данная транслокация встречается достаточно редко – около 2–3 % случаев среди аденокарциномы легкого, однако выявление данной генетической альтерации с последующим назначением таргетной терапии значительно улучшает прогноз заболевания. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность таргетной терапии *RET*-ингибитором селперкатинибом после обнаружения у 60-летней пациентки с НМРЛ транслокации в гене *RET* с помощью метода NGS (next generation sequencing). Описаны токсичность, возникшая на фоне терапии селперкатинибом, методы ее коррекции, эффект от проведенной терапии. **Результаты.** У пациентки с аденокарциномой легкого и наличием транслокации в гене *RET* с помощью таргетной терапии селперкатинибом во второй линии удалось добиться частичной регрессии опухоли. Нежелательные побочные явления, возникшие на фоне таргетной терапии, удалось взять под контроль назначением сопроводительной терапии, временной отменой таргетной терапии с последующей редукцией дозы и постепенным возвратом на полные терапевтические дозы. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует важность генетического тестирования у пациентов с аденокарциномой легкого не только на основные, наиболее часто встречающиеся мутации, но и на более редкие соматические альтерации, такие как транслокация в гене *RET*. Выявление данной транслокации с назначением соответствующей таргетной терапии значительно улучшает прогноз.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация в гене *RET*, ингибитор *RET*.

USE OF SELPERCATINIB IN A PATIENT WITH *RET*-MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: CASE REPORT

А.М. Kazakov¹, К.К. Laktionov^{1,2}, В.О. Vorobyeva¹, К.А. Sarantseva^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia
23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Background. The use of the modern targeted drugs in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) with certain somatic alterations (genetic alterations in *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* genes, etc.) provides a significant increase in overall and disease-free survival with an acceptable toxicity profile. The use of *RET* inhibitors, such as selpercatinib, has significantly improved prognosis in NSCLC patients with *RET* gene translocation, since chemotherapy and immunotherapy in this cohort of patients are ineffective options. The *RET* gene translocation occurs rarely (2–3 % of cases among lung adenocarcinoma), but detection of this genetic alteration with subsequent administration of targeted therapy significantly improves the prognosis of the disease. **Case report.** We present a clinical case of the efficacy of targeted therapy with selpercatinib in a 60-year-old patient with *RET*-positive NSCLC. Methods to eliminate toxicity after selpercatinib therapy and therapy response are described. **Results.** Second-line selpercatinib therapy resulted in partial response in our patient with lung adenocarcinoma and the presence of translocation in *RET* gene. Adverse effects from targeted therapy were minimized or eliminated by the use of concomitant therapy, temporary cancellation of targeted therapy with subsequent dose reduction and gradual return to full therapeutic doses. **Conclusion.** This case demonstrates the high significance and importance of genetic testing in patients with lung adenocarcinoma not only for the most common mutations, but also for rarer somatic alterations, such as translocation in the *RET* gene. Detection of this translocation and subsequent administration of appropriate targeted therapy significantly improves the prognosis of patients.

Key words: non-small cell lung cancer, mutation in the *RET* gene, *RET* inhibitor.

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является чрезвычайно разнообразным с генетической точки зрения заболеванием, при котором встречаются десятки, если не сотни различных соматических мутаций. В качестве примера можно привести данные, размещенные на платформе Му сансер genome, где представлено более 200 соматических мутаций, встречающихся при НМРЛ [1]. Эти мутации условно можно разделить на три большие группы. Первая, наибольшая на данный момент, включает в себя мутации, которые в настоящий момент не представляют клинического значения, для них не существует таргетной терапии, их прогностическое значение также пока в должной мере не изучено или их влияние на прогноз заболевание минимально. Вторая группа не так велика, она вбирает в себя мутации, для которых тоже пока нет эффективной таргетной терапии, но которые тем не менее интересны с клинической точки зрения, поскольку оказывают влияние на течение и прогноз заболевания. К ним можно отнести мутации в генах *TP53*, *PTEN*, *STK11* и др. [2–4]. И, наконец, третья группа, пока наименьшая по количеству, но наиболее важная с клинической точки зрения, – это мутации, для которых существует эффективная таргетная терапия. Данная группа постепенно пополняется, и относительно недавно в нее стала входить еще одна мутация – транслокация в гене *RET*.

Характеристика *RET*-мутации и ингибитора *RET* – селперкатиниба

В 2020 г. FDA был ускоренно одобрен таргетный препарат, применяющийся при транслокации в гене *RET* – селперкатиниб [5]. Мутация в гене *RET* встречается в 1–2 % случаев неплюскокле-

точного рака легкого, чаще у молодых некурящих пациентов. Наиболее частыми партнерами по транслокации для гена *RET* являются гены *KIF5B* и *CCDC6*, реже в качестве партнеров выступают *NCOA4*, *TRIM33*, *ZNF477P*, *ERCC1*, *HTR4* и *CLIP1* [6]. Образующаяся в процессе экспрессии химерного гена рецепторная тирозинкиназа обладает способностью к лиганд-независимой активации, бесконтрольно передавая потенцирующие сигналы на такие сигнальные пути, как RAS/MAPK и PI3K/AKT, что приводит к чрезмерной пролиферации и росту опухолевой клетки [7].

Основанием для решения об ускоренной регистрации препарата стали результаты исследования LIBRETTO-001, в которое было включено 105 пациентов с диссеминированным НМРЛ, получавших до этого как минимум одну линию платиносодержащей полихимиотерапии (в среднем пациенты получили 3 линии лечения, в том числе 55 % получили ингибиторы PD-1/L1), и 39 пациентов с НМРЛ, не получавших предыдущее лечение. В группе предлеченных пациентов в 64 % случаев зарегистрированы объективные ответы (полный ответ – 2 %, частичный ответ – 62 %, стабилизация – 29 %). Средняя длительность ответа – 17,5 мес. У пациентов, ранее не получавших лечение, частота частичных ответов составила 85 %, стабилизация наблюдалась в 10 % случаев, полных ответов не было. На период наблюдения в 6 мес 90 % пациентов сохраняло ответ на терапию. Примечательно, что препарат показал хорошую интракраниальную активность, частота объективных интракраниальных ответов составила 91 %, что особенно важно, учитывая повышенную вероятность метастазирования в головной мозг у *RET*-мутированных пациентов. Препарат также продемонстрировал приемлемый профиль токсичности. Большинство

нежелательных явлений, связанных с лечением, не требовало прерывания терапии или снижения дозы. Наиболее частые нежелательные явления III степени (артериальная гипертензия, повышение печеночных трансфераз, гипонатриемия, лимфопения) коррегировались после снижения дозы. Только 2 % пациентов прекратили прием селперкатиниба из-за нежелательных явлений, связанных с приемом препарата [8].

Многообещающие результаты данного исследования послужили причиной ускоренной регистрации селперкатиниба для применения в рутинной клинической практике.

Клинический случай

Пациентке М., 60 лет, 15.08.21 установлен диагноз: немелкоклеточный рак правого легкого с множественными метастазами в обоих легких, внутригрудных лимфатических узлах, стадия заболевания – T3N3M1a IVA. Общее состояние на момент начала лечения оценивалось как ECOG 2 (жалобы на слабость, одышку при умеренной физической нагрузке). Компьютерная томография органов грудной клетки представлена на рис. 1.

Гистологический тип опухоли – аденокарцинома (верификация получена из надключичного лимфатического узла). Пациентка – курильщица, выкуривала по 2–3 сигареты в день в течение 30 лет, семейный анамнез отягощен – у отца был рак легкого (данных о стадии, гистологическом подтипе нет). Гистологический материал был отправлен на таргетное секвенирование методом NGS (Next-generation Sequencing) на платформе FoundationOne. Параллельно с этим было начато химиотерапевтическое лечение по схеме пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC5 1 раз в 21 день (обсуждалось добавление к вышеописанной схеме бевацизумаба, однако в связи с невозможностью выполнения эзофагогастроуденоско-

пии (ЭГДС) в связи с выраженной дыхательной недостаточностью препарат сразу назначен не был, но был добавлен, начиная со 2-го курса, после выполнения ЭГДС). По данным контрольного обследования после 4 курсов – стабилизация заболевания. В это же время был получен ответ по NGS-тестированию – у пациентки выявлена транслокация *CCDC6-RET fusion*, статус *PD-L1* – 1 %. Пациентка была включена в программу расширенного доступа по получению *RET*-ингибитора селперкатиниба. Учитывая временную задержку до получения селперкатиниба и стабилизацию заболевания, было решено перевести пациентку на поддерживающую терапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² в монорежиме. Бевацизумаб был отменен в связи с плохо контролируемыми эпизодами повышения артериального давления выше 160/90 мм рт. ст. (СТСАЕ grade 3). Суммарно пациентка получила 8 курсов поддерживающей терапии пеметрекседом, после чего при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения в размерах некоторых опухолевых инфильтратов в легких, а также появления метастаза в головном мозге – очаг в 3 мм в правой височной доле (бессимптомный). Кроме того, больная стала отмечать нарастание одышки и слабости (рис. 2).

В связи с наличием у пациентки активирующей мутации в гене *RET* и прогрессированием на фоне первой линии ПХТ было решено перевести ее на терапию таргетным *RET*-ингибитором селперкатинибом в стандартной дозе 160 мг 2 раза в день. Прием начат 14.10.22 в дозе 160 мг 2 раза в день (на момент начала приема препарата общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма без клинически значимых отклонений, ЭКГ – синусовый ритм, без патологии). Через 2 нед пациентка стала отмечать субъективное улучшение состояния в виде уменьшения одышки, однако

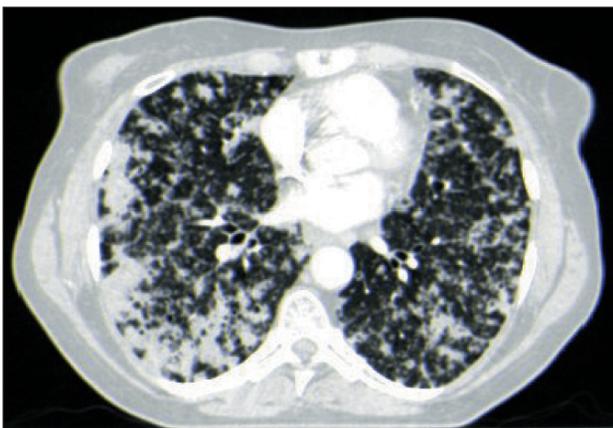


Рис. 1. КТ органов грудной клетки до начала лечения. Поражение легких по типу «снежная буря». Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. CT scan of the chest before treatment. Lung lesions of the «blizzard» type. Note: created by the authors



Рис. 2. КТ органов грудной клетки при прогрессировании заболевания. Увеличение опухолевых инфильтратов в легких.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. CT scan of the chest with disease progression. An increase in tumor infiltrates in the lungs. Note: created by the authors



Рис. 3. КТ органов грудной клетки после 2 мес приема селперкатиниба. Значительное уменьшение размеров и количества опухолевых инфильтратов в легких.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. CT scan of the chest after two months of taking selpercatinib. Significant reduction in the size and number of tumor infiltrates in the lungs. Note: created by the authors

по данным контрольных анализов крови через 14 дней после начала терапии выявлено повышение АЛТ до 314 ЕД/л, АСТ до 209 ЕД/л, в остальном (общий анализ крови, мочи, коагулограмма, ЭКГ) – без клинически значимых отклонений. Рекомендована временная приостановка терапии на 48 ч с повторным контролем показателей крови. В биохимическом анализе крови через 48 ч – снижение показателей АЛТ до 189 ЕД/л и АСТ до 123 ЕД/л на фоне терапии гептралом (адеметионин) 800 мг 2 раза в день. Рекомендовано продолжить терапию в том же объеме и повторить анализы через неделю. Через 1 нед – АЛТ 192 ЕД/л, АСТ 99 ЕД/л. Пациентке проведена инфузионная терапия ремаксолом 400 мл 5 дней, стерофундином 500 мл 5 дней. Через 5 дней – АЛТ 61 ЕД/л, АСТ 39 ЕД/л. Рекомендовано возобновление терапии селперкатинибом в редуцированной на две ступени дозе – 80 мг 2 раза в день. При контрольной КТ органов грудной клетки и брюшной полости (19.12.22): выраженная положительная динамика (рис. 3). При контрольном МРТ головного мозга не визуализировался метастаз, ранее определявшийся в правой височной доле.

Анализ крови от 26.12.22: АЛТ 63 ЕД/л, АСТ 53 ЕД/л. Рекомендовано продолжить прием селперкатиниба в дозе 80 мг 2 раза в день. По данным контрольных анализов крови от 09.01.23 – АЛТ 31 ЕД/л, АСТ 44 ЕД/л – решено увеличить дозу селперкатиниба на 1 ступень – 120 мг 2 раза в день. При контрольном обследовании от 21.02.23 – продолжение положительной динамики. В анализах крови от 09.03.23 без клинически значимых отклонений. По данным контрольного обследования на период от 21.02.23 по 15.12.23 – стабилизация заболевания (рис. 4).

На момент написания статьи выживаемость без прогрессирования на фоне приема селперкати-

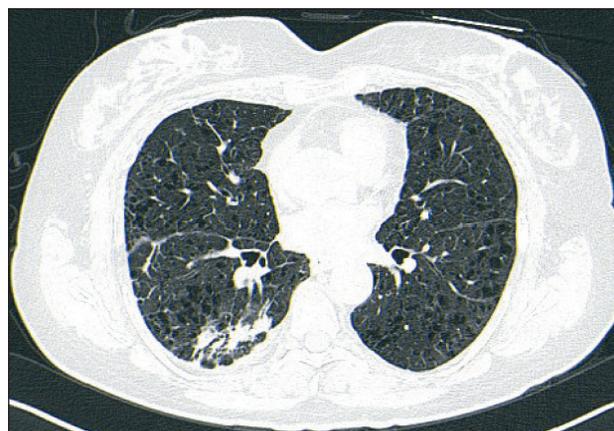


Рис. 4. КТ органов грудной клетки от 15.12.23. Отсутствие признаков прогрессирования заболевания.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. CT scan of the chest dated December 15, 2023. No signs of disease progression. Note: created by the authors

ниба составила 14 мес. Продолжен прием препарата в максимальной дозе – 160 мг 2 раза в день.

Обсуждение

На примере представленного клинического случая видно, что препарат продемонстрировал ожидаемый противоопухолевый эффект, сравнимый с описанными эффектами, полученными в ходе клинических исследований. Несмотря на невозможность в полной мере оценить противоопухолевый эффект по классификации RECIST1.1 (поражение легких в виде «снежной бури»), при сравнении первого контрольного обследования после начала таргетной терапии с предыдущим результатом отмечается отсутствие отчетливого определения подавляющего большинства множественных метастатических узлов/очагов, в то время как ранее отмечалось практически тотальное поражение легких. Данный ответ на лечение можно приравнять к частичной регрессии. Хорошая интракраниальная активность препарата, отмеченная в клинических исследованиях, также зафиксирована в настоящем клиническом случае. Метастаз в височной доле головного мозга при первом контрольном обследовании перестал отчетливо определяться и не визуализировался на момент написания данной работы. Несмотря на значимое повышение уровня печеночных трансаминаз (Grade 3 по СТСАЕ 5 версии) на фоне лечения, данное нежелательное явление удалось взять под контроль при помощи сопроводительной терапии и коррекции дозы препарата. На протяжении всего периода лечения пациентка не предъявляла субъективных жалоб, ее состояние оценивалось как ECOG 0.

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что в случае выявления транслокации в гене *RET* назначение соответствующей терапии

ингибитором RET (в данном случае селперкатинибом) является крайне полезной опцией, которой не стоит пренебрегать. Данная работа, хотя и является описанием всего одного клинического случая, тем не менее служит еще одним подтверждением весьма убедительных данных об эффективности препарата при наличии транслокации в гене *RET*, полученных в регистрационном исследовании LIBRETTO-001.

Заключение

Генетическое тестирование является чрезвычайно важной частью диагностики и последующего лечения больных НМРЛ. Несмотря на то, что

некоторые мутации, не входящие в панель обязательного генетического тестирования, встречаются достаточно редко, к примеру мутация в гене *RET*, тестирование на данные мутации при наличии технической возможности оправдано. Эту задачу облегчает активное внедрение в клиническую практику NGS-тестирования, которое решает такие проблемы, как сроки проведения генетического тестирования, нехватка морфологического материала, точность полученного заключения. Используя возможности NGS-тестирования и подбора необходимой таргетной терапии, можно значительно улучшить эффективность диагностики и лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *AACR Project GENIE Consortium*. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov.* 2017; 7(8): 818–31. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0151.
2. Wang S., Jiang M., Yang Z., Huang X., Li N. The role of distinct co-mutation patterns with TP53 mutation in immunotherapy for NSCLC. *Genes Dis.* 2020; 9(1): 245–51. doi: 10.1016/j.gendis.2020.04.001.
3. Xiao J., Hu C.P., He B.X., Chen X., Lu X.X., Xie M.X., Li W., He S.Y., You S.J., Chen Q. PTEN expression is a prognostic marker for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2016; 7(36): 57832–40. doi: 10.18632/oncotarget.11068.
4. Pécuchet N., Laurent-Puig P., Mansuet-Lupo A., Legras A., Alifano M., Pallier K., Didelot A., Gibault L., Danel C., Just P.A., Riquet M., Le Pimpec-Barthes F., Damotte D., Fabre E., Blons H. Different prognostic impact of STK11 mutations in non-squamous non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(14): 23831–40. doi: 10.18632/oncotarget.6379.
5. Rodak O., Peris-Diaz M.D., Olbromski M., Podhorska-Okolów M., Dziegiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiol-

ogy, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(18): 4705. doi: 10.3390/cancers13184705.

6. Drusbosky L.M., Rodriguez E., Dawar R., Ikpeazu C.V. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 50. doi: 10.1186/s13045-021-01063-9.

7. Gainor J.F., Shaw A.T. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist.* 2013; 18(7): 865–75. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095.

8. Drilon A., Oxnard G.R., Tan D.S.W., Loong H.H.F., Johnson M., Gainor J., McCoach C.E., Gautschi O., Besse B., Cho B.C., Peled N., Weiss J., Kim Y.J., Ohe Y., Nishio M., Park K., Patel J., Seto T., Sakamoto T., Rosen E., Shah M.H., Barlesi F., Cassier P.A., Bazhenova L., De Braud F., Garralda E., Velcheti V., Satouchi M., Ohashi K., Pennell N.A., Reckamp K.L., Dy G.K., Wolf J., Solomon B., Falchook G., Ebata K., Nguyen M., Nair B., Zhu E.Y., Yang L., Huang X., Olek E., Rothenberg S.M., Goto K., Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(9): 813–24. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.

Поступила/Received 07.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.04.2024

Принята к публикации/Accepted 15.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казаков Алексей Михайлович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственных методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: Kazakovich873@gmail.com. SPIN-код: 3774-8783. ORCID: 0000-0002-9534-2729.

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственных методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7404-5133. ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Воробьева Валентина Олеговна, научный сотрудник отделения рентгенодиагностики НИИ КиЭР, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3866-9683. ORCID: 0000-0002-6704-3676.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-1127. ORCID: 0000-0002-7817-8429.

ВКЛАД АВТОРОВ

Казаков Алексей Михайлович: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста статьи.

Лактионов Константин Константинович: редактирование концепции и дизайна работы.

Воробьева Валентина Олеговна: описание и обработка результатов инструментальных методов обследования.

Саранцева Ксения Андреевна: сбор данных.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 30.07.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Alexey M. Kazakov, MD, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment Methods, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: Kazakovich873@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9534-2729.

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment Methods, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4469-502x.

Valentina O. Vorobyeva, MD, Researcher, X-ray diagnostics Department, Research Institute of Radioelectronic Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6704-3676.

Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Researcher, Oncology Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapy) No. 3, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey M. Kazakov: editing of the study concept and design

Konstantin K. Laktionov: concept and design of the study, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Valentina O. Vorobyeva: description and processing of the results of instrumental examination methods.

Ksenia A. Sarantseva: data collection.

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.

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 30/07/2023).

Для цитирования: Соколенко А.П., Полетаева С.В., Шестакова А.Д., Городнова Т.В., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. HRD-негативная карцинома яичника высокой степени злокачественности у пациентки с наследственной мутацией *BRCA2*. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 139–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-139-146

For citation: Sokolenko A.P., Poletaeva S.V., Shestakova A.D., Gorodnova T.V., Berlev I.V., Imyanitov E.N. HRD-negative high-grade carcinoma of the ovary in *BRCA2* pathogenic variant carrier. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 139–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-139-146

HRD-НЕГАТИВНАЯ КАРЦИНОМА ЯИЧНИКА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ МУТАЦИЕЙ *BRCA2*

А.П. Соколенко^{1,2}, С.В. Полетаева^{3,4}, А.Д. Шестакова¹, Т.В. Городнова¹, И.В. Берлев¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

⁴ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России

Россия, 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50

Аннотация

Актуальность. Дефицит гомологичной рекомбинации (HRD) – это важный предиктивный маркер эффективности препаратов платины и ингибиторов поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Наследственные или соматические мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* являются наиболее частой причиной HRD в карциномах яичника. Однако в некоторых случаях у носителей патогенных наследственных мутаций *BRCA1/2* в опухоли сохраняется нормальная копия соответствующего гена и фенотип HRD не формируется. **Цель исследования** – описание морфологического и молекулярного портрета карциномы яичника высокой степени злокачественности у пациентки с наследственной мутацией *BRCA2*, не демонстрирующей дефицита гомологичной репарации ДНК. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение пациентки, 48 лет, с синхронными первично-множественными злокачественными новообразованиями: high-grade карциномой яичника и колоректальной аденокарциномой. У пациентки выявлен известный патогенный вариант *BRCA2* с.658_659delGT [rs80359604]. Учитывая неопределенный гистологический вариант низкодифференцированной карциномы, а именно, отсутствие экспрессии маркеров серозной или эндометриоидной дифференцировки, а также высокую экспрессию HER2, выполнено дополнительное молекулярное исследование метастатических очагов в лимфатических узлах. Обнаружено, что в данной опухоли профиль хромосомной нестабильности не соответствует HRD и наблюдается делеция мутантного аллеля *BRCA2*, что исключает *BRCA*-подобный фенотип. **Заключение.** Новообразования, развивающиеся у носителей патогенных вариантов генов гомологичной рекомбинации, требуют более детального молекулярного анализа для подтверждения дефицита ДНК-репарации.

Ключевые слова: карцинома яичника высокой степени злокачественности, дефицит системы репарации путем гомологичной рекомбинации, мутации *BRCA1* и *BRCA2*, потеря гетерозиготности, *BRCA*-подобный фенотип.

HRD-NEGATIVE HIGH-GRADE CARCINOMA OF THE OVARY IN *BRCA2* PATHOGENIC VARIANT CARRIER

A.P. Sokolenko^{1,2}, S.V. Poletaeva^{3,4}, A.D. Shestakova¹, T.V. Gorodnova¹,
I.V. Berlev¹, E.N. Imyaninov^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

³Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia
89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

⁴Samara Regional Clinical Oncology Hospital of the Ministry of Health of Russia
50, Solnechnaya St., Samara, 443031, Russia

Abstract

Background. Homologous recombination deficiency (HRD) is a valuable molecular marker for predicting response to platinum agents and poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitors. Germline and somatic alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are the major cause of HRD in ovarian cancer. However, in some cases, tumors arising in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variants do not lose the normal copy of the corresponding gene and are not deficient for homologous recombination. **Aim of the study** was to present a case of high-grade ovarian carcinoma without HRD phenotype developed in a *BRCA2* mutation carrier. **Case report.** A 48-year-old woman was diagnosed with multiple primaries: HER2-positive high-grade ovarian cancer and colorectal adenocarcinoma. Analysis of the coding *BRCA1/BRCA2* sequences revealed the germline *BRCA2* c.658_659delGT [rs80359604] pathogenic variant. Given the unusual histological features, namely the absence of serous or endometrioid markers and high HER2 expression, we performed additional molecular analysis of the metastatic lesions in the lymph nodes. In all samples, the pattern of chromosomal instability did not match the HRD profile and there was loss of the mutant copy of the *BRCA2* gene. Therefore, this tumor lacked the BRCAness phenotype. **Conclusion.** Tumors arising in HRR gene mutation carriers require additional molecular analysis for a comprehensive assessment of HRD.

Key words: *BRCA1* and *BRCA2* mutations, loss of heterozygosity, BRCAness, high-grade ovarian carcinoma, homologous recombination deficiency.

Введение

Дефицит гомологичной рекомбинации (HRD, homologous recombination deficiency) – фенотип, характеризующийся неспособностью клеток эффективно исправлять двуниевые разрывы ДНК и межцепочечные сшивки. Наиболее точным механизмом репарации подобных повреждений является гомологичная рекомбинация (HRR, homologous recombination repair), которая позволяет достичь прецизионного восстановления ДНК за счет использования в качестве матрицы цепей ДНК гомологичной хромосомы [1]. Нормальное функционирование HRR обеспечивается целым рядом белков, среди которых ключевую роль играют *BRCA1* и *BRCA2*. Феномен дефицита гомологичной рекомбинации был впервые описан при наследственном *BRCA1/2*-ассоциированном раке молочной железы и яичника. Патогенез этих новообразований включает полную внутриопухолевую инактивацию *BRCA1* или *BRCA2*, чаще всего за счет сочетания патогенной наследственной мутации и соматической инактивации оставшегося нормального аллеля. Механизмом инактивации второй копии гена могут быть как делеции соответствующего сегмента хромосомы

(loss-of-heterozygosity, LOH), так и соматические микромутации. Еще один вариант – нарушение экспрессии мРНК вследствие гиперметиляции или иных эпигенетических изменений [2]. Нарушение гомологичной рекомбинации сопровождается использованием альтернативных, гораздо менее точных путей репарации двуцепочечных разрывов ДНК, в частности негомологичного соединения концов (NHEJ, non-homologous end joining), и приводит к появлению характерного паттерна хромосомных изменений (genomic scar). Для оценки подобного HRD-ассоциированного геномного профиля предложено несколько подходов, например тест, оценивающий суммарный размер регионов с потерей гетерозиготности (genomic LOH, gLOH) [3]. Еще один известный тест – определение показателя HRD как суммы трех характеристик опухолевого генома: количества участков потери гетерозиготности размером более 15 Мб (LOH), хромосомных разрывов между фрагментами более 10 Мб (large-scale state transitions, LST) и участков аллельного дисбаланса в области теломер (telomeric allelic imbalance, TAI) [4–7]. Показатель HRD >42 считается признаком дефицита гомологичной рекомбинации.

Неспособность эффективно восстанавливать ДНК делает HR-дефицитные карциномы исключительно чувствительными к химиопрепаратам, вызывающим межцепочечные сшивки (например, производным платины), и ингибиторам PARP [8]. Таким образом, диагностика HRD имеет большое практическое значение, так как позволяет отбирать пациентов с опухолями, потенциально чувствительными к упомянутой лекарственной терапии. В некоторых случаях опухоли у носителей патогенных наследственных мутаций *BRCA1/2* не демонстрируют инактивации нормального аллеля гена; это особенно характерно для новообразований, которые не относятся к спектру *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей [9–10]. В соответствии с современными рекомендациями для назначения PARP-ингибиторов достаточно обнаружения наследственной мутации *BRCA1/2*. Между тем последующий анализ соматического статуса второго аллеля и/или паттерна хромосомной нестабильности позволил бы более точно предсказать чувствительность к терапии. В данном сообщении мы приведем клинический пример агрессивного течения карциномы яичника без дефицита гомологичной рекомбинации у носительницы мутации *BRCA2*.

Клиническое наблюдение

Больная В., 48 лет, проходила лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» с диагнозом первично-множественное злокачественное новообразование: рак яичника (C56), рак прямой кишки (C20). В июне 2021 г. при УЗИ органов малого таза обнаружено смещаемое образование в проекции правого яичника 141×92 мм с утолщенными стенками и густой взвесью. В августе 2021 г. выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, удаление увеличенного парааортального лимфатического узла. Правый яичник представлен кистозной опухолью с коричневым содержимым. После патоморфологического исследования гистологический диагноз сформулирован как злокачественная смешанная герминогенная опухоль (дисгерминома в сочетании с опухолью эндометриального синуса), метастаз злокачественной герминогенной опухоли в парааортальный лимфатический узел (pT1aN1bM0). В адьювантном режиме пациентка получила 6 циклов стандартной химиотерапии (наклитаксел и карбоплатин; последний цикл в феврале 2022 г.). В мае 2022 г. больная оперирована по поводу рака прямой кишки (pT1N0M0); при гистологическом исследовании установлена умеренно дифференцированная колоректальная аденокарцинома.

В октябре 2022 г. по результатам позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии зарегистрировано прогрессирование заболевания: множественные метастазы в

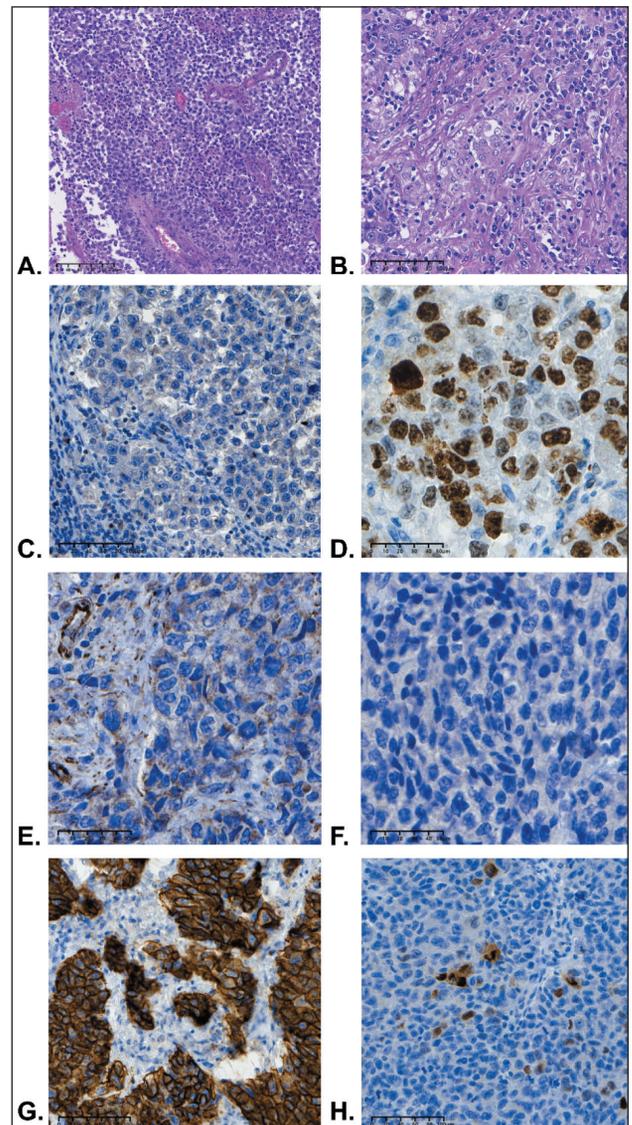


Рис. 1. Микрофото. HER2-позитивная карцинома яичника высокой степени злокачественности у пациентки с мутацией *BRCA2* с.658_659delGT:

А. Фрагмент лимфоузла с комплексами неопластических клеток (образец 2021 г., ×100); В. Клетки низкодифференцированной карциномы (образец 2023 г., ×200); С. Отсутствие экспрессии OCT 3/4 (образец 2021 г., ×200). D. Положительная экспрессия Ki67 (образец 2021 г., ×400); E. Отсутствие ядерной экспрессии WT1 (образец 2023 г., ×400); F. Отсутствие экспрессии PAX8 (образец 2023 г., ×400); G. Диффузная интенсивная мембранная экспрессия HER2 (образец 2023 г., ×200); H. Экспрессия PgR до 10 % (образец 2021 г., ×200). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. HER2-positive high-grade carcinoma of the ovary in a *BRCA2* с.658_659delGT carrier: A. Lymph node with neoplastic foci (specimen 2021, ×100); B. Poorly differentiated carcinoma (specimen 2023, ×200); C. Negative OCT 3/4 expression (specimen 2021, ×200); D. Expression of the Ki67 (specimen 2021, ×400); E. WT1 negative immunorepression (specimen 2023, ×400); F. PAX8 negative immunorepression (specimen 2023, ×400); G. Strong positive HER2 expression (specimen 2023, ×200); H. PgR expression up to 10 % (specimen 2021, ×200). Note: created by the authors

ИГХ-исследование опухолевых образцов – метастазов карциномы яичника в парааортальный лимфатический узел (образец 2021 г.) и лимфоузел средостения (образец 2023 г.)

IHC analysis of metastatic lesions in paraaortic lymph node (specimen 2021) and mediastinal lymph node (specimen 2023)

ИГХ-маркер/ IHC marker	Экспрессия в образце 2021 г./ Expression in 2021 sample	Экспрессия в образце 2023 г./ Expression in 2023 sample
CK7	Диффузная/Diffuse	Фокальная/Focal
CD117	Негативная/Negative	Негативная/Negative
ОСТ 3/4	Негативная/Negative	Негативная/Negative
TTF1	Негативная/Negative	Негативная/Negative
CK20	Негативная/Negative	Негативная/Negative
Synaptophysin	Негативная/Negative	Негативная/Negative
WT1	Мембранно-цитоплазматическая/ Membranous and cytoplasmic	Мембранно-цитоплазматическая/ Membranous and cytoplasmic
CDX2	Фокальная ядерная/Focal nuclear	Фокальная ядерная/Focal nuclear
ER	Негативная/Negative	Негативная/Negative
PgR	Up to 10 %	Негативная/Negative
Her2	Диффузноинтенсивная мембранная (+++)/ Diffuse membranous (+++)	Диффузноинтенсивная мембранная (+++)/ Diffuse membranous (+++)
p53	–	Фокальная ядерная слабой интенсивности (дикий тип)/ Focal nuclear, weak intensity (wild-type)
p63	–	До 20 % в очагах плоскоклеточной метаплазии/ Up to 20 % in squamous metaplasia foci
MSH2	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
MSH6	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
MLH1	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
PMS2	–	Диффузная ядерная/Diffuse nuclear
Ki67	До 90 %/Up to 90 %	До 90 %/Up to 90 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

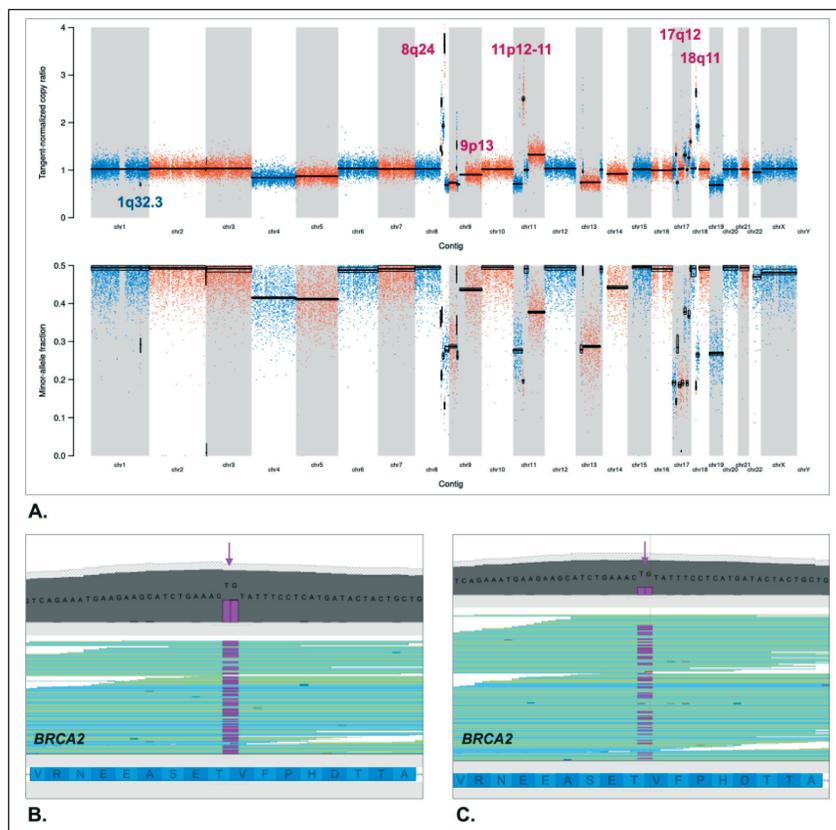


Рис. 2. Молекулярный анализ опухолевой ткани (образец 2021 г.): А. Профиль хромосомной нестабильности не-HRD типа, обозначены множественные амплификации; В. NGS-анализ *BRCA2* в образце крови – выявлена делеция двух нуклеотидов с.658_659delGT; С. Анализ локуса мутации *BRCA2* с.658_659delGT в опухолевом образце: отмечается уменьшение фракции прочтений с мутацией относительно нормальных прочтений, что соответствует потере гетерозиготности с утратой мутантного аллеля.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Molecular analysis of ovarian tumor samples (specimen 2021):

A. Chromosomal instability consistent with non-HRD profile; B. NGS analysis of the *BRCA2* coding sequence: c.658_659delGT pathogenic variant identified; C. Loss of heterozygosity in tumor tissue: lower proportion of reads with mutation compared to normal reads. Note: created by the authors

лимфоузлы средостения. Период без рецидива составил 5 мес. В январе 2023 г. выполнена видеоторакоскопия с биопсией лимфатических узлов средостения. Опухолевый материал подвергнут иммуногистохимическому исследованию. По результатам ИГХ-исследования начальный морфологический диагноз дисгерминомы был исключен; гистотип опухолевых образцов 2021 г. (метастаз в парааортальный лимфатический узел) и 2023 г. (метастаз в лимфатический узел средостения) соответствовал серозной или эндометриоидной карциноме яичника *high-grade* с плоскоклеточной метоплазией, позитивным HER2-статусом (рис. 1, таблица). В образце опухолевой ткани из прямой кишки наблюдалась характерная для колоректальных аденокарцином диффузная ядерная экспрессия CDX2 и диффузная экспрессия CK20.

С октября 2022 г. по апрель 2023 г. пациентка не получала специфического противорецидивного лечения. В апреле и мае 2023 г. проведено 2 цикла монотерапии доцетакселом без клинического эффекта. В 2023 г. отмечалось значительное прогрессирование заболевания в виде множественных метастазов в надключичные, подмышечные лимфоузлы, мягкие ткани грудной клетки, капсулу печени, надпочечники. Период общего наблюдения составил 24 мес (последнее наблюдение – июнь 2023 г.)

Образцы крови и образцы метастатических опухолевых тканей направлены на молекулярно-генетическое исследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. При анализе полной кодирующей последовательности BRCA1/2 выявлен герминальный патогенный вариант BRCA2 с.658_659delGT [rs80359604]. При NGS-анализе опухолевой ткани с использованием панели SeqCap EZ CNV/LOH Backbone Design panel (Roche) установлено, что данная карцинома не характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации. Так, в опухолевой ткани наблюдалась делеция мутантной копии гена BRCA2, а профиль хромосомной нестабильности не соответствовал HRD. Величина показателя HRD составила 21, что значительно ниже формального порога для HRD-позитивного статуса (рис. 2). Были обнаружены амплификации 8q24 (MYC), 9p13 (PTENP1), 11p12-11 (HSD17B12), 17q12 (ERBB2), 18q11 (GATA6). Профиль хромосомной нестабильности дополнен анализом соматических микромутаций: выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование 165 онкоассоциированных генов: ABCB1, ABL1, ACVR2A, AKT1, ALK, APC, APOBEC3B, AR, ARAF, ARID1A, ASTE1, ATM, ATR, ATRX, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, BTK, EMSY, CCNB1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1, CDK1, CDK12, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPА, CHEK1, CHEK2, CIC, CREBBP, CSF1R, CTNНB1, CYLD, DDR2, DICER1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2,

ESR1, EZH2, FAT1, FBXW7, FGF1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, FOXA1, FOXL2, FUBP1, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KMT2C, KMT2D, KRAS, LATS1, LATS2, MAP2K1, MAP2K4, MAPK1, MAX, MCL1, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MTOR, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NRAS, NSD1, NTRK1, PALB2, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIM1, PMS1, POLD1, POLE, PPP2R1A, PTCH1, PTEN, PTPN11, RAC1, RAD21, RAD51, RAD51C, RAD51D, RAF1, RB1, RBM10, RET, RHOA, RNF43, ROS1, RUNX1, SERPINB3, SERPINB4, SETBP1, SETD2, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOX9, STAG2, STK11, SUFU, TAF1B, TERT, TET1, TET2, TGFBR1, TGFBR2, TP53, TP53BP1, TSC1, TSC2, VHL, WTI [11]. В метастатических образцах 2021 и 2023 гг. идентифицированы мутации TP53 с.445dupT (фракции мутаций – 56 и 59 % в образцах 2021 и 2023 гг. соответственно) и CDKN2A с.100delG (фракции мутаций – 54 и 68 % в образцах 2021 и 2023 гг. соответственно). Некоторые мутации обнаруживались только в одном из образцов. В частности, в образце 2021 г. были выявлены соматические мутации MSH2 p.Leu679Trp (фракция мутации – 30 %) и PIK3CB IVS10-7T>A (30 %); в образце 2023 г. – TET2 p.Thr606Ser (24 % копий с мутацией) и CDH1 p.Gly354Trp (10 % копий с мутациями). Микросателлитная нестабильность не обнаружена. Внутриопухолевые мутации или нарушения копийности PTEN не обнаружены.

Обсуждение

В настоящее время определение показаний для назначения PARP-ингибиторов больным со злокачественными опухолями яичника или молочной железы, как правило, сводится к тестированию наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2. Действительно, высокий уровень хромосомной нестабильности с профилем нарушений, вызванных дефицитом репарации по типу гомологичной рекомбинации, – это патогномоничный молекулярный признак типичных BRCA1/2-индуцированных новообразований, таких как серозные карциномы яичника высокой степени злокачественности или трижды-негативные карциномы молочной железы [12]. В большинстве случаев, если не во всех, опухоли этих гистологических подтипов, когда развиваются у носителей мутаций, характеризуются HRD и, как следствие, чувствительны к BRCA-специфичной терапии. К другим типам рака, которые достоверно ассоциированы с носительством мутаций BRCA1 и BRCA2, можно отнести злокачественные новообразования грудной железы, рак поджелудочной железы и рак желудка у мужчин, а также рак предстательной железы [13]. У пациентов с новообразованиями других локализаций или нетипичных гистологических подтипов интерпретация

результатов молекулярно-генетического анализа *BRCA1/2* должна проводиться с осторожностью, особенно если речь идет о выборе терапии. Ранее мы описывали случай рака яичника у носительницы патогенного варианта *BRCA1* с.4034delA, опухоль у которой развилась по молекулярному механизму, характерному для карцином low-grade [14]. В настоящей работе представлен еще один пример сложного с точки зрения молекулярной и морфологической дифференциальной диагностики злокачественного новообразования у носительницы мутации *BRCA2* – карциномы яичника high-grade с экспрессией HER2. Отсутствие экспрессии WT1 и PAX8 – маркеров серозных опухолей яичника – исключает типичный вариант серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (HG-SOC). В опухоли не экспрессируются ER, PgR, есть очаги плоскоклеточной метаплазии, что позволяет предположить низкодифференцированный вариант эндометриоидной карциномы, или, принимая во внимание наличие амплификации и выраженной ИГХ-экспрессии HER2, т. н. HGEC (high-grade endometrial carcinomas with ambiguous features) [15]. На основании клинических (макроскопическое описание) и иммунофенотипических характеристик нельзя исключить, что источником злокачественного роста являлись эктопические очаги эндометриоза, и данный случай является примером малигнизированной эндометриоз-ассоциированной неоплазии [16]. Общепопуляционная частота мутаций *BRCA1/2* в России составляет примерно 0,1 % [17]; герминальные варианты *BRCA1/2* случайным образом могут быть обнаружены у пациентов с новообразованиями, развитие которых не связано с нарушением функций данных генов. Отметим также, что в пионерской работе M.L.Telli et al. [7] пороговый уровень HRD-позитивного статуса (>42) был рассчитан как 5-й перцентиль величины показателя HRD в тренировочной когорте «истинных» (т. е. утративших функциональную копию гена) *BRCA1/2*-ассоциированных карцином молочной железы и яичника. Таким образом, сама методика расчета показателя HRD по Telli et al. предполагает, что 5 % *BRCA1/2*-ассоциированных опухолей могут иметь показатель меньше 42. В нашем исследовании отсутствие BRCA-подобного фенотипа (BRCAness) подтверждается не только показателем

HRD, величина которого значительно ниже 42, но и делецией в опухолевой ткани «мутантной» копии гена *BRCA2*. ДНК-повреждающая химиотерапия в таком случае является малоэффективной [9]. В описываемом примере клиническим признаком плохого ответа на терапию был короткий платиновый интервал (менее 6 мес). Стоит отметить, что риск эндометриальных карцином выше у носителей мутаций *BRCA1* по сравнению с *BRCA2* и ограничен, главным образом, только серозным подтипом [18, 19]. Феномен HRD характерен также для серозных эндометриальных карцином high-grade и не встречается в не-серозных опухолях [20].

Заключение

HRD – предиктивный маркер, позволяющий отбирать пациентов с потенциально чувствительными к определенным химиопрепаратам и PARP-ингибиторам опухолями. Однако тестирование наследственных мутаций не всегда является достаточным для определения статуса HRD, и новообразования, развивающиеся у носителей патогенных вариантов генов HRR, требуют более детального молекулярного анализа для подтверждения дефицита ДНК-репарации в опухоли. Особого внимания заслуживают случаи с нетипичными для HRR-ассоциированных карцином клинико-биологическими характеристиками. В представленном клиническом наблюдении описан редкий случай развития HRD-негативного рака яичника у пациентки с наследственным патогенным вариантом мутации гена *BRCA2*. Несмотря на то, что рак яичников входит в структуру BRCA-ассоциированного наследственного опухолевого синдрома, данный случай характеризуется рядом особенностей, которые указывают на возможное несоответствие опухолевого фенотипа наличию мутации гена *BRCA2* (недифференцированный гистотип, экспрессия HER2, короткая ремиссия после платиносодержащей терапии, а также сочетание с опухолью другой локализации). Более широкий молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани позволяет детализировать статус HRR в случаях, когда клинические параметры течения заболевания противоречивы или указывают на противоположное состояние систем репарации ДНК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deans A.J., West S.C. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(7): 467–80. doi: 10.1038/nrc3088.
2. Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016; 14(1): 17. doi: 10.1186/s13053-016-0057-2.
3. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., Konecny G.E., Coleman R.L., Tinker A.V., O'Malley D.M., Kristeleit R.S., Ma L., Bell-McGuinn K.M., Brenton J.D., Cragun J.M., Oaknin A., Ray-Coquard I., Harrell M.I., Mann E., Kaufmann S.H., Floquet A., Leary A., Harding T.C., Goble S., Maloney L., Isaacson J., Allen A.R., Rolfé L., Yelensky R., Raponi M., McNeish I.A. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.

4. Abkevich V., Timms K.M., Hennessy B.T., Potter J., Carey M.S., Meyer L.A., Smith-McCune K., Broaddus R., Lu K.H., Chen J., Tran T.V., Williams D., Iliev D., Jammulapati S., FitzGerald L.M., Krivak T., DeLoia J.A., Gutin A., Mills G.B., Lanchbury J.S. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2012; 107(10): 1776–82. doi: 10.1038/bjc.2012.451.
5. Popova T., Manié E., Rieunier G., Caux-Moncoutier V., Tirapo C., Dubois T., Delattre O., Sigal-Zafarani B., Bollet M., Longy M., Houdayer C., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A., Stoppa-Lyonnet D., Stern M.H. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res*. 2012; 72(21): 5454–62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1470.
6. Birkkbak N.J., Wang Z.C., Kim J.Y., Eklund A.C., Li Q., Tian R., Bowman-Colin C., Li Y., Greene-Colozzi A., Iglehart J.D., Tung N., Ryan P.D.,

Garber J.E., Silver D.P., Szallasi Z., Richardson A.L. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov.* 2012; 2(4): 366–75. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0206. Erratum in: *Cancer Discov.* 2013; 3(8): 952.

7. Tell M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale Z., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(15): 3764–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.

8. Imyanov E., Sokolenko A. Integrative Genomic Tests in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 13129. doi: 10.3390/ijms232113129.

9. Maxwell K.N., Wubbenhorst B., Wenz B.M., De Sloover D., Pluta J., Emery L., Barrett A., Kraya A.A., Anastopoulos I.N., Yu S., Jiang Y., Chen H., Zhang N.R., Hackman N., D'Andrea K., Daber R., Morrisette J.J.D., Mitra N., Feldman M., Domchek S.M., Nathanson K.L. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 319. doi: 10.1038/s41467-017-00388-9.

10. Rempel E., Kluck K., Beck S., Ourailidis I., Kazdal D., Neumann O., Volckmar A.L., Kirchner M., Goldschmid H., Pfarr N., Weichert W., Hübschmann D., Fröhling S., Sutter C., Schaaf C.P., Schirmacher P., Endris V., Stenzinger A., Budczies J. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6(1): 36. doi: 10.1038/s41698-022-00276-6.

11. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439–50. doi: 10.1007/s00280-021-04301-6.

12. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(1): 134–47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.

13. Li S., Silvestri V., Leslie G., et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol.* 2022; 40(14): 1529–41. doi: 10.1200/JCO.21.02112.

14. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Ибрагимов З.Н., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Имянитов Е.Н. Редкий случай развития low-grade серозной карциномы яичника с мутацией NRAS у носительницы патогенного варианта BRCA1. *Акушерство и гинекология* 2022, 4: 176–82. [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv K.B.,

Ivantsov A.O., Ibragimov Z.N., Berlev I.V., Urmanceeva A.F., Imyanov E.N. A rare case of low-grade ovarian serous carcinoma with NRAS mutation in a female BRCA1 pathogenic variant carrier. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 4: 176–82 (in Russian). doi: 10.18565/aig.2022.4.176-182.

15. Ross D.S., Devereaux K.A., Jin C., Lin D.Y., Zhang Y., Marra A., Makker V., Weigelt B., Ellenson L.H., Chui M.H. Histopathologic features and molecular genetic landscape of HER2-amplified endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2022; 35(7): 962–71. doi: 10.1038/s41379-021-00997-2.

16. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Лавринович О.Е., Берлев И.В. Мalignизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2022; 18(4): 127–37. [Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Lavrinovich O.E., Berlev I.V. Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature). *Tumors of Female Reproductive System.* 2022; 18(4): 127–37. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137.

17. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.S., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Mitiushkina N.V., Gorodnova T.V., Bessonov A.A., Togo A.V., Lubiński J., Cybulski C., Jakubowska A., Dörk T., Imyanov E.N. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(2): 553–62. doi: 10.1007/s10549-014-2971-1.

18. Segev Y., Iqbal J., Lubinski J., Gronwald J., Lynch H.T., Moller P., Ghadirian P., Rosen B., Tung N., Kim-Sing C., Foulkes W.D., Neuhausen S.L., Senter L., Singer C.F., Karlan B., Ping S., Narod S.A.; Hereditary Breast Cancer Study Group. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2013; 130(1): 127–31. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.027.

19. Sorouri K., Lynce F., Feltmate C.M., Davis M.R., Muto M.G., Konstantinopoulos P.A., Stover E.H., Kurian A.W., Hill S.J., Partridge A.H., Tolaney S.M., Garber J.E., Bychkovsky B.L. Endometrial Cancer Risk Among Germline BRCA1/2 Pathogenic Variant Carriers: Review of Our Current Understanding and Next Steps. *JCO Precis Oncol.* 2023; 7. doi: 10.1200/PO.23.00290.

20. de Jonge M.M., Auguste A., van Wijk L.M., Schouten P.C., Meijers M., Ter Haar N.T., Smit V.T.H.B.M., Nout R.A., Glaire M.A., Church D.N., Vrieling H., Job B., Boursin Y., de Kroon C.D., Rouleau E., Leary A., Vreeswijk M.P.G., Bosse T. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(3): 1087–97. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1443.

Поступила/Received 05.03.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 17.04.2024
Принята к публикации/Accepted 24.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Полетаева Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Самара, Россия). ORCID: 0000-0003-2439-2531.

Шестакова Анна Дмитриевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6937-2740.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корресподент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Соколенко Анна Петровна: разработка концепции научной работы, получение и анализ данных, написание черновика статьи.
Полетаева Светлана Владимировна: получение и анализ данных.
Шестакова Анна Дмитриевна: анализ данных, редактирование статьи.
Городнова Татьяна Васильевна: анализ данных, редактирование статьи.
Берлев Игорь Викторович: анализ данных, редактирование статьи.
Имянитов Евгений Наумович: критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФ [19-75-10062].

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.

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: 16.02.2024).

ABOUT THE AUTHORS

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

Svetlana V. Poletaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy and Pathological Physiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Pathologist, Samara Regional Clinical Oncology Hospital of the Ministry of Health of Russia (Samara, Russia). ORCID: 0000-0003-2439-2531.

Anna D. Shestakova, MD, Pathologist, Pathology Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0649-9693.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1719-7498.

Igor V. Berlev, MD, Professor, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6937-2740.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anna P. Sokolenko: study concept, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Svetlana V. Poletaeva: data collection and analysis.

Anna D. Shestakova: data analysis, review and editing.

Tatiana V. Gorodnova: data analysis, review and editing.

Igor V. Berlev: data analysis, review and editing.

Evgeny N. Imyanitov: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation [grant number 19-75-10062].

Conflict of interests

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

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 16/02/2024).

Для цитирования: Захаркина Т.В., Куликов Е.П., Нуриева А.И., Зайцев М.Б., Аллахаров Т.Ч., Григорьев А.В. Использование торакодорзального лоскута в хирургическом лечении плоскоклеточного рака кожи (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 147–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-147-152

For citation: Zakharkina T.V., Kulikov E.P., Nurieva A.I., Zaitsev M.B., Allakhyarov T.Ch., Grigoriev A.V. The use of a thoracodorsal flap in the surgical treatment of squamous cell skin cancer (case report). Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 147–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-147-152

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОРАКОДОРЗАЛЬНОГО ЛОСКУТА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Т.В. Захаркина^{1,2}, Е.П. Куликов¹, А.И. Нуриева¹, М.Б. Зайцев²,
Т.Ч. Аллахаров², А.В. Григорьев²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России

Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

²ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 390011, г. Рязань, ул. Спортивная, 11

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) правого плеча на фоне обширной рубцовой деформации. Плоскоклеточный рак кожи нередко возникает на фоне послеожоговых рубцов и имеет более агрессивное течение, чем ПКРК, возникший на неизменной коже. Лечение пациентов с такой патологией осложняется тем, что образующиеся после удаления опухоли обширные дефекты трудно полностью закрыть местными тканями. **Цель исследования** – продемонстрировать возможности хирургического лечения местнораспространенного ПКРК с использованием торакодорзального лоскута. **Описание клинического случая.** Пациент, 70 лет, с диагнозом: Рак кожи правого плеча, который возник на фоне послеожоговых рубцов, площадью около 70 % поверхности тела. Вследствие обширного опухолевого поражения кожи правого плеча и отсутствия достаточного пластического материала для замещения образовавшегося дефекта использован торакодорзальный лоскут на сосудистой ножке. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной полностью реабилитирован, срок наблюдения составил 7 мес. При контрольном осмотре признаков рецидива опухоли не выявлено. **Заключение.** Клиническое наблюдение является примером использования торакодорзального лоскута в закрытии обширных дефектов мягких тканей, что может быть актуальным при лечении местнораспространенного ПКРК, в том числе развившегося на фоне послеожоговых рубцов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, торакодорзальный лоскут, реконструктивно-пластическая хирургия, послеожоговые рубцы, обширные дефекты мягких тканей.

THE USE OF A THORACODORSAL FLAP IN THE SURGICAL TREATMENT OF SQUAMOUS CELL SKIN CANCER (CASE REPORT)

T.V. Zakharkina^{1,2}, E.P. Kulikov¹, A.I. Nurieva¹, M.B. Zaitsev²,
T.Ch. Allakhyarov², A.V. Grigoriev²

¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia
9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

²Regional Clinical Oncology Center

11, Sportivnaya St., Ryazan, 390011, Russia

Abstract

We report a case of successful surgical treatment of a patient with locally advanced cutaneous squamous cell cancer (cSCC) originating from a burn scar. The burn scar cSCC tends to be more aggressive in nature than conventional skin SCC. Treatment of patients with cSCC arising from a burn scar is complicated by the fact that the extensive defects formed after tumor removal are almost impossible to close with local tissues.

Purpose: to demonstrate the feasibility of performing surgery for locally advanced cSCC using a thoracodorsal flap. **Clinical case description.** A 70-year old man presented with cSCC of the right shoulder. The patient had experienced a severe burn covering 70 % of his body surface area at a young age. To repair a large skin defect after tumor resection in the right shoulder, a thoracodorsal artery perforator flap was used. There were no complications in the postoperative period. At a follow-up of 7 months, no evidence of tumor recurrence was observed. **Conclusion.** The thoracodorsal artery perforator flap has contributed to the efficient reconstruction of extensive soft tissue defects in patients with locally advanced cSCC originating from a burn scar.

Key words: squamous cell skin cancer, thoracodorsal flap, reconstructive surgery, post-burn scars, extensive soft tissue defects.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи являются важной проблемой современной онкологии. В России частота встречаемости ЗНО кожи, за исключением меланомы, в структуре онкологической заболеваемости составляет у мужчин – 9,0 %, у женщин – 12,5 %. В 2020 г. рак кожи на территории нашей страны был выявлен у 22 934 больных [1–3].

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) является 2-м по распространенности после базальноклеточных карцином среди всех немеланомных опухолей кожи, составляя 20 %. Чаще всего данная опухоль возникает на фоне рубцовых изменений, длительно не заживающих ран, а также поражает участки кожи, подверженные хронической ультрафиолетовой инсоляции [3]. Первичный ПКРК поражает регионарные лимфатические узлы в 10 % случаев, при развитии в области послеожоговых рубцов частота регионарного метастазирования увеличивается до 30 % [4]. Плоскоклеточный рак кожи, развивающийся на фоне рубцовых изменений, имеет более агрессивное течение и чаще рецидивирует [5].

Хирургическое лечение местнораспространенного ПКРК, особенно развившегося на фоне послеожоговых рубцов большой площади, представляет собой сложную проблему, поскольку обширные дефекты, образующиеся после удаления опухоли, трудно закрыть местными тканями. В данной ситуации единственной альтернативой калечащей операции являются реконструктивные вмешательства, при которых закрытие обширных дефектов кожи возможно путем пересадки лоскутов на сосудистой ножке или с использованием методов микрохирургической пластики [6]. Способ реконструкции обычно избирается индивидуально и зависит от размеров пораженного участка, состояния окружающих тканей. Пересадка лоскутов позволяет закрыть практически любой дефект кожи и мягких тканей. Для реконструкции на передней грудной стенке, шее, плече наиболее часто используется торакодорзальный лоскут (ТДЛ),

который является кожно-мышечным лоскутом, в который входят широчайшая мышца спины, подкожная жировая клетчатка, кожа, питающиеся от торакодорзальных сосудов. Максимальный размер кожной части лоскута, который можно сформировать, – 10×20 см. Использование лоскутов на сосудистой ножке для реконструкции обширных пострезекционных дефектов позволяет расширить показания к сохранным операциям у больных с ПКРК и улучшить функциональные и косметические результаты лечения.

Клинический пример

Больной Ю., 70 лет, обратился с жалобами на изъязвление кожи в области правого плеча. В анамнезе у пациента имеется обширная послеожоговая рубцовая деформация кожи (получил ожог огнем в детстве), площадью около 70 % поверхности тела, с преимущественным поражением лица, шеи, туловища и верхних конечностей. Больной наблюдается в Рязанском онкологическом диспансере (ОД) с 2016 г., когда был выявлен плоскоклеточный рак кожи левой кисти на фоне послеожоговых рубцов. По этому поводу был прооперирован. В 2017 г. проходил курс лучевой терапии по поводу ПКРК передней грудной стенки слева, который также возник на фоне послеожоговых рубцов. До настоящего времени данных за прогрессирование этих образований не получено.

В 2020 г. на фоне рубцовой деформации в области правого плеча появилось язвенное повреждение, которое постепенно увеличивалось в размере. Самостоятельное консервативное лечение не давало эффекта. За медицинской помощью по этому поводу больной обратился только в феврале 2023 г. По результатам гистологического исследования биопсийного материала получены данные за хроническую язву, пациент направлен в областную клиническую больницу, где получал консервативную терапию и хирургическое лечение. Аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом осложнилась тотальным лизисом через 10 дней после операции, что потребовало повторной

операции с прицельной биопсией раны. При гистологическом исследовании (№№ 24672–73, 16.05.23) выявлен высокодифференцированный плоскоклеточный рак. Больной повторно направлен в ОД. Объективно: по наружной и задней поверхности в средней и нижней трети правого плеча на фоне рубцов определялось обширное язвенное образование, размером 9×7 см, с плотными неровными гиперемированными краями, дно раны мацерировано (рис. 1). Данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено.

На проведенном онкоконсилиуме рекомендовано широкое иссечение опухоли кожи правого плеча с реконструктивно-пластическим компонентом. С учетом обширного рубцового дефекта кожи правого плеча, необходимостью его пластического закрытия, а также отсутствия неповрежденных тканей в области плеча, передней грудной стенки и кисти из-за послеожоговой деформации запланировано иссечение опухоли с пластикой торакодорзального лоскута на сосудистой ножке.

29.06.23 произведено широкое иссечение опухоли кожи правого плеча с пластикой торакодорзальным лоскутом на одноименных сосудах, аксиллярная лимфодиссекция справа. В условиях операционной, в положении больного на левом боку, выполнен разрез кожи в правой аксиллярной области с продолжением вниз по переднему краю широчайшей мышцы спины до нижнего полюса лоскута. Выделена и скелетирована подключичная вена справа, торакодорзальный сосудисто-нервный пучок прослежен. При его выделении обнаружены несколько уплотненные, увеличенные лимфоузлы. Коллегиально принято решение об аксиллярной лимфодиссекции (ранее из-за рубцовой деформации подмышечной области пальпаторно лимфоузлы не определялись, при УЗИ данных за их

метастатическое поражение также не было). Удалена клетчатка подмышечной, подключичной областей с лимфатическими узлами. По заранее выполненной разметке в проксимальном направлении до нейрососудистых ворот мобилизован ТДЛ, размером 12×15 см (рис. 2). Произведено широкое иссечение опухоли кожи задне-наружной поверхности правого плеча с отступом от ее края на 1,5 см (рис. 3). После удаления опухоли (рис. 4) образовался дефект размером 12×10 см. От верхнего края зоны иссечения в аксиллярную область сформирован подкожный тоннель, через который проведен лоскут, он уложен на место дефекта и фиксирован по периметру узловыми швами (рис. 5). С целью снятия натяжения на коже перемещенного лоскута сделаны насечки (рис. 6). Дефект на спине закрыт местными тканями.

При гистологическом исследовании операционного материала (№ 8070/3 от 04.07.23): картина плоскоклеточного рака кожи G1 на фоне хронической язвы, который прорастает всю толщу дермы с вращением в подлежащую жировую клетчатку. По краю резекции опухолевого роста не выявлено. Выделены 11 лимфоузлов с реактивными изменениями. Полученные результаты позволили установить патологоанатомический диагноз: Рак кожи правого плеча pT3N0M0.

В послеоперационном периоде отмечался краевой некроз перемещенных лоскутов на спине из-за умеренного натяжения. Торакодорзальный лоскут на плече на большем протяжении зажил первичным натяжением, лишь в дистальной части ближе к локтевому суставу на участке около 2 см рана заживала вторичным натяжением с применением мажевых повязок. Через 2 мес пациент полностью вернулся к привычному образу жизни, период реабилитации протекал без осложнений. На момент



Рис. 1. Вид первичной опухоли кожи правого плеча.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The view of the primary skin tumor of the right shoulder.

Note: created by the authors



Рис. 2. Мобилизация кожно-мышечного лоскута до нейрососудистых ворот (1 – сосудистая ножка; 2 – лоскут).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Mobilisation of the musculocutaneous flap to the neurovascular gate (1 – vascular pedicle; 2 – flap).

Note: created by the authors

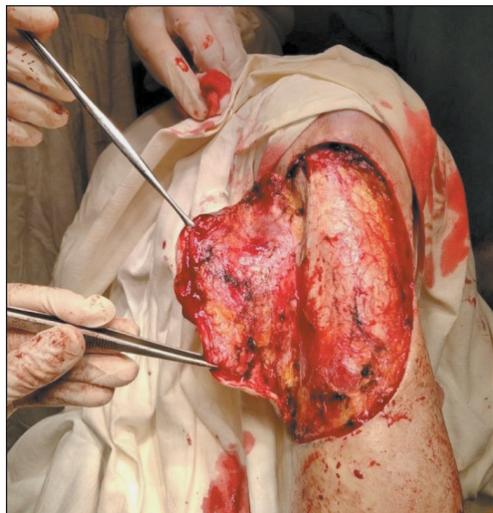


Рис. 3. Широкое иссечение опухоли кожи задне-наружной поверхности правого плеча.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. A wide excision of a skin tumor of the posterior-external surface of the right shoulder. Note: created by the authors



Рис. 4. Удаленная опухоль, размером 12×10×1,5 см.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The excised specimen measuring 12×10×1.5 cm. Note: created by the authors



Рис. 5. Лоскут проведен через тоннель, сформированный от места дефекта в аксиллярную область и уложен на место удаленной опухоли.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. The flap was guided through the tunnel formed from the defect site to the axillary region and placed at the site of the removed tumor. Note: created by the authors



Рис. 6. Выполнены насечки на коже для снятия натяжения. Установлены резиновые выпускники.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Notches are made in the skin to relieve tension. Rubber drains are installed. Note: created by the authors



Рис. 7. Вид перемещенного лоскута через 7 мес после хирургического лечения.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. The view of the displaced flap 7 months after surgery.

Note: created by the authors

написания статьи период наблюдения составляет 7 мес (рис. 7), при контрольном обследовании данных за прогрессирование не получено.

Заключение

Данный клинический случай показывает сложность лечения плоскоклеточного рака кожи, воз-

никшего на фоне послеожоговых рубцов, в связи с большой площадью опухолевого поражения и отсутствием достаточного пластического материала на других участках туловища для реконструкции. Применение торакодорзального лоскута для закрытия дефекта у данного больного позволило успешно решить эту проблему.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М., 2021. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Куликов Е.П., Рязанцев М.Е., Зубарева Т.П., Судаков А.И., Каминский Ю.Д., Судаков И.Б., Панин В.И. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Рязанской области в 2004–2014 годах. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015; 4: 109–15. [*Kulikov E.P., Ryzantsev M.E., Zubareva T.P., Sudakov A.I., Kaminskiy Yu.D., Sudakov I.B., Panin V.I. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Ryazan region in 2004–2014*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2015; 4: 109–15. (in Russian)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].

4. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М., Дралина О.И., Поляков А.В., Цымбал А.А., Низовцева С.А. Значение изменений свертывающей системы крови в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7(3): 358–65. [*Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M., Dralina O.I., Polyakov A.V., Tsymlal A.A., Nizovtseva S.A. Value of changes of the curtailing system of blood in pathogenesis of development of planocellular cancer of skin*. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2019; 7(3): 358–65. (in Russian)]. doi: 10.23888/HMJ201973358-365.

5. Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021; 11(1): 51–72. [*Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment*. Head and Neck Tumors. 2021; 11(1): 51–72. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72.

6. Плоскоклеточный рак кожи. Клинические рекомендации. 2020. 89 с. [*Squamous cell skin cancer*. Clinical recommendations. 2020. 89 p. (in Russian)].

Поступила/Received 11.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2024

Принята к публикации/Accepted 01.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаркина Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; онколог, ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Рязань, Россия). E-mail: zakharkina-rzn@yandex.ru. SPIN-код: 6876-2082. ORCID: 0000-0002-9184-9637.

Куликов Евгений Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Рязань, Россия). SPIN-код: 8925-0210. ORCID: 0000-0003-4926-6646.

Нуриева Айсель Ильгамовна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Рязань, Россия). ORCID: 0009-0005-2620-8496.

Зайцев Михаил Борисович, заведующий отделением опухолей головы и шеи, ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Рязань, Россия).

Аллахярв Тенгиз Чингизович, заместитель главного врача по хирургической части, ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Рязань, Россия).

Григорьев Алексей Викторович, главный врач, ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Рязань, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Захаркина Татьяна Васильевна: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

Куликов Евгений Петрович: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Нуриева Айсель Ильгамовна: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи.

Зайцев Михаил Борисович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Аллахярв Тенгиз Чингизович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Григорьев Алексей Викторович: 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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 08.02.2024).

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana V. Zakharkina, MD, PhD, Department of Oncology with a course in anesthesiology and resuscitation, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, Regional Clinical Oncology Center (Ryazan, Russia). E-mail: zakharkina-rzn@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9184-9637.

Evgeniy P. Kulikov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology with a course of Anesthesiology and Reanimatology, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia). ORCID: 0000-0003-4926-6646.

Aysel I. Nurieva, 5th year student, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia). ORCID: 0009-0005-2620-8496.

Mikhail B. Zaitsev, MD, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Regional Clinical Oncology Center (Ryazan, Russia). ORCID: 0000-0002-6377-0210.

Tengiz Ch. Allahyarov, MD, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Oncology Center (Ryazan, Russia).

Alexey V. Grigoriev, MD, Chief Physician, Regional Clinical Oncology Center (Ryazan, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana V. Zakharkina: study conception, drafting of the manuscript.

Evgeniy P. Kulikov: final approval of the published version of the manuscript.

Aysel I. Nurieva: study conception, drafting of the manuscript.

Mikhail B. Zaitsev: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tengiz Ch. Allahyarov: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexey V. Grigoriev: 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

The authors declare that they have no conflict of interest.

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 08/02/2024).

**ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
В ОНКОЛОГИИ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ**

*I Всероссийская научно-практическая конференция
Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
Обнинск, 1 марта 2024 г.*

В работе конференции приняли участие более 200 ученых из научных институтов и академических центров России: АО «ГНЦ РФ-ФЭИ», Обнинск; ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Химки; ФИЦ ПХФ и МХ РАН, ООО «НИИ ХимРар», Москва; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва; ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва; ООО «Инновационные фармакологические разработки», Томск; Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва. Конференция была проведена в смешанном формате (очное и онлайн-участие).

Во вступительном слове генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» академик РАН А.Д. Каприн в качестве основной задачи обозначил обеспечение лекарственной безопасности страны.

Как отметила в своем докладе заведующая лабораторией радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба М.В. Филимонова, конференция подтвердила высокую потребность в теоретическом и практическом взаимодействии ученых и специалистов всех ключевых звеньев разработки лекарственных средств, отвечающих запросам клинической онкологии и радиационной медицины: от химиков-синтетиков до практических онкологов и радиологов.

Проблема развития радиационной медицины рассматривалась в докладах, посвященных разработке инструментов лучевой терапии для рядовых клиник (А.А. Говердовский, АО «ГНЦ РФ-ФЭИ», Обнинск) и перспективам создания средств защиты населения от воздействия ионизирующей радиации (В.Д. Гладких, ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Химки).

Проблема разработки радиофармпрепаратов обсуждалась в докладах, отражающих подходы в разработке новых инновационных препаратов с улучшенными фармакодинамическими характе-

ристиками (А.А. Станжевский, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург; М.А. Орлова, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва). В докладе О.Е. Клементьевой (НИИ клинической и экспериментальной радиологии, Москва) было уделено внимание химическим взаимодействиям лекарственных средств и радиофармпрепаратов.

Проблема создания противоопухолевых препаратов обсуждалась в том числе с оценкой экономической целесообразности и возможных рисков в разработке инновационных средств и аналогов уже имеющихся на рынке препаратов. В качестве высокопродуктивных подходов предлагается химическая модификация имеющихся на рынке противоопухолевых препаратов с созданием их аналогов (К.В. Балакин, МФТИ, Москва; О.Н. Зефирова, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва), риски, связанные с разработкой новых препаратов, отражены в докладе В.А. Хазанова (ООО «Инновационные фармакологические разработки», Томск).

Большая часть представленных докладов отражала результаты разработки новых инновационных препаратов с учетом внедрения методов мишенной терапии злокачественных новообразований, основанной на современном понимании молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток (А.А. Дакс, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; С.Е. Парфеньев, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; О.Ю. Шувалов, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; Л.П. Коваленко, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва); их генетического и пролиферативного профиля (О.А. Безбородова, «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва); новых данных о формировании устойчивости опухолевыми клетками к химическим агентам (Н.В. Первушин, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва).

**По итогам конференции была принята
резолуция следующего содержания:**

Конференция, объединившая более 200 ученых из научных институтов и академических центров России, подтвердила высокую потребность в

теоретическом и практическом взаимодействии ученых и специалистов всех ключевых звеньев разработки лекарственных средств, отвечающих запросам клинической онкологии и радиационной медицины: от химиков-синтетиков до практических онкологов и радиологов.

Результатом работы конференции стало создание платформы для такого взаимодействия.

В целях совершенствования условий для разработчиков лекарственных средств и, учитывая ряд реалий (необходимость усиления практикоориентированности научно-образовательной деятельности в российских университетах и научно-исследовательских институтах; успешный зарубежный опыт преодоления технологического отставания фарминдустрии), предлагается обратить внимание профильных министерств и ведомств на:

- организацию в российских университетах, имеющих химико-биологические образовательные направления, проектно-образовательных циклов на основе технологии конструирования инновационных лекарственных средств в социально значимых терапевтических областях, в первую очередь в контексте ускоренного инновационного импортозамещения;

- формирование государственного механизма финансирования проектов, обеспечивающих

возможности межотраслевых взаимодействий научных и клинических центров;

- создание правовой базы, легитимизирующей ограниченные пилотные исследования экспериментальных разработок инновационных лекарственных средств, получивших одобрение локальных этических комитетов, в клинике;

- создание единого государственного механизма финансирования проектов полного цикла разработки инновационных лекарственных препаратов отечественными организациями, независимо от формы собственности и ведомственной принадлежности;

- актуализацию инструктивно-методической базы по внедрению стандартов проведения доклинических, клинических исследований и производству противолучевых средств.

Сборник тезисов докладов «Достижения и перспективы экспериментальной фармакологии в онкологии и радиационной медицине»: материалы I Всероссийской научно-практической конференции. Обнинск, 1 марта 2024 г. (Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024. 80 с.) опубликован и размещен на сайте МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России: <https://new.nmicr.ru/nauka/izdanija-centra/>

ОБ УЧРЕЖДЕНИИ ПАМЯТНОЙ МЕДАЛИ «АНДРЕЙ ГРИГОРЬЕВИЧ САВИНЫХ»

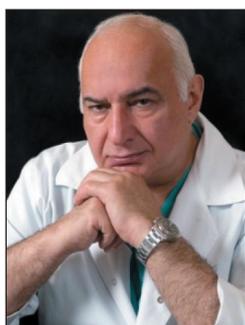


10 октября 2023 г. директор НИИ онкологии Томского НИМЦ Е.Л. Чойнзонев издал приказ об учреждении памятной медали «Андрей Григорьевич Савиных». В Положении о медали сказано, что награждаться ею будут работники НИИ онкологии Томского НИМЦ, проработавшие в институте не менее 20 лет:

- за безупречную и эффективную работу, добросовестный и результативный труд;
- за значительные успехи в руководстве или в научно-исследовательской и лечебной деятельности института;
- за достижения в региональных, образовательных, научно-медицинских программах и проектах, победах в конкурсах, соревнованиях, выставках, укрепляющие положительный имидж института;
- за достижения, внесшие вклад в укрепление культурных, исторических традиций и международных связей института.

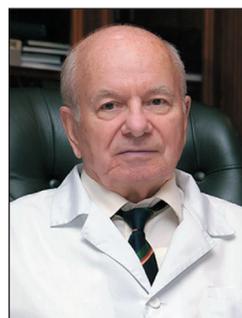
Памятной медалью «Андрей Григорьевич Савиных» также могут быть награждены работники других организаций, независимо от формы собственности, государственные и общественные деятели, граждане иностранных государств, представители практического здравоохранения, бизнеса, не являющиеся работниками НИИ онкологии Томского НИМЦ, внесшие значительный вклад в развитие образования, медицинской науки в сфере онкологии, материально-технической базы института, международных связей и способствующие продвижению и формированию позитивного имиджа института.

Первые пять наград получили:



Давыдов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

За выдающиеся заслуги в области абдоминальной онкологии, разработку новых методологических подходов в лечении больных раком пищевода и кардиального отдела желудка, формирование научной школы клинической онкологии, блестящий организаторский талант и подготовку высокопрофессиональных кадров.



Черноусов Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)».

За внедрение оригинальных методов хирургического лечения заболеваний желудка и пищевода, формирование искусственного пищевода, создание хирургической научной школы и подготовку высокопрофессиональных кадров.



Мамонтов Анатолий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор. МНИОИ им. П.А Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России.

За разработку современных методов комбинированного лечения рака пищевода, повышение пятилетней выживаемости этой группы больных и улучшение качества их жизни, многолетнюю успешную научно-педагогическую работу, подготовку молодых кадров.



Дамбаев Георгий Цыренович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской

Федерации, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

За разработку новых технологий в лечении больных раком пищевода, творческое и успешное продолжение научно-педагогической школы академика А.Г. Савиных.



Тихонов Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации.

За блестящие результаты в лечении больных раком пищевода и желудка, успешное продолжение научно-практической школы академика А.Г. Савиных, активную педагогическую работу в Сибирском государственном медицинском университете.

ПАМЯТИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВИЧА САМЦОВА



25 февраля 2024 г. ушел из жизни доктор медицинских наук, врач-рентгенолог, заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН Евгений Николаевич Самцов.

Евгений Николаевич Самцов родился 3 сентября 1951 г. в селе Мирза-Аки Узгенского района Ошской области Киргизской ССР. После окончания лечебного факультета Томского медицинского института (ТМИ) в 1975–1976 гг. проходил интернатуру по рентгенологии в ТМИ. С 1976 по 1977 г. работал врачом-рентгенологом Томской медико-санитарной части № 2. С 1977 по 1979 г. был старшим врачом войсковой части № 05326, расквартированной в Томске. С 1979 г. трудовая деятельность Евгения Николаевича в качестве врача-рентгенолога была связана с Сибирским филиалом ОНЦ АМН СССР (с 1986 г. – НИИ онкологии ТНЦ СО АМН СССР, с 1992 г. – НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, с 2013 г. – НИИ онкологии СО РАМН, с 2016 г. – НИИ онкологии Томского НИМЦ). С 2009 г. Самцов Е.Н. по совместительству работал ассистентом кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета.

В 1989 г. Е.Н. Самцов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Совершенствование рентгенологического компонента диспансеризации населения в диагностике рака легкого». В 2003 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексная лучевая диагностика послеоперационных осложнений при раке легкого».

С 1980 г. Е.Н. Самцов принимал участие в научных исследованиях НИИ онкологии, являясь исполнителем диагностического раздела работ, посвященных совершенствованию диспансеризации и раннего выявления рака легкого и желудка. По результатам этих исследований в 1988 г. Е.Н. Самцов наряду с Б.Н. Зыряновым, В.П. Назаренко, В.И. Тихоновым, В.С. Сияновым, В.А. Евтушенко, С.А. Величко, О.В. Бурмистровой был удостоен золотой медали ВДНХ СССР за разработку и внедрение в практику системы автоматизированного скрининга при диспансеризации населения на моделях заболеваний легких и желудка.

В 1990-х гг. направлением научной деятельности Е.Н. Самцова стала разработка комплексного лучевого мониторинга в диагностике послеоперационных осложнений при раке легкого. Начиная с 2003 г. его научные изыскания были посвящены вопросам совершенствования и оптимального использования комплекса лучевых методов исследования в ранней диагностике и оценке распространенности опухолей различной локализации.

Е.Н. Самцов – автор более 160 научных работ, в том числе 4 монографий, 8 патентов РФ на изобретения. Под его руководством защищена 1 кандидатская диссертация. Е.Н. Самцов был награжден юбилейной медалью «60 лет Вооруженных Сил СССР» (1978), почетной грамотой Администрации Томской области (2016), удостоен благодарственного письма Законодательной думы Томской области (2014), ему присвоено почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017).

Светлая память о Евгении Николаевиче Самцове, высококвалифицированном враче, добром и светлом человеке, навсегда останется в сердцах всех, кто его знал. Коллектив НИИ онкологии Томского НИМЦ, редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.



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