

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 23, № 3' 2024

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические
исследования

Экспериментальные и
лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

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

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

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Дата выхода 03.07.2024 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 23,25; усл. печ. л. 21,65; уч.-изд. л. 22,75.

Тираж 1000 экз. Заказ 526. 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, № 3 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. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

Е.А. Усынин, д.м.н. (г. Томск, Россия)

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

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

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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. ΦC77-85416.

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

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

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



Printed: 03.07.2024
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, № 3 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. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
N.V. Litvyakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
S.V. Miller, MD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhygashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (United Kingdom)
Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кононова Г.А., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Коломиец Л.А., Пикалова Л.В., Жуйкова А.С. Рак репродуктивной системы у женщин Республики Тыва. Эпидемиологические особенности 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Елхов Д.О., Бухаров А.В., Ерин Д.А., Державин В.А., Филоненко Е.В., Алиев М.Д., Каприн А.Д. Реабилитация и качество жизни пациентов после онкологического эндопротезирования костей верхней конечности 15

Орлов А.Ю., Назаров А.С., Долгушин А.А., Мурзаева Д.А., Беляков Ю.В., Олейник Е.А., Кудзиев А.В., Забродская Ю.М. Критерии прогнозирования развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов 32

Атюков М.А., Земцова И.Ю., Петров А.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Особенности выполнения и результаты последовательных билатеральных анатомических резекций при раке легкого 44

Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Цхай В.О., Балацкая Л.Н. Особенности коррекции звукопроизношения пациентов после глоссэктомии. Сравнительное проспективное исследование 57

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таширева Л.А., Калинин А.Ю., Алифанов В.В., Григорьева Е.С., Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Попова Н.О., Перельмутер В.М. Субпопуляционный состав PD-L1-позитивных лимфоцитов в первичной опухоли у больных люминальными формами рака молочной железы 64

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костянюк М.В. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы 73

Пономарев А.В., Царапаев П.В., Барышникова М.А., Соколова З.А., Рудакова А.А., Миронова М.В., Гусев Д.В., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д., Косоруков В.С. Изучение Ридостина Про и Poly(I:C) в качестве адъювантов, усиливающих иммуногенность противоопухолевой вакцины 86

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Диагностика острого лейкоза у детей: влияние удаленности проживания на сроки установления диагноза 100

Khan I. Majeed, Hussain M., Latif A., Sarwar A. Влияние социального статуса больного и организации системы здравоохранения на задержку диагностики и начала лечения рака пищевода (на англ.) 106

Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Троян П.П., Пахтусов А.И. Гистологические тенденции и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре 115

Панин С.И., Суворов В.А., Зубков А.В., Безбородов С.А., Панина А.А., Коваленко Н.В., Донская А.Р., Шушкова И.Г., Быков А.В., Маренков Я.А. Искусственный интеллект в скрининге и ранней диагностике новообразований поджелудочной железы в условиях централизации лабораторной службы региона 124

ОБЗОРЫ

Невольских А.А., Авдеев В.А., Резник И.П., Почуев Т.П., Зибиров Р.Ф., Иванов С.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение рака правой половины ободочной кишки 133

Лушников П.А., Сухих Е.С., Старцева Ж.А. Рак вульвы. Вклад лучевой терапии в лечение заболевания 150

Усеинова А.Н., Калиберденко В.Б., Марьяненко С.П., Аль-Нсоур Дж.М., Коренькова А.А. Обзор современных возможностей эндокринной терапии гормонозависимых злокачественных опухолей молочной железы 159

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Макарова М.И., Давыдова Д.А., Богущ-Вишневская Е.Н., Щербакова А.А., Гамаюнов С.В., Ермолаева А.М., Гришаков В.В., Шумская И.С. Редкая опухоль – метастатическая дигитальная папиллярная аденокарцинома: обзор литературы, клинический случай успешной терапии 168

Тонеев Е.А., Фирстов А.А., Нуретдинов Д.И., Савенко Е.Ю., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Карабанова Ю.А. Мелкоклеточный рак пищевода, результаты лечения редкой гистологической формы 178

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

<i>Kononova G.A., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Kolomiets L.A., Pikalova L.V., Zhuikova A.S.</i> Reproductive system cancer in females of the Tyva Republic. Epidemiological characteristics	5
---	---

CLINICAL STUDIES

<i>Elkhov D.O., Bukharov A.V., Erin D.A., Derzhavin V.A., Filonenko E.V., Aliev M.D., Kaprin A.D.</i> Rehabilitation and quality of life of patients after arthroplasty for malignant bone tumors of the upper limb	15
<i>Orlov A.Yu., Nazarov A.S., Dolgushin A.A., Murzaeva D.A., Belyakov Yu.V., Oleynik E.A., Kudziev A.V., Zabrodskaya Yu.M.</i> Criteria for predicting the development of recurrent peripheral nerve sheath tumors	32
<i>Atyukov M.A., Zemtsova I.Yu., Petrov A.S., Zhemchugova-Zelenova O.A., Yablonskiy P.K.</i> Features and outcomes of bilateral anatomical lung resections in patients with lung cancer	44
<i>Krasavina E.A., Choyznzonov E.L., Kulbakin D.E., Tskhai V.O., Balatskaya L.N.</i> Sound pronunciation correction in patients after glossectomy. Comparative prospective study	57

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Tashireva L.A., Kalinchuk A.Yu., Alifanov V.V., Grigoryeva E.S., Andriukhova E.S., Krakhmal N.V., Popova N.O., Perelmuter V.M.</i> Subpopulation composition of PD-L1-positive lymphocytes in the primary tumour in luminal breast cancer patients	64
<i>Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Kolpinsky G.I., Kostyanko M.V.</i> Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients	73
<i>Ponomarev A.V., Tsarapaev P.V., Baryshnikova M.A., Sokolova Z.A., Rudakova A.A., Mironova M.V., Gusev D.V., Levagina G.M., Danilenko E.D., Kosorukov V.S.</i> Study of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvants that enhance the immunogenicity of an antitumor vaccine.....	86

ONCOLOGY PRACTICE

<i>Rykov M.Yu., Dolgoplov I.S.</i> Diagnosis of acute leukemia in children: the impact of remote residence on the time to make a diagnosis	100
<i>Khan I. Majeed, Hussain M., Latif A., Sarwar A.</i> Factors of cancer diagnosed family and medical system for delay in diagnosis and treatment of esophageal cancer	106
<i>Mordovskiy A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Troyan P.P., Pakhtusov A.I.</i> Histological trends and molecular genetic features of non-small cell lung cancer in the Khanty-Mansiysk autonomous district – Ugra	115
<i>Panin S.I., Suvorov V.A., Zubkov A.V., Bezborodov S.A., Panina A.A., Kovalenko N.V., Donskaia A.R., Shushkova I.G., Bykov A.V., Marenkov Y.A.</i> Artificial intelligence for screening and early diagnosis of pancreatic neoplasms in the context of centralization of the laboratory service in the region	124

REVIEWS

<i>Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Reznik I.P., Pochuev T.P., Zibirov R.F., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</i> Surgical treatment of right colon cancer	133
<i>Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Startseva Zh.A.</i> Vulvar cancer. The contribution of radiotherapy to the treatment of the disease	150
<i>Useinova A.N., Kaliberdenko V.B., Maryanenko S.P., Al-Nsour J.M., Korenkova A.A.</i> A review of endocrine therapy for hormone-dependent breast cancer	159

CASE REPORTS

<i>Makarova M.I., Davydova D.A., Bogush-Vishnevskaya E.N., Shcherbakova A.A., Gamayunov S.V., Ermolaeva A.M., Grishakov V.V., Shumskaia I.S.</i> A rare tumour – metastatic digital papillary adenocarcinoma: literature review, clinical case of successful therapy	168
<i>Toneev E.A., Firstov A.A., Nuretdinov D.I., Savenko E.Y., Anokhina E.P., Martynov A.A., Karabanova Yu.A.</i> Small cell cancer of the esophagus, treatment outcomes of a rare histological type	178

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14

УДК: 618.11+618.14+618.146+618.19]-006.6-036.2(571.52)



Для цитирования: Кононова Г.А., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Коломиец Л.А., Пикалова Л.В., Жуйкова А.С. Рак репродуктивной системы у женщин Республики Тыва. Эпидемиологические особенности. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14

For citation: Kononova G.A., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Kolomiets L.A., Pikalova L.V., Zhuikova A.S. Reproductive system cancer in females of the Tyva Republic. Epidemiological characteristics. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14

РАК РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ ТЫВА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Г.А. Кононова¹, Л.Д. Жуйкова¹, О.А. Ананина¹, Л.А. Коломиец^{1,2},
Л.В. Пикалова¹, А.С. Жуйкова²

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

Введение. Заболеваемость раком репродуктивной системы (РРС), включающим рак молочной железы (РМЖ), шейки (РШМ), тела матки (РТМ), яичников (РЯ), неуклонно повышается, в связи с чем целесообразно проводить эпидемиологический анализ и оценивать качество оказываемой медицинской помощи. **Цель исследования** – анализ эпидемиологических показателей рака репродуктивной системы женского населения в Республике Тыва. **Материал и методы.** Использовались отчетные формы № 7 «Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями» Республики Тыва за период 2013–2022 гг. Расчет стандартизованных показателей заболеваемости производился при помощи программы «Онкостат», показателей качества онкологической помощи – в программе для ЭВМ «Cancer Care Indicators». **Результаты.** За 2013–2022 гг. в Республике Тыва на рак репродуктивной системы пришлось 46,3 % от всех злокачественных новообразований у женщин. В 2022 г. в структуре заболеваемости РМЖ занимал 1-е место (16,2 %), РШМ – 2-е место (13,7 %), РЯ – 5-е место (6,7 %), РТМ – 9-е место (4,0 %). За период исследования ни по одной из данных локализаций не отмечено статистически значимого роста стандартизованного показателя (СП) заболеваемости. В 2022 г. СП были выше, чем в среднем по Сибирскому федеральному округу (СФО), для РШМ ($27,5 \pm 3,7$, СФО – $16,3 \pm 0,4^{1/0000}$), РЯ ($14,1 \pm 2,8$, СФО – $12,7 \pm 0,3^{1/0000}$), ниже у РМЖ ($32,4 \pm 4,1$, СФО – $58,7 \pm 0,6^{1/0000}$), РТМ ($8,6 \pm 2,2$, СФО – $19,7 \pm 0,4^{1/0000}$). В целом, для рака репродуктивной системы показатели качества онкологической помощи улучшились. Активная выявляемость выросла с 22,0 до 29,8 %, $p=0,039$ (в СФО с 27,6 до 37,2 %, $p=0,001$). Выявляемость I–II стадий выросла с 53,7 до 75,2 %, $p=0,004$ (в СФО – с 63,0 до 71,3 %, $p=0,001$). Удельный вес запущенных стадий снизился с 37,4 до 15,5 %, $p=0,001$ (в СФО – с 27,4 до 23,1 %, $p=0,013$). Также снизились показатели одногодичной летальности – с 19,0 до 5,4 %, $p=0,013$ (в СФО – с 11,8 до 8,5 %, $p<0,001$). Высокая заболеваемость, отсутствие заметных оптимальных изменений в ранней диагностике и запущенности РШМ, высокая распространенность ВПЧ-инфекции среди женского населения Республики Тыва свидетельствуют об актуальности массового ВПЧ-тестирования в рамках вторичной профилактики рака на этой территории. **Выводы.** Большой удельный вес рака репродуктивной системы среди всех злокачественных новообразований у женщин и состояние оказываемой онкологической помощи по этим локализациям требуют повышенного внимания со стороны Департамента здравоохранения Республики Тыва при организации первичной, вторичной и третичной профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, заболеваемость, онкологическая помощь, Республика Тыва, Сибирский федеральный округ.

REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER IN FEMALES OF THE TYVA REPUBLIC. EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

G.A. Kononova¹, L.D. Zhuikova¹, O.A. Ananina¹, L.A. Kolomiets^{1,2},
L.V. Pikalova¹, A.S. Zhuikova²

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. The incidence of female reproductive system cancer, including breast, cervical, ovarian and uterine cancers, is steadily increasing, and therefore it is advisable to conduct an epidemiological analysis and assess the quality of medical care. **The purpose of the study** was to analyze the epidemiological characteristics of reproductive system cancer in females of the Tyva Republic. **Material and Methods.** The reporting forms № 7 “Cancer incidence in the Tyva Republic” for 2013–2022 were used. Age-standardized incidence rates were calculated using the “Oncostat” program, and cancer care quality was assessed using “Cancer Care Indicators” program. **Results.** Reproductive system cancer in the Tyva Republic accounted for 46.3 % of all malignant neoplasms in females during 2013–2022. In 2022, breast cancer was the most common cancer (16.2 %) followed by cervical cancer (13.7 %), ovarian cancer (6.7 %), and uterine cancer (4.0 %). During the study period, none of these cancers showed a statistically significant increase in age-standardized incidence rates (ASR). In 2022, age-standardized incidence rates in the Tyva Republic were higher than those in the Siberian Federal District for cervical cancer (27.5 ± 3.7 vs 16.3 ± 0.4 ‰) and for ovarian cancer (14.1 ± 2.8 vs 12.7 ± 0.3 ‰), but lower for breast cancer (32.4 ± 4.1 vs 58.7 ± 0.6 ‰) and uterine cancer (8.6 ± 2.2 vs 19.7 ± 0.4 ‰). Overall, cancer care quality indicators for reproductive system cancers had improved. Active detection increased from 22.0 to 29.8 %, $p=0.039$ (in the Siberian Federal District: from 27.6 to 37.2 %, $p=0.001$). The detection rate at I–II stages increased from 53.7 to 75.2 %, $p=0.004$ (in the Siberian Federal District: from 63.0 to 71.3 %, $p=0.001$). The percentage of advanced stages decreased from 37.4 % to 15.5 %, $p=0.001$ (from 27.4 % to 23.1 % in the Siberian Federal District, $p=0.013$). The one-year mortality rates also decreased from 19.0 to 5.4 %, $p=0.013$ (in the Siberian Federal District: from 11.8 to 8.5 %, $p<0.001$). The high incidence of cervical cancer, the absence of noticeable optimal changes in the early detection and the high prevalence of HPV infection among the female population of the Tyva Republic indicate the relevance of mass HPV testing as a part of secondary cancer prevention. **Conclusion.** The high incidence of female reproductive system cancer and the current status of reproductive cancer care in the Republic of Tyva dictate the need to strengthen primary, secondary and tertiary cancer prevention.

Key words: breast cancer, cervix uteri cancer, corpus uteri cancer, ovary cancer, mortality, cancer care, Tyva Republic, Siberian Federal District.

Введение

Одной из серьезнейших проблем современного мира является рост количества заболевших злокачественными новообразованиями (ЗНО). Число опухолей женской репродуктивной системы, включающей молочную железу, шейку и тело матки, яичники, также неуклонно увеличивается [1, 2].

Рак молочной железы (РМЖ) – гормонозависимая опухоль, является самым распространенным ЗНО среди женского населения, к особенностям которого можно отнести агрессивный рост, активное лимфогенное и гематогенное метастазирование [3]. Из 185 стран мира в 160 рак молочной железы занимает лидирующую позицию по заболеваемости [4]. В 2020 г. в мире зарегистрировано свыше 2,2 млн (25,8 % от всех заболевших женщин) новых случаев РМЖ, стандартизованный показатель в среднем составил 47,8 на 100 тыс. населения. Смертность от РМЖ стабильно занимает 1-е место (15,6 %) [5].

Рак шейки матки (РШМ) относится к одной из немногих визуальных патологий, для которой характерна высокая распознаваемость на этапе предрака с достаточно длительным этапом развития (более 10 лет) инвазивных форм [6]. Основным фактором риска служит инфицированность ВПЧ (вирусом папилломы человека). Несмотря на четко разработанный алгоритм скрининга, включающий ежегодные профилактические осмотры с применением цитологического исследования, удельный вес запущенных случаев (III–IV стадии) РШМ остается на высоком уровне [7]. В мире в 2020 г. выявлено более 600 тыс. новых случаев РШМ, что составило 6,9 % от всех локализаций и 4-е место в общей структуре заболеваемости у женщин. Стандартизованный показатель составил 13,3 на 100 тыс. населения [4].

Рак тела матки (РТМ) относится к опухолям, развивающимся на фоне гормонально-метаболических нарушений. Прогнозируется рост

числа заболевших, что ассоциировано с увеличением продолжительности жизни и улучшением методов диагностики. Не стоит забывать и о присущих цивилизации факторах риска, основными из которых являются повышенная секреция эстрогенов, длительное применение гормональных препаратов, ожирение и эндокринные нарушения [8, 9]. Согласно данным Globocan, в 2020 г. в мире выявлено свыше 400 тыс. новых случаев РТМ (6-е место в общей структуре заболеваемости в женской когорте), что составило 4,8 % в структуре онкологической заболеваемости. Стандартизованный показатель заболеваемости РТМ составил 8,7 на 100 тыс. населения [4].

Рак яичников (РЯ) относится к наиболее агрессивным опухолям с максимальным среди опухолей репродуктивной системы коэффициентом «тяжести заболевания» (соотношения умерших и заболевших) – 0,66, тогда как при РМЖ он составляет 0,30; РШМ – 0,57; РТМ – 0,23. В 2020 г. зарегистрировано более 300 тыс. случаев РЯ (3,6 % от всех заболевших женщин – 8-е место), стандартизованный показатель составил 6,6 на 100 тыс. населения [4].

Показатели заболеваемости разнятся на той или иной территории, что связано с климато-географическими, социально-экономическими, а также этническими особенностями и определенными факторами риска, что играет важную роль в возникновении и развитии ЗНО. В 2021 г. в России на долю рака репродуктивной системы (РРС) у женщин пришлось: заболевших – 40,1 % (от всех женщин, заболевших раком), умерших – 32,3 % (от всех женщин, умерших от рака), в 2012 г. – 38,8 и 33,7 % соответственно. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в 2021 г. РМЖ занял 1-е место – 22,1 % (в 2012 г. – 20,7 %), РТМ – 4-е место – 8,1 % (в 2012 г. – 7,5 %), РШМ – 5-е место – 4,9 % (в 2012 г. – 5,3 %), РЯ – 8-е место – 4,2 % (в 2012 г. – 4,5 %). В общей структуре смертности от ЗНО 1-е место занимает РМЖ (15,8 %, в 2012 г. – 17,1 %), РЯ – 6-е место (5,6 %, в 2012 г. – 5,8 %), РТМ – 7-е место (5,2 %, в 2012 г. – 4,9 %), РШМ – 9-е место (4,5 %, в 2012 г. – 4,7 %) [10, 11].

Рост показателей заболеваемости РРС ($с\ 86,0 \pm 0,3$ в 2013 г. до $91,8 \pm 0,3^{0/0000}$ в 2021 г., $p=0,166$) на территории России с достаточно высоким уровнем выявления запущенных стадий (23,7 и 21,8 % соответственно) указывает на актуальность увеличения охвата женского населения профилактическими осмотрами и диспансеризацией, контроля за сменяемостью контингентов и соблюдением пациентками раундов скрининга и диспансеризации, организации мероприятий по онкологической просвещенности населения для снижения стигматизации по отношению к раку и привития осознанной заинтересованности в профилактических осмотрах, улучшения подготовки профессиональных кадров [1].

Цель исследования – оценить эпидемиологическую обстановку и качество оказываемой онкологической помощи женскому населению на территории Республики Тыва за период 2013–2022 гг.

Материал и методы

За основу расчета онкологических показателей заболеваемости были взяты формы № 7 и 35 за период 2013–2022 гг. и сведения о численности и половозрастном составе Республики Тыва, согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации [12]. Расчет показателей качества оказываемой онкологической помощи осуществлялся при помощи программы для ЭВМ «Cancer Care Indicators» [13], разработанной сотрудниками лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ на основе методических рекомендаций МНИОИ им. П.А. Герцена [14]. Стандартизованные показатели рассчитывались с помощью программы «Онкостат» [15], показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы «Statistica 10.0». В динамике показатели оценивались регрессионным анализом. Для оценки различий применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период (2013–2022 гг.) на территории Республики Тыва среди женщин выявлено 3 958 случаев ЗНО, из них на рак репродуктивной системы пришлось 1 832 случая, или 46,3 % (по Сибирскому федеральному округу (СФО) – 419 620 случаев, из них РРС – 38,8 %). Онкологическая структура заболеваемости женского населения Республики Тыва в 2022 г. включала в себя следующие основные локализации: молочная железа (16,2 %; СФО – 22,1; 1-е место), шейка матки (13,7 %; СФО – 5,0; 5-е место), кожа без меланомы (9,2 %; СФО – 13,4; 2-е место), колоректальный рак (7,7 %; СФО – 11,4; 3-е место) и яичники (6,7 %; СФО – 4,3; 7-е место), тело матки – 9-е место (4,0 %; СФО – 7,7; 4-е место). За период 2013–2022 гг. в Республике Тыва значимых изменений в структуре заболеваемости раком репродуктивной системы не наблюдалось: доля РМЖ изменилась с 17,6 до 16,2 % ($p=0,670$), РШМ – с 14,3 до 13,7 % ($p=0,831$), РТМ – с 3,6 до 4,0 % ($p=0,122$), РЯ – с 6,5 до 6,7 % ($p=0,954$) (рис. 1).

Стандартизованные показатели (СП) заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в 2022 г. в Тыве были в 1,8 раза ниже, чем в СФО, и составили $32,4 \pm 4,1$ на 100 тыс. населения (СФО – $58,7 \pm 0,6^{0/0000}$), в динамике с 2013 г. показатель значимо не изменился – $32,1 \pm 4,4^{0/0000}$ (СФО – $50,0 \pm 0,6^{0/0000}$), темп прироста 0,9 % ($p=0,785$). Показатели заболеваемости РШМ выросли к 2022 г. и составили $27,5 \pm 3,7^{0/0000}$ (СФО – $16,3 \pm 0,4^{0/0000}$),

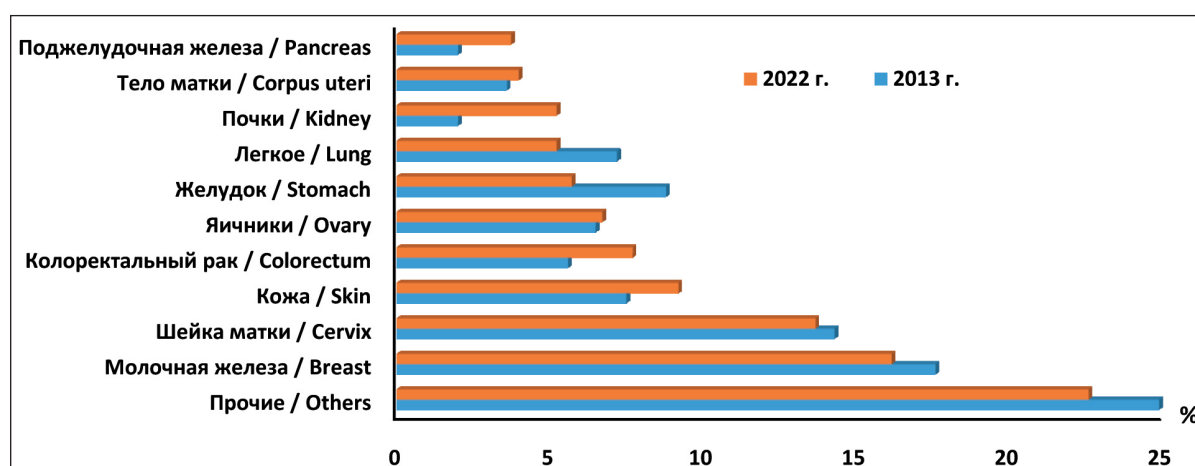


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости женщин Республики Тыва в 2013 и 2022 гг., %.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 1. Cancer incidence in females of the Tyva Republic in 2013 and 2022, %. Note: created by the authors

в 2013 г. – $24,1 \pm 3,7 \text{ ‰}$ (СФО – $18,6 \pm 0,4 \text{ ‰}$), темп прироста – $14,1 \%$. Отмечено, что за анализируемый период заболеваемость РШМ в Тыве превышает СП по СФО, в 2018 и 2019 гг. она была выше в 2,8 и 2,9 раза соответственно (табл. 1). В целом, за 2013–2022 гг. для территории СФО заболеваемость РШМ значительно снизилась ($p=0,017$), в Тыве показатель остается стабильно высоким. Для обеих локализаций характерно значимое снижение СП в 2020 г. (табл. 1), что можно связать с влиянием пандемии COVID-19, из-за которой были введены ограничительные мероприятия в медицинских учреждениях (снижение охвата профилактическими мероприятиями, приостановление диспансеризаций и онкологического скрининга, сложности при обращении пациентов в лечебные учреждения), обусловившие недовыявление онкологической патологии.

Заболеваемость РТМ в Тыве в динамике с 2013 г. статистически значимо не изменилась, составив в 2022 г. $8,6 \pm 2,2 \text{ ‰}$ (СФО – $19,7 \pm 0,4$), при темпе прироста $29,9 \%$. Величина показателя заболеваемости РТМ в Республике Тыва в 2–3 раза ниже, чем в целом по СФО, где отмечается рост данного заболевания ($p=0,037$). Показатель заболеваемости РЯ в 2013 г. составлял $12,3 \pm 2,8 \text{ ‰}$ (СФО – $12,1 \pm 0,3 \text{ ‰}$), а в 2022 г. – $14,1 \pm 2,8 \text{ ‰}$ (СФО – $12,7 \pm 0,3 \text{ ‰}$) с темпом прироста $14,4 \%$. Рост заболеваемости РЯ без статистической значимости как в Тыве ($p=0,932$), так и в СФО ($p=0,977$). Следует отметить снижение заболеваемости в Тыве в 2021 г. – $7,4 \pm 1,9 \text{ ‰}$, что может указывать на недовыявление данной патологии. Исследования свидетельствуют об относительно низком уровне заболеваемости РМЖ ($39,8 \pm 1,5 \text{ ‰}$) и РТМ ($7,0 \pm 0,6 \text{ ‰}$) и высоком – РШМ $37,4 \pm 1,4 \text{ ‰}$ (в СФО – $53,4 \pm 0,2$; $17,6 \pm 0,1$ и $18,4 \pm 0,4 \text{ ‰}$ соответственно) в Тыве (табл. 1).

Исследование проблем относительно низких показателей заболеваемости РМЖ и высоких –

РШМ имеет многолетнюю историю и ассоциировано с изучением этнических особенностей развития опухолевого процесса у коренного населения Сибири и Дальнего Востока. В НИИ онкологии Томского НИМЦ получены данные об отсутствии наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* у коренных жительниц Сибири, однако распространенных в российской популяции. Идентификация этноспецифических мутаций, связанных с РМЖ, остается актуальной задачей и в настоящее время [16]. Сравнительное изучение общей инфицированности вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска представительниц женской популяции двух этногеографических регионов Сибирского федерального округа показало, что общее число носителей моноинфекции (ВПЧ-16) среди жительниц Республики Тыва составило $77,2 \%$, что значимо превышает данный показатель у обследованных женщин Томской области – $60,4 \%$. В большинстве случаев высокая вирусная нагрузка ($>3\text{lg}/10^5$ клеток) выявлена среди проживающих в Республике Тыва и Томской области женщин с фоновой патологией – $16,0$ и $60,2 \%$ и РШМ – $58,0$ и $47,6 \%$ соответственно [17]. Эти данные согласуются со статистикой высокой заболеваемости РШМ в Тыве и свидетельствуют об актуальности массового ВПЧ-тестирования в рамках вторичной профилактики рака данной локализации на этой территории.

Средний возраст заболевших РМЖ увеличился на $1,3$ года – с $56,4 \pm 3,6$ в 2013 г. (СФО – $60,5 \pm 0,3$) до $57,7 \pm 3,4$ года в 2022 г. (СФО – $61,8 \pm 0,3$), аналогичная ситуация наблюдается и для РТМ – на $3,7$ года, с $61,6 \pm 7,9$ (СФО – $61,2 \pm 0,4$) до $65,3 \pm 4,8$ года (СФО – $63,5 \pm 0,4$) и для РЯ – на $14,4$ года, с $44,0 \pm 11,8$ (СФО – $57,3 \pm 0,7$) до $58,4 \pm 5,8$ года (СФО – $58,6 \pm 0,7$). Для РШМ ситуация обратная – снижение показателя среднего возраста на $0,5$ года – с $50,5 \pm 5,4$ (СФО – $50,8 \pm 0,7$) до $50,0 \pm 5,0$ лет (СФО – $52,2 \pm 0,8$). В Республике Тыва изменения

Таблица 1/Table 1

**Стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) онкологической заболеваемости
репродуктивной системы женщин Республики Тыва**
**Age-standardized incidence rates (ASR) (per 100 thousand population) of reproductive system cancer in
females of the Tyva Republic**

Годы/ Years	Молочная железа/Breast		Шейка матки/ Cervix Uterine		Тело матки/Corpus uteri		Яичники/Ovaries	
	Тыва/Tyva	СФО/ SFD	Тыва/Tyva	СФО/ SFD	Тыва/Tyva	СФО/ SFD	Тыва/Tyva	СФО/ SFD
2013	32,1 ± 4,4	50,0 ± 0,6	24,1 ± 3,7	18,6 ± 0,4	6,6 ± 2,0	16,2 ± 0,3	12,3 ± 2,8	12,1 ± 0,3
2014	37,5 ± 4,8	51,3 ± 0,6	31,0 ± 4,2	19,0 ± 0,4	4,7 ± 1,8	16,7 ± 0,3	14,6 ± 3,0	12,3 ± 0,3
2015	34,1 ± 4,4	52,8 ± 0,6	35,4 ± 4,5	20,2 ± 0,4	8,4 ± 2,3	17,2 ± 0,3	8,9 ± 2,2	12,0 ± 0,3
2016	31,8 ± 4,2	54,3 ± 0,6	43,9 ± 5,0	20,2 ± 0,4	3,5 ± 1,5	17,5 ± 0,3	13,0 ± 2,8	12,5 ± 0,3
2017	51,2 ± 5,3	55,0 ± 0,6	45,0 ± 4,9	21,0 ± 0,4	3,6 ± 1,4	17,4 ± 0,3	19,4 ± 3,3	12,7 ± 0,3
2018	55,6 ± 5,5	53,9 ± 0,6	49,0 ± 5,1	17,4 ± 0,4	6,7 ± 2,0	17,8 ± 0,3	17,9 ± 3,2	11,5 ± 0,3
2019	54,0 ± 5,4	54,4 ± 0,6	51,4 ± 5,3	17,9 ± 0,4	9,2 ± 2,3	19,2 ± 0,3	14,2 ± 2,8	12,7 ± 0,3
2020	26,5 ± 3,8	50,3 ± 0,6	25,4 ± 3,7	16,2 ± 0,4	7,6 ± 2,0	16,3 ± 0,3	14,1 ± 2,8	11,7 ± 0,3
2021	40,5 ± 4,6	53,5 ± 0,6	39,6 ± 4,6	15,8 ± 0,4	10,1 ± 2,3	17,9 ± 0,3	7,4 ± 1,9	11,7 ± 0,3
2022	32,4 ± 4,1	58,7 ± 0,6	27,5 ± 3,7	16,3 ± 0,4	8,6 ± 2,2	19,7 ± 0,4	14,1 ± 2,8	12,7 ± 0,3
2013–2017	37,6 ± 2,1	52,6 ± 0,3	36,0 ± 2,0	19,8 ± 0,4	5,3 ± 0,8	16,9 ± 0,1	13,9 ± 1,3	12,3 ± 0,1
2018–2022	41,6 ± 2,1	54,1 ± 0,3	38,5 ± 2,0	16,7 ± 0,4	8,5 ± 1,0	18,2 ± 0,2	13,5 ± 1,2	12,1 ± 0,1
2013–2022	39,8 ± 1,5	53,4 ± 0,2	37,4 ± 1,4	18,4 ± 0,4	7,0 ± 0,6	17,6 ± 0,1	13,7 ± 0,9	12,2 ± 0,1

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: SFD – Siberian Federal District; created by the authors.

в показателях среднего возраста значимы за исследуемый период для заболевших раком яичников ($p=0,046$). Для СФО в целом значимые изменения величины среднего возраста отмечены при РШМ ($p=0,017$), РТМ ($p<0,001$) и РЯ ($p=0,001$).

Кумулятивный риск развития РМЖ за период 2013–2022 гг. в среднем по Тыве составил 4,4 %, (СФО 6,1 %), $p=0,006$, что значимо ниже, чем для РШМ, – 3,8 % (СФО 1,8 %), $p=0,001$; для РТМ – 0,8 % (СФО 2,2 %), $p=0,001$; В Тыве в динамике кумулятивный риск РЯ значимых изменений не имел – 1,6 % (СФО 1,4 %), $p=0,134$.

Изучение состояния качества показателей онкологической помощи больным ЗНО может позволить оценить в динамике ухудшение или улучшение того или иного показателя, выявить проблемы и недочеты в работе медицинских учреждений. Показатель активной выявляемости в Тыве значимо увеличился за анализируемый период (2013–2022 гг.) только для РШМ – с 14,0 до 45,5 % ($p=0,026$), для остальных локализаций изменения статистически не значимы. В 2–3 раза снизилась активная выявляемость при сравнении 2019 и 2020 гг., за исключением РШМ, при котором рост составил 17,2 %. Для рака репродуктивной системы в целом активная выявляемость выросла с 22,0 до 29,8 % ($p=0,039$). Показатели ранней выявляемости РРС на I–II стадиях увеличились по всем локализациям: РМЖ – с 66,7 до 87,9 % ($p=0,006$); РШМ – с 48,8 до 61,8 % ($p=0,121$); РТМ – с 50,0 до 71,4 % ($p=0,191$); РЯ – с 31,6 до 73,1 % ($p=0,034$) (табл. 2а).

Значимое снижение доли запущенных случаев за исследуемый период отмечается для РМЖ – с 29,4 до 12,1 % ($p=0,011$) и РШМ – с 51,2 до 20,0 % ($p=0,013$). Статистически значимых изменений не было для РТМ – на 25,7 % (с 40,0 до 14,3 %, $p=0,366$) и РЯ – на 10,9 % (с 26,3 до 15,4 %, $p=0,199$) (табл. 2а).

Увеличение показателя диагностики ЗНО ранних стадий с последующим лечением влияет на уровень летальности пациентов на первом году после установления диагноза. Удельный вес одногодичной летальности от РМЖ в целом за период снизился с 9,1 до 3,8 %, однако отмечен рост показателя в 2021 г. (7,8 %). Для РШМ отмечалась высокая одногодичная летальность за период с 2013 до 2015 г. (16,3–20,8 %), в 2019–2020 гг. показатель составлял 9,5 %, а далее снизился до 3,9 % в 2022 г. Уровень статистической значимости изменений одногодичной летальности за данный период составил 0,001. Для РТМ одногодичная летальность снизилась в 2,2 раза – от 28,6 до 13,3 %, максимальные значения (30,0 %) наблюдались в 2013–2015 гг. (табл. 2б). Наблюдалось снижение одногодичной летальности РЯ – с 66,7 до 13,3 %. В целом для РРС одногодичная летальность снизилась в 3,5 раза – с 19,0 до 5,4 % ($p=0,013$) (табл. 2б).

Соотношение летальности на первом году после установления диагноза и IV стадии предыдущего года является важным критерием корректности регистрации стадии рака: в случае превышения

Таблица 2a/Table 2a

Показатели онкологической помощи женскому населению Республики Тыва и СФО
за период 2013–2022 гг.

Cancer care indicators in females of the Tyva Republic and Siberian Federal District during 2013–2022

Диагноз/ Diagnosis	Субъект/Subject	Активная выявляемость/Active detection, %										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	39,2	1,6	24,2	26,3	72,9	57,5	40,2	29,4	43,8	33,3	0,435
	СФО/SFD	32,8	33,1	35,6	35,4	45,2	47,8	45,6	45,9	46,8	38,2	0,028*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	14,0	13,2	15,6	49,4	11,6	10,5	51,6	68,8	55,3	45,5	0,026*
	СФО/SFD	33,0	33,2	40,4	37,5	46,5	38,7	42,5	43,0	44,5	41,1	0,024*
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	10,0	0,0	16,7	33,3	28,6	16,7	25,0	6,7	13,3	7,1	0,927
	СФО/SFD	16,9	16,5	20,1	19,9	25,1	23,0	25,2	27,8	27,4	23,1	0,002*
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	0,0	8,7	18,8	23,8	11,1	6,1	38,5	7,7	0,0	0,0	0,753
	СФО/SFD	12,0	12,2	14,3	14,5	18,1	15,0	17,2	18,1	20,7	19,0	<0,001*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	22,0	6,9	19,5	37,4	38,2	30,5	43,6	36,4	42,5	29,8	0,039*
	СФО/SFD	27,6	27,8	31,3	30,7	38,9	38,2	37,9	38,8	39,8	37,2	0,001*
Ранняя выявляемость (I–II стадии)/Early detection rate (stages I–II), %												
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	66,7	52,4	71,0	79,3	80,2	84,0	91,3	96,1	81,3	87,9	0,006*
	СФО/SFD	68,0	69,3	71,3	71,6	71,9	73,0	73,1	71,5	72,9	73,9	0,002*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	48,8	73,7	53,1	78,5	75,6	72,6	86,5	89,6	84,2	61,8	0,121
	СФО/SFD	56,2	57,8	62,3	64,2	63,4	62,6	63,9	63,1	59,8	60,4	0,304
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	50,0	71,4	83,3	50,0	71,4	58,3	87,5	73,3	84,2	71,4	0,191
	СФО/SFD	73,7	75,1	78,6	78,0	81,2	81,1	82,2	80,7	82,5	84,1	<0,001*
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	31,6	34,8	62,5	76,2	47,2	39,4	61,5	69,2	73,3	73,1	0,034*
	СФО/SFD	34,8	34,6	40,6	38,9	41,1	42,1	41,8	41,8	42,6	46,6	<0,001*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	53,7	58,7	63,6	77,4	72,9	72,4	86,0	86,4	82,1	75,2	0,004*
	СФО/SFD	63,0	64,3	67,6	67,8	68,6	69,7	69,9	68,5	69,8	71,3	0,001*
Запущенность (РМЖ и РШМ – III–IV стадии, РТМ и РЯ – только IV стадия)/ Stage III–IV breast and cervical cancers and only stage IV uterine corpus cancer and ovarian cancer, %												
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	29,4	47,6	29,0	19,0	19,8	14,2	8,7	3,9	18,8	12,1	0,011*
	СФО/SFD	30,9	29,9	28,2	27,7	27,4	26,4	26,4	28,1	26,9	25,9	0,003*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	51,2	26,3	46,9	19,0	24,4	24,2	13,5	10,4	15,8	20,0	0,013*
	СФО/SFD	40,5	39,6	35,4	33,7	33,9	35,6	35,1	35,9	39,4	38,4	0,796
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	40,0	0,0	8,3	33,3	14,3	8,3	6,3	20,0	5,3	14,3	0,366
	СФО/SFD	6,8	6,9	5,5	5,7	6,2	6,2	6,4	6,8	6,8	6,6	0,495
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	26,3	47,8	6,3	23,8	30,6	36,4	19,2	23,1	6,7	15,4	0,199
	СФО/SFD	23,3	24,2	20,6	19,8	18,5	20,2	23,0	22,6	21,5	19,8	0,434
PPC/RSC	Тыва/Tyva	37,4	37,3	32,5	20,1	23,1	20,7	11,6	11,4	15,3	15,5	0,001*
	СФО/SFD	27,4	26,8	24,5	23,9	23,8	23,3	23,4	24,6	24,0	23,1	0,013*

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

Notes: RSC – reproductive system cancer, SFD – Siberian Federal District, * – statistically significant differences ($p < 0.05$); created by the authors.

единицы показатель свидетельствует о несоответствии зарегистрированной степени злокачественного процесса фактической. Показатель остается выше 1,0 для всех локализаций репродуктивной системы, за исключением РШМ, при котором он снизился до 0,5 в 2022 г. (табл. 26).

Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, характеризует уровень ранней выявляемости и эффективность проводимого лечения, для РМЖ он показывает незначительное увеличение за период исследования – с 53,9 до 61,3 % ($p = 0,749$). Для РЯ также отмечено незначимое увеличение – с 50,0 до 58,9 % ($p = 0,650$). Для РШМ доля состоящих на учете 5 лет и более оставалась стабильно высокой,

без статистически значимых изменений – с 62,1 до 61,3 % ($p = 0,473$). При РТМ доля состоящих на учете 5 лет и более статистически значимо изменилась – с 61,8 до 54,9 % ($p = 0,041$) (табл. 26).

Индекс накопления контингентов является комплексным показателем, указывающим на состояние онкологической помощи в динамике. При анализе не отмечено значимых изменений показателя индекса накопления контингента как в целом для рака репродуктивной системы, так и для отдельных локализаций: показатель РМЖ изменился с 8,3 до 9,0; РШМ – с 7,7 до 8,9; РЯ – с 4,4 до 6,1; РТМ – с 7,6 до 6,5 (табл. 26).

Таблица 26/Table 2b

**Показатели онкологической помощи женскому населению Республики Тыва и СФО
за период 2013–2022 гг.**

Cancer care indicators in females of the Tyva Republic and Siberian Federal District during 2013–2022

Диагноз/ Diagnosis	Субъект/ Subject	Летальность на первом году после установления диагноза/Mortality in the first year after diagnosis, %										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	9,1	2,0	11,5	6,5	1,8	0,0	1,9	5,2	7,8	3,8	0,458
	СФО/SFD	7,3	7,0	5,9	6,4	6,2	5,3	5,7	5,1	5,6	5,1	0,001*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	19,4	16,3	20,8	9,4	8,9	7,0	9,5	9,5	6,3	3,9	0,001*
	СФО/SFD	18,3	17,5	15,6	14,6	13,4	12,4	15,9	14,4	14,1	14,1	0,040*
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	28,6	30,0	28,6	8,3	0,0	14,3	8,3	12,5	13,3	13,3	0,077
	СФО/SFD	9,9	11,6	9,3	10,3	9,2	9,2	9,8	8,9	7,5	8,3	0,009*
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	66,7	26,3	30,4	0,0	19,0	11,1	18,2	23,1	3,8	13,3	0,056
	СФО/SFD	25,3	26,0	23,6	22,6	21,8	19,4	21,2	20,0	19,7	19,2	<0,001*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	19,0	13,0	18,8	7,1	7,4	4,9	7,3	9,4	7,1	5,4	0,013*
	СФО/SFD	11,8	11,9	10,3	10,4	9,7	8,8	9,7	9,0	8,9	8,5	<0,001*
Состоящие на учете 5 лет и более/Patients registered for 5 years or more, %												
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	53,9	52,9	47,8	50,6	42,7	39,4	40,7	52,9	50,5	61,3	0,749
	СФО/SFD	57,8	58,0	58,4	58,6	60,0	59,7	60,7	63,4	62,2	64,1	<0,001*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	62,1	59,7	55,6	54,5	51,2	48,7	65,5	49,1	48,4	61,3	0,473
	СФО/SFD	64,8	65,5	64,8	63,6	63,0	63,9	65,7	64,4	67,4	69,0	0,091
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	61,8	67,5	56,2	63,0	56,8	65,2	60,7	50,0	42,7	54,9	0,041*
	СФО/SFD	59,6	59,8	60,0	60,0	59,7	60,5	61,5	61,3	62,9	65,6	0,002
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	50,0	51,5	41,7	46,7	39,0	45,9	44,1	47,3	43,4	58,9	0,650
	СФО/SFD	57,8	59,1	58,4	58,3	58,5	60,1	61,3	60,8	62,5	63,5	<0,001*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	57,2	56,8	51,1	52,9	46,8	45,6	50,9	50,6	48,4	60,6	0,694
	СФО/SFD	59,5	59,8	59,9	59,7	60,3	60,6	61,7	62,9	63,2	65,1	<0,001*
Соотношение одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года/ The ratio of one-year mortality to stage IV of the previous year												
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	1,5	0,5	1,2	1,0	0,3	0,0	0,7	0,6	4,0	1,0	0,474
	СФО/SFD	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,001*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	3,5	1,4	1,2	1,5	1,2	0,7	1,8	1,8	1,5	0,5	0,129
	СФО/SFD	20	1,9	1,5	1,7	1,6	1,5	1,6	1,6	1,2	1,3	0,002*
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	2,0	0,8	0,0	1,0	0,0	1,0	1,0	2,0	0,7	2,0	0,482
	СФО/SFD	1,2	1,6	1,3	1,7	1,5	1,4	1,5	1,3	1,0	1,1	0,151
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	1,3	1,0	0,6	0,0	0,8	0,4	0,5	1,2	0,2	2,0	0,735
	СФО/SFD	1,0	1,1	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	0,8	0,8	0,012*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	1,8	1,0	1,0	1,1	0,8	0,5	0,9	1,1	0,8	0,9	0,120
	СФО/SFD	1,1	1,1	1,0	1,1	1,1		1,0	0,9	0,8	0,8	0,001*
Индекс накопления контингентов/Index of accumulation of contingent												
РМЖ/ Breast cancer	Тыва/Tyva	8,3	6,3	7,0	7,8	5,3	5,3	6,6	10,7	7,6	9,0	0,349
	СФО/SFD	8,9	9,1	9,3	9,1	9,5	9,8	10,7	11,9	11,4	10,6	0,001*
РШМ/ Cervical cancer	Тыва/Tyva	7,7	7,7	7,3	6,3	6,0	5,9	4,7	9,5	6,7	8,9	0,720
	СФО/SFD	9,4	9,5	9,2	9,6	9,5	9,9	10,2	11,5	11,7	11,5	<0,001*
РТМ/Uterine corpus cancer	Тыва/Tyva	7,6	11,0	0,0	15,3	12,6	7,4	5,6	6,1	6,9	6,5	0,609
	СФО/SFD	9,4	9,4	9,5	9,7	10,1	10,0	10,0	12,0	11,1	10,2	0,018*
РЯ/ Ovarian cancer	Тыва/Tyva	4,4	4,3	7,2	5,7	3,9	4,1	5,6	5,6	10,1	6,1	0,172
	СФО/SFD	7,0	7,3	7,6	7,5	7,8	8,3	8,2	9,1	9,6	8,8	<0,001*
PPC/RSC	Тыва/Tyva	7,4	6,7	7,2	7,1	5,6	5,5	5,6	8,8	7,4	8,3	0,462
	СФО/SFD	8,9	9,0	9,1	9,1	9,4	9,7	10,2	11,5	11,2	10,5	0,001*

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

Notes: RSC – reproductive system cancer, SFD – Siberian Federal District, * – statistically significant differences ($p < 0,05$); created by the authors.

Заключение

Проведенное исследование показало эпидемиологические особенности рака женской репродуктивной системы в Республике Тыва, отмечается относительно низкий уровень заболеваемости РМЖ ($39,8 \pm 1,5 \text{ }^{\circ}/_{0000}$) и РТМ ($7,0 \pm 0,6 \text{ }^{\circ}/_{0000}$) и высокий – РШМ ($37,4 \pm 1,4 \text{ }^{\circ}/_{0000}$), в СФО – $53,4 \pm 0,2$; $17,6 \pm 0,1$ и $18,4 \pm 0,4 \text{ }^{\circ}/_{0000}$ соответственно. Анализ качественных показателей онкологической помощи в среднем свидетельствует о значимом позитивном динамическом изменении показателей активной и ранней диагностики, запущенности, одногодичной летальности при раке репродуктивных органов. При этом значимо повысилась выявляемость ранних стадий РМЖ – с 66,7 до 87,9 % ($p=0,006$), РЯ – с 31,6 до 73,1 % ($p=0,034$), РТМ – с 61,8 до 54,9 % ($p=0,041$), запущенность снизилась при РМЖ – с 29,4 до 12,1 % ($p=0,011$), одногодичная летальность снизилась при РШМ – с 19,4 до 3,9 % ($p=0,001$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019; 11(166): 50–4. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Serova O.F., Uzdanova Z.Kh., Gerfanova E.V. Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 50–4. (in Russian)]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54.
2. Жуикова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2023; 67(1): 64–71. [Zhuikova L.D., Choyznov E.L., Ananina O.A., Pikalova L.V., Kononova G.A. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia region and the Far East. Health Care of the Russian Federation. 2023; 67(1): 64–71. (in Russian)]. doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71.
3. Рак молочной железы [Breast cancer] [Internet]. [cited 2023 Jun 26]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. [cited 2023 May 25]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
6. Ананина О.А., Коломиец Л.А., Жуикова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Пикалова Л.В., Мосолков В.Ю. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19(1): 120–8. [Ananina O.A., Kolomiets L.A., Zhuykova L.D., Churuksaeva O.N., Chernyshova A.L., Villert A.B., Pikalova L.V., Mosolkov V.Yu. Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region. Tumors of Female Reproductive System. 2023; 19(1): 120–8. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128.
7. Жуикова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы 2020; 16(4): 76–83. [Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., Pikalova L.V., Lyakhova N.P. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. Tumors of Female Reproductive System. 2020; 16(4): 76–83. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83.
8. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М., 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Cancer prevention. Guide for doctors. Moscow, 2009. 224 p. (in Russian)].
9. Табакман Ю.Ю., Иванов А.Е., Солопова А.Г., Туквадзе Е.Г. Рак эндометрия – новая мировая проблема. Стратегия диагностики. Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2020; 6(73): 80–5. [Tabakman Yu.Yu., Ivanov A.E., Solopova A.G., Tukvadze E.G. Endometrial cancer is a new global problem. Diagnostic strategy. Status praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage. 2020; 6(73): 80–5. (in Russian)].
10. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского,

качественные показатели и в начале, и в конце анализируемого периода наиболее оптимальными были при РМЖ. Снижение одногодичной летальности при РШМ свидетельствует об оптимизации работы паллиативной службы в Тыве, чего нельзя сказать об организации диагностического процесса при патологии шейки матки. Высокая заболеваемость, отсутствие заметных позитивных изменений в ранней диагностике и запущенность РШМ являются следствием упущенных возможностей диагностики начальных изменений в эпителии шейки матки, которые хорошо поддаются лечению, что предотвращает развитие злокачественной опухоли. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-инфекции среди женского населения Тывы, ВПЧ-тестирование может послужить основой для разработки региональных программ по ранней диагностике и вторичной профилактике РШМ на этой территории [6, 17–19].

Г.В. Петровой. М., 2014. 249 с. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 249 p. (in Russian)].

11. 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)].
12. Федеральная служба государственной статистики. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту» [Federal State Statistics Service. Bulletin «Population of the Russian Federation by gender and age»]. [Internet]. [cited 2023 Jun 27]. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>.
13. Жуикова Л.Д., Ананина О.А., Кононова Г.А., Лулева Е.Е., Пикалова Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023613497 «Cancer Care Indicators». Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 15.02.2023. [Zhuikova L.D., Ananina O.A., Kononova G.A., Luneva E.E., Pikalova L.V. Certificate of state registration of the computer program № 2023613497 “Cancer Care Indicators”. Date of state registration in the Register of computer programs 15.02.2023. (in Russian)].
14. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристики и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinsky V.V. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow, 2014. 40 p. (in Russian)].
15. Гольдин В.Д., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Бояркина А.П. Рег. св-во на программу для ЭВМ «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика»), зарег. № 2014616130 от 11.06.2014 в РОСПАТЕНТЕ ФГУ ФИПС. [Goldin V.D., Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Boyarkina A.P. Reg. certificate for the computer program “ONKOSTAT” (“Oncological statistics”), registration No. 2014616130 11.06.2014 in ROSPATENT FGU FIPS. (in Russian)].
16. Gervys P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ponomareva A.A., Babyshkina N.N., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choyznov E.L., Cherdynitseva N.V. New mutation of the TP53 gene associated with the hereditary breast cancer in a young Tuvian woman. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 164–70. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-164-170.
17. Уразова Л.Н., Мерзлякова М.К., Никитина Е.Г., Писарева Л.Ф., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шивит-Оол А.А. Сравнительное изучение уровня инфицированности вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска женского населения Томской области и Республики Тыва. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 6(67): 15–20. [Urazova L.N., Merzlyakova M.K., Nikitina E.G., Pisareva L.F., Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Shivit-Ool A.A. Comparative Study of Incidence of High-Risk Human Papillomavirus Infection among Females of the Tyva Republic. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 6(67): 15–20. (in Russian)].
18. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М., Шмилева О.В., Денисов Е.В., Ларионова И.В., Старцева Ж.А., Чернов В.И., Марченко Е.С., Чекалкин Т.Л., Антипов В.А., Красильников С.Э. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 128–33.

[Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M., Shpileva O.V., Denisov E.V., Larionova I.V., Startseva Zh.A., Chernov V.I., Marchenko E.S., Cherkalkin T.L., Antipov V.A., Krasilnikov S.E. Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer. Tumors of Female Reproductive System. 2021; 17(3): 128–33. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.

19. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А., Каличкин А.А. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–

2020 гг.). Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(1): 66–75. [Zhuykova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V., Kononova G.A., Kalichkin A.A. Impact of COVID-19 on the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city (2010–2020). Tumors of Female Reproductive System. 2022; 18(1): 66–75. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75.

Поступила/Received 21.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.09.2023

Принята к публикации/Accepted 05.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кононова Галина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4784-3108. Researcher ID (WOS): GVV-3963-2022. Author ID (Scopus): 57861019700. ORCID: 0000-0001-6010-6462.

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.

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

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.

Пикалова Лидия Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3631-4547. Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Жуйкова Анфиса Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0006-7784-9442.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кононова Галина Александровна: предоставление данных для статистической обработки материала, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Жуйкова Лилия Дмитриевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи; окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Ананина Ольга Александровна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Коломиец Лариса Александровна: критический пересмотр и правка статьи.

Пикалова Лидия Валентиновна: статистическая обработка, написание черновика статьи.

Жуйкова Анфиса Сергеевна: статистическая обработка, написание черновика статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Жуйкова Л.Д. (доктор медицинских наук) и Коломиец Л.А. (доктор медицинских наук, профессор) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Kononova, Junior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): GVV-3963-2022. Author ID (Scopus): 57861019700. ORCID: 0000-0001-6010-6462.

Liliya D. Zhuykova, MD, DSc, Head of Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 5662611900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

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

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Oncology Department, 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.

Lidia V. Pikalova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57190937921. ORCID: 0000-0003-1453-2254.

Anfisa S. Zhuikova, student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0006-7784-9442.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Galina A. Kononova: presentation of data for statistical processing of the material, statistical processing, drafting of the manuscript.

Liliya D. Zhuikova: development of scientific work concept, statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Olga A. Ananina: development of scientific work concept, statistical processing, drafting of the manuscript.

Larisa A. Kolomiets: critical revision and editing of the draft manuscript.

Lidia V. Pikalova: statistical processing, drafting of the manuscript.

Anfisa S. Zhuikova: statistical processing, drafting 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

Dr. Zhuikova L.D. and Prof. Kolomiets L.A. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-15-31
УДК: 617.57-006-089.28



Для цитирования: Елхов Д.О., Бухаров А.В., Ерин Д.А., Державин В.А., Филоненко Е.В., Алиев М.Д., Каприн А.Д. Реабилитация и качество жизни пациентов после онкологического эндопротезирования костей верхней конечности. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 15–31 – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-15-31
For citation: Elkhov D.O., Bukharov A.V., Erin D.A., Derzhavin V.A., Filonenko E.V., Aliev M.D., Kaprin A.D. Rehabilitation and quality of life of patients after arthroplasty for malignant bone tumors of the upper limb. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 15–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-15-31

РЕАБИЛИТАЦИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОСТЕЙ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Д.О. Елхов¹, А.В. Бухаров¹, Д.А. Ерин¹, В.А. Державин¹, Е.В. Филоненко¹,
М.Д. Алиев², А.Д. Каприн^{1,2,3}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Среди современных методов хирургического лечения при опухолевом поражении костей верхней конечности наиболее популярным является эндопротезирование. Однако следует отметить, что функциональные результаты онкологического эндопротезирования костей верхней конечности далеко не всегда удовлетворяют больных и часто приводят к нарушению трудоспособности пациентов, а зачастую и к инвалидизации. Необходимость улучшения функциональных результатов определяет актуальность, научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы. **Цель исследования** – оценить влияние комплекса реабилитационных мероприятий на качество жизни пациентов после проведения хирургического лечения опухолей костей верхней конечности с эндопротезированием. **Материал и методы.** Представлен анализ данных лечения и реабилитации 146 пациентов, из них 88 (60 %) мужчин и 58 (40 %) женщин. Средний возраст – 47 лет (интервал 19–75 лет). Опухолевое поражение у 98 (67 %) больных локализовалось в проксимальном отделе плечевой кости, у 18 (12 %) – в диафизе, у 16 (11 %) – в костях, составляющих локтевой сустав, у 14 (9,6 %) – в дистальном отделе лучевой кости. **Результаты.** Разработанная методика реабилитации при всех локализациях повышала функциональные результаты после эндопротезирования. При онкологическом эндопротезировании плечевого сустава с использованием периоперационной методики реабилитации показатели MSTs улучшились на 10 % (75 vs 65 %), лучезапястного сустава – на 8 (80 vs 72 %), при хирургическом лечении опухолевого поражения диафиза плечевой кости, костей, составляющих локтевой сустав, имела решающее значение, улучшив результаты с 76 до 95 % и с 68 до 82 % соответственно. **Выводы.** Реабилитационные мероприятия играют важную роль в поддержании оптимального качества жизни пациентов после хирургического лечения опухолевого поражения костей верхней конечности с эндопротезированием за счет улучшения функциональных результатов.

Ключевые слова: опухолевое поражение костей, плечевая кость, локтевой сустав, лучезапястный сустав, онкоортопедия, органосохранные операции, эндопротезирование, периоперационная реабилитация.

REHABILITATION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER ARTHROPLASTY FOR MALIGNANT BONE TUMORS OF THE UPPER LIMB

D.O. Elkhov¹, A.V. Bukharov¹, D.A. Erin¹, V.A. Derzhavin¹, E.V. Filonenko¹, M.D. Aliev², A.D. Kaprin^{1,2,3}

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

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³RUDN University

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

Abstract

Arthroplasty is the most widely used surgical technique for bone tumors of the upper limbs. However, it should be noted that the functional outcomes after endoprosthetic reconstruction for malignant bone tumors of the upper limb does not always satisfy patients and often lead to impaired working capacity of patients, and their disability. The need to improve functional outcomes determines the practical and socio-economic significance of the research. **The purpose of the study** was to evaluate the impact of a complex of rehabilitation measures on the quality of life of patients after surgery with endoprosthetic reconstruction for malignant bone tumors of the upper limb. **Material and Methods.** The treatment and rehabilitation outcomes in 146 patients were analyzed. There were 88 (60 %) men and 58 (40 %) women with an average age of 47 years (range, 19–75 years). The tumor was localized in the proximal humerus in 98 (67 %) patients, in the diaphysis in 18 (12 %), in bones that make up the elbow joint in 16 (11 %) and in the distal radius in 14 (9.6 %) patients. **Results.** Our rehabilitation technique improved functional outcomes after endoprosthetic reconstruction for all tumor localizations. The musculoskeletal Tumor Society (MSTS) score was improved by 10 % (75 vs 65 %) for arthroplasty of the shoulder joint, for the wrist joint by 8 (80 vs 72 %). The rehabilitation technique allowed significant improvement of MSTS score for arthroplasty of the humeral diaphysis and bones making up the elbow joint (from 76 to 95 % and from 68 to 82 %, respectively). **Conclusion.** Rehabilitation measures play an important role in optimizing quality of life of patients after surgical treatment of bone tumors of the upper limb with arthroplasty, helping to improve functional outcomes.

Key words: bone tumors, humerus, elbow joint, wrist joint, orthopedic oncology, organ-saving surgery, endoprosthetics, perioperative rehabilitation.

Введение

Совершенствование системной лекарственной терапии является основным фактором, способствующим увеличению выживаемости онкологических пациентов с первичным и вторичным поражением костей верхних конечностей. Вместе с тем, объем и техника операции находятся в процессе постоянных изменений [1, 2]. Ампутиационная хирургия была долгое время основным методом лечения опухолевого поражения костной системы. Современные технологии расширили показания для органосохраняющих методов лечения. Онкоортопедические операции с сохранением конечности улучшают качество жизни, обеспечивают функциональность организма и сокращают реабилитационный период после операции [3]. Согласно современным исследованиям, при злокачественном поражении длинных трубчатых костей и крупных суставов в 90 % случаев возможно применение органосохраняющего хирургического лечения – онкологического эндопротезирования [4].

В связи с расширением показаний к органосохраняющим операциям, применением новых

методов лечения, а также совершенствованием металлоконструкций появилась возможность улучшения качества жизни пациентов, что достигается с помощью различных реабилитационных мероприятий [5–7]. Методики реабилитационных мероприятий у онкологических пациентов должны иметь прецизионный и комплексный подход. Комплексная адекватная реабилитация повышает качество жизни пациента и значительно улучшает результаты лечения [8, 9]. Так, V.G. Marchese et al. [10] исследовали функциональные результаты, качество жизни и объем движений в суставах после органосохраняющих операций в онкологической ортопедии. Они обнаружили взаимосвязь между ограничением движений в оперированных суставах, функциональными показателями и качеством жизни. До 51,8 % пациентов не могут полностью вернуться к нормальной жизни из-за нарушений двигательной функции [11]. Исследование R. Nagarajan et al. [12] на примере больных с остеосаркомой показало, что эти нарушения могут сохраняться длительное время, 29,1 % пациентов спустя многие годы страдают от функциональных нару-

шений, 22,1 % больных испытывают хронический болевой синдром. При этом ранняя комплексная периоперационная реабилитация может решить эти проблемы. Операции на суставах существенно влияют на паттерны движений мышц и непосредственно двигательную функцию, что необходимо учитывать при физической реабилитации [13].

Реабилитация пациентов с двигательными нарушениями вследствие онкоортопедических операций остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкорехабилитации. Одной из новых тенденций является применение инновационных металлоконструкций после обширных резекций, что позволяет восстановить функциональность поврежденного участка тела и улучшить качество жизни. В международной практике травматологии и ортопедии широко распространены протоколы реабилитации, которые определяют последовательность мероприятий, направленных на восстановление физической активности и функциональности конечностей после травмы или операции. Они включают в себя физическую терапию, лечебную гимнастику, массаж и другие методы, способствующие быстрому восстановлению. В онкоортопедии тактика реабилитации отличается от стандартных протоколов. При лечении онкологических заболеваний, требующих обширных хирургических вмешательств, необходимо учитывать особенности пациентов, такие как состояние иммунной системы, распространенность опухолевого процесса и дополнительные факторы риска. Поэтому реабилитация в данной области требует индивидуального подхода и тщательного планирования [8].

Цель исследования – оценить влияние комплекса реабилитационных мероприятий на качество жизни пациентов после хирургического лечения опухолей костей верхней конечности с эндопротезированием.

Материал и методы

В исследование вошло 146 пациентов, из них 88 (60 %) мужчин и 58 (40 %) женщин. Средний возраст – 47 лет (интервал 19–75 лет). Опухолевое поражение у 98 (67 %) пациентов локализовалось в проксимальном отделе плечевой кости, у 18 (12 %) – в диафизе, у 16 (11 %) – в костях, составляющих локтевой сустав, у 14 (9,6 %) – в дистальном отделе лучевой кости. Патологические переломы (ПП) наблюдались у 83 (57 %) пациентов, а их угроза (УПП) – у 29 (20 %). Распределение по гистологической структуре опухолевых образований: метастатическое поражение костей было у 91 (62 %) пациента, остеосаркома – у 22 (15 %), хондросаркома – у 16 (12 %), гигантоклеточная опухоль – у 10 (7 %), синовиальная саркома, недифференцированная саркома – у 6 (4 %), десмопластическая фиброма – у 1 больного.

Критерием включения в исследование была медиана наблюдения, установленная следующим

образом: срок, включающий периоперационные мероприятия в течение 1 мес после хирургического лечения. Критерии исключения: осложнения, потребовавшие выполнения калечащих операций в срок до 1 мес, несчастные случаи. Группа сравнения была ретроспективной до начала применения предложенной методики реабилитации на базе отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена.

С целью улучшения функциональных результатов эндопротезирования при опухолевом поражении верхней конечности нами разработана программа периоперационной реабилитации, которая проводилась 80 (55 %) пациентам с января 2013 г. по октябрь 2023 г.

В дооперационном периоде вне зависимости от локализации опухолевого процесса в программу реабилитации входили: психологическая подготовка пациента, обучение приемам вертикализации и использованию средств иммобилизации совместно с врачом-реабилитологом, обучение правильному глубокому грудному и диафрагмальному дыханию во время дыхательной гимнастики, проведение комплекса физических упражнений, направленных на укрепление мышц пояса верхних конечностей.

Все пациенты были полностью проинформированы о предстоящей операции и ограничениях, которые им предстоит соблюдать до и после вмешательства, чтобы они могли принять осознанное решение и быть готовыми к предстоящим изменениям. Знакомили и разъясняли нашу методику реабилитации, которая включает в себя физические упражнения, направленные на облегчение ранней активизации после операции.

Послеоперационные мероприятия с 0-х сут после вмешательства операции включали адекватное обезболивание, в том числе с использованием габапентиноидов для купирования послеоперационных болей и профилактики хронического болевого синдрома, дыхательную гимнастику, использование средств иммобилизации конечности (абсолютная/относительная), правильное позиционирование конечности, вертикализацию пациента.

В раннем послеоперационном периоде с 1-х сут проводили абсолютную иммобилизацию конечности: совместно с инструктором по ЛФК комплекс упражнений на неоперированную верхнюю конечность, комплекс изометрических упражнений на оперированную конечность, активные движения в суставах, свободных от иммобилизации, сегментарный массаж верхних конечностей, за исключением послеоперационной области. Со 2-х сут после операции начиналась активизация пациента, в зависимости от состояния костной ткани, метода фиксации эндопротеза, уровень осевой нагрузки на оперированную конечность определялся, согласно «Программе активизации», для каждой анатомической области верхней конечности.

Средства и методы реабилитации выбираются с учетом расположения опухоли, объема вмешательства и сроков после операции, общего состояния пациента. С 0-х сут после операции начинался реабилитационный комплекс, пассивные упражнения для разработки оперированной конечности – на 3–7-е сут. Оценка функциональных результатов у группы пациентов с эндопротезированием суставов и костей верхней конечности проводилась на 30-е сут после операции, при этом использовалась международная шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) [14].

Резекция проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава выполнена 98 пациентам, из них резекция проксимального отдела плечевой кости с обратным (реверсивным) эндопротезированием плечевого сустава (рис. 1б) осуществлена 52 (53 %) больным, анатомические эндопротезы (рис. 1а) установлены 46 (47 %) пациентам. Периоперационная реабилитация проведена 60 пациентам по следующей методике: абсолютная иммобилизация верхней конечности с использованием повязки-косынки с клиновидной подушкой, которая установлена в подмышечной впадине, или специального фиксирующего ортеза. После рентгенологического исследования на 2–3-е сут после операции переход в период относительной иммобилиза-

ции осуществлялся с применением следующих реабилитационных мероприятий: изометрических упражнений на мышцы оперированной конечности; выполнения пассивных упражнений – аккуратные качательные движения в плече, придание плечу различных положений для расслабления мускулатуры (с помощью методиста по лечебной физкультуре или здоровой руки). На 4–7-е сут после эндопротезирования плечевого сустава разрешалось выполнение активных движений с поддержкой здоровой верхней конечностью. С 7–10-х сут после операции – выполнение активных движений с небольшой нагрузкой (до 3 кг). Следует отметить особенности реабилитации в зависимости от объема хирургического лечения – при резекции вращательной манжеты плеча, дельтовидной мышцы плеча сроки начала ряда реабилитационных мероприятий увеличивались: выполнение активных движений с помощью поддержки здоровой верхней конечностью начиналось на 10–14-е сут после операции, выполнение активных движений с небольшой нагрузкой (до 3 кг) – с 14–18-х сут. Также данной категории пациентов рекомендовалось носить косыночную повязку или плечевой ортез на протяжении 3–4 нед.

Резекция диафиза плечевой кости с эндопротезированием выполнена 18 пациентам (рис. 2). Программа периоперационной реабилитации

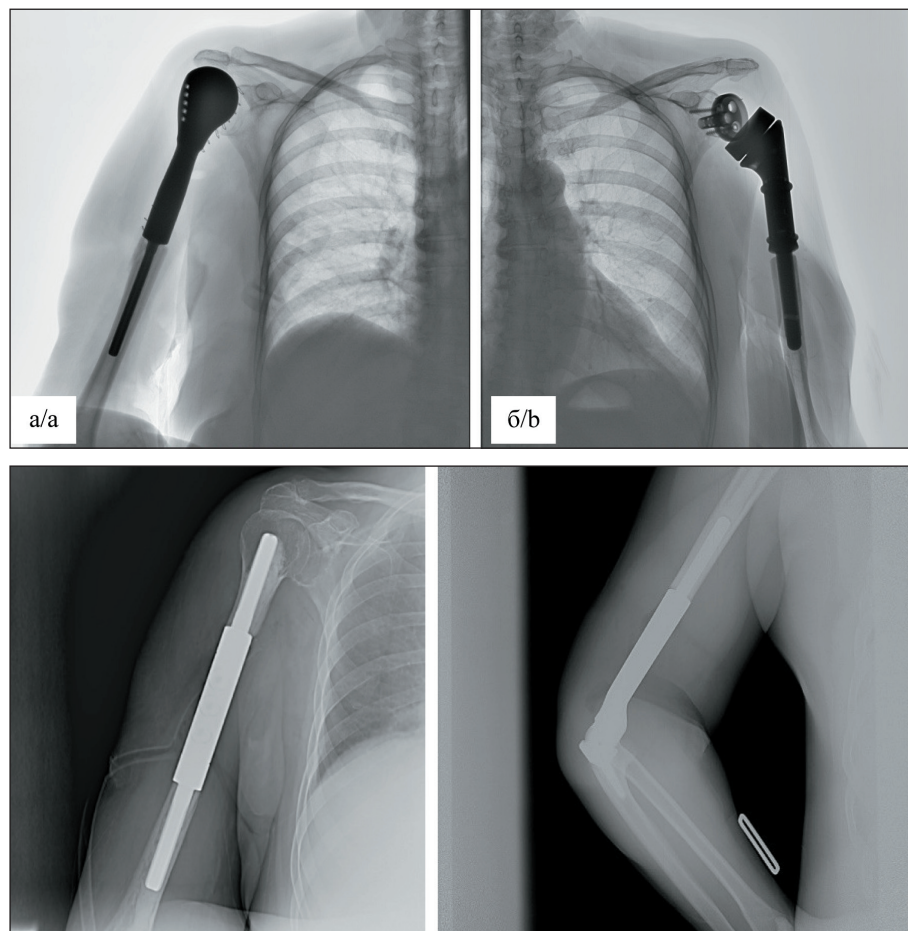


Рис. 1. Рентгенограмма плечевого сустава: а – анатомический эндопротез; б – обратный (реверсивный). Примечание: снимки выполнены авторами
Fig. 1. X-ray of the shoulder joint: a – anatomical endoprosthesis; b – reverse. Note: created by the authors

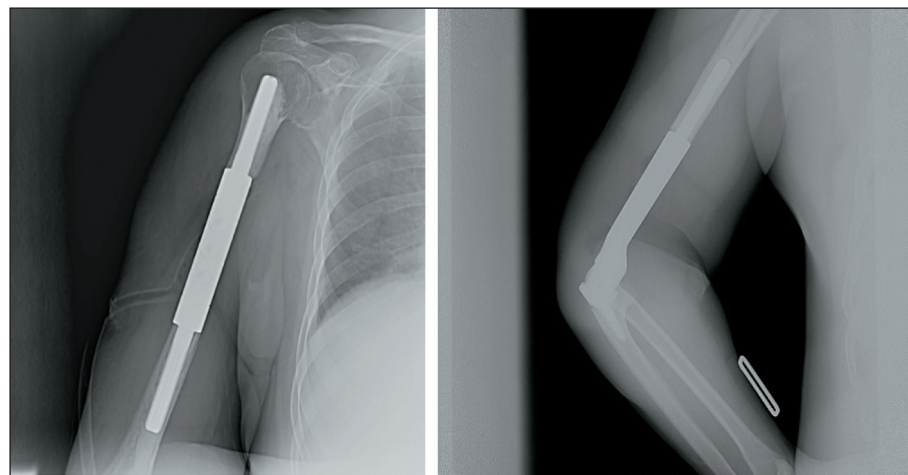


Рис. 2. Рентгенограммы в передней проекции плечевой кости после эндопротезирования диафиза. Примечание: снимки выполнены авторами
Fig. 2. X-rays in the anterior projection of the humerus after diaphysis replacement. Note: created by the authors

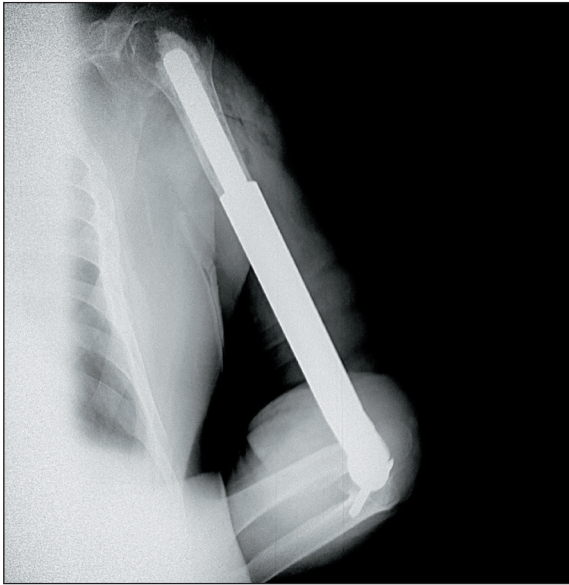


Рис. 3. Рентгенограммы локтевого сустава после резекции дистального отдела плечевой кости с эндопротезированием локтевого сустава. Примечание: снимок выполнен авторами
Fig. 3. X-rays of the elbow joint after resection of the distal humerus with elbow arthroplasty. Note: created by the authors

проведена 8 пациентам по следующей программе: с 0-х суток послеоперационного периода проводились реабилитационные мероприятия: абсолютная иммобилизация верхней конечности с использованием повязки-косынки с клиновидной подушкой, установленной в подмышечной впадине, или специального фиксирующего ортеза; на 2–3-е сут после операции переход в период относительной иммобилизации, включающий изометрические упражнения на мышцы оперированной конечности; на 3–4-е сут после эндопротезирования – выполнение активных движений с поддержкой здоровой верхней конечностью с небольшой нагрузкой (до 3 кг); на 5–7-е сут – выполнение активных движений без поддержки здоровой верхней конечностью. Ношение косыночной повязки или плечевого ортеза рекомендовалось в течение 2 нед после операции.

Резекция дистального отдела плечевой кости/резекция проксимального отдела локтевой кости с эндопротезированием локтевого сустава (рис. 3) выполнена 16 пациентам. Периоперационная реабилитация проведена 7 пациентам по следующей методике: с 0-х сут послеоперационного периода проводились реабилитационные мероприятия: абсолютная иммобилизация верхней конечности с использованием повязки-косынки или специального фиксирующего ортеза; на 2-й день после операции – переход в период относительной иммобилизации. Использование для облегчения (помощи) упражнений здоровой верхней конечности. При выполнении упражнений, направленных на разработку локтевого сустава после онкологического эндопротезирования, важно учитывать осевую нагрузку. Для

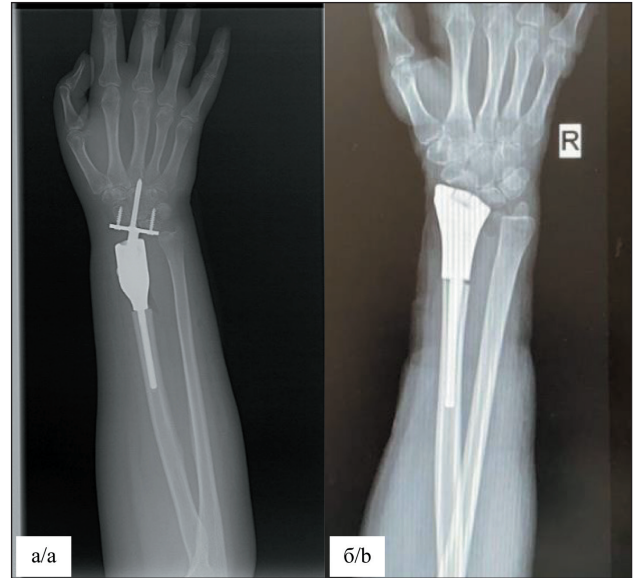


Рис. 4. Рентгенограмма лучезапястного сустава: а – связанный тип эндопротеза; б – несвязанный тип эндопротеза. Примечание: снимки выполнены авторами
Fig. 4. X-ray of the wrist joint: a – associated type of endoprosthesis; b – unrelated type of endoprosthesis. Note: created by the authors

обеспечения хороших функциональных результатов рекомендовалось начинать с облегченных исходных положений, обеспечивая амплитуду движений в пределах легкого и безболезненного растяжения мышц. Это помогало постепенно адаптировать оперированную конечность к физическим нагрузкам. Ротационные движения могут быть включены в программу упражнений уже на 5–7-е сут после эндопротезирования. Сгибание в локтевом суставе рекомендуется начинать на 7-й день после операции с амплитудой в 10–20° из фиксированного положения 90°. Максимальный угол разгибания в локтевом суставе через 4–6 нед до 150–180°.

Резекция дистального отдела лучевой кости с эндопротезированием лучезапястного сустава выполнена 14 пациентам, из них резекция дистального отдела лучевой кости со связанным типом эндопротеза лучезапястного сустава (рис. 4а) осуществлена 6 (43 %) больным, несвязанный тип эндопротеза (рис. 4б) установлен 8 (57 %) пациентам.

Программа периоперационной реабилитации проведена 5 пациентам. При связанном типе эндопротеза она осуществлялась по следующей методике: Абсолютная иммобилизация лучезапястного сустава специальным фиксирующим ортезом или лонгетой проводилась в течение 3–4 дней. После контрольного рентгенологического исследования на 5–7-е сут после операции переходили в период относительной иммобилизации. Этот период включает выполнение активных и пассивных движений для кисти оперированной конечности, а также массаж проксимальных отделов руки для восстановления подвижности и функциональности кисти. На

7–10-е сут после операции пациенту разрешалось выполнять активные движения с небольшой нагрузкой (до 1 кг). Это позволяет укрепить мышцы и восстановить силу кисти, лучезапястного сустава. Кроме того, на этом этапе начинается тренировка координации и адаптации к бытовым действиям. На 10–14-е сут после операции заканчивался период иммобилизации сустава, начиналось постепенное увеличение амплитуды активных и пассивных движений в оперированном сегменте.

При несвязанном типе эндопротеза абсолютная иммобилизация лучезапястного сустава специально фиксирующим ортезом или лонгетой проводилась на протяжении 10–14 дней. После контрольного рентгенологического исследования на 11–15-е сут после операции переходили к относительной иммобилизации, для восстановления подвижности и функциональности кисти начиналось выполнение активных и пассивных движений для кисти оперированной конечности совместно с массажем проксимальных отделов руки. На 21-е сут после операции разрешалось выполнять активные движения с нагрузкой до 1 кг. На 30-е сут после операции заканчивался период иммобилизации сустава, постепенно увеличивалась амплитуда активных и пассивных движений в оперированном сегменте, увеличивалась сила кисти, начиналась тренировка координации, адаптация к бытовым действиям.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica Professional 13, R v. 4.0.2 и Microsoft Excel 2016. Для выявления межгрупповых различий использовались критерий U Манна–Уитни (для выборок >30) и критерий Стьюдента для малых выборок. Расчеты дополнены ящичковыми диаграммами для визуализации средних сравниваемых групп.

Результаты

При оценке функциональных результатов после резекции проксимального отдела плечевой кости с

эндопротезированием у 98 пациентов отмечается корреляция улучшения функциональных результатов по шкале MSTS с видом использованного эндопротеза и объемом резекции (табл. 1). При этом установлено, что при применении эндопротеза обратного типа в большинстве случаев отмечается улучшение функциональных результатов. Такая же тенденция отмечалась и в зависимости от объема резекции и методик реабилитационного подхода. Комплекс хирургических и реабилитационных подходов рассматривался в отдельных подгруппах для более достоверной оценки их влияния на функциональные результаты после эндопротезирования плечевого сустава.

При изолированной оценке эффективности реабилитационных подходов показатель функциональных результатов составляет 72,3 % по шкале MSTS против 69,7 % без использования разработанной периоперационной реабилитации (табл. 2, рис. 5). При анализе функциональных результатов по шкале MSTS после резекции проксимального отдела плечевой кости в зависимости от типа эндопротезирования установлено, что у 52 пациентов, которым проведено хирургическое лечение с обратным (реверсивным) эндопротезированием плечевого сустава, отмечается незначительное улучшение функциональных результатов по сравнению с 46 больными после анатомического эндопротезирования – 72 и 70,5 % по шкале MSTS (табл. 3, рис. 6). Данные шкалы MSTS не имели значимых различий при сравнении следующих групп: новый и старый комплекс реабилитации, обратный и анатомический эндопротез ($p>0,05$, U-критерий Манна–Уитни). Однако стоит отметить, что ряд параметров используемых шкал относится к субъективным ощущениям пациента и как следствие может приводить к статистической недостоверности изменения параметров.

При анализе функциональных результатов по шкале MSTS у пациентов после резекции прок-

Таблица 1/Table 1

Оценка функциональных результатов у пациентов после резекции проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием (по шкале MSTS)
Evaluation of functional outcomes in patients after resection of the proximal humerus with endoprosthesis (according to the MSTS scale)

Признак/Attribute		Количество пациентов/ Number of patients (n=98)	Функциональные результаты/ Functional results, (MSTS)
Вид эндопротеза/ Type of endoprosthesis	Обратный/Reverse	52 %	72,0 %
	Анатомический/Anatomic	46 %	70,5 %
Объем резекции/ Resection volume	Резекция вращательной манжеты, дельтовидной мышцы/ Muscle resection	64 %	64,4 %
	Без резекции/Non resection	34 %	84,3 %
Реабилитация/ Rehabilitation	Новый комплекс/New complex	60 %	72,3 %
	Старый комплекс/Old complex	38 %	69,7 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Функциональные результаты у пациентов после резекции проксимального отдела плечевой кости в группе реабилитации (по шкале MSTS)

Functional outcomes in patients after resection of the proximal humerus in the rehabilitation group (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Новый комплекс/ New complex	Старый комплекс/ Old complex
Среднее/Average	72,27	69,71
ДИ 95 %/CI 95 %	68,93	64,89
ДИ 95 %/CI 95 %	75,60	74,53
Медиана/Median	74	66
Минимум/Minimum	48	50
Максимум/Maximum	94	94
25 квартиль/25th quartile	60	56
75 квартиль/75th quartile	84	84
Разброс/Scatter	46	44
Стандартное отклонение/ Standard deviation	12,90	14,68
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,3478 (U-критерий Манна–Уитни)/ (Mann–Whitney U test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

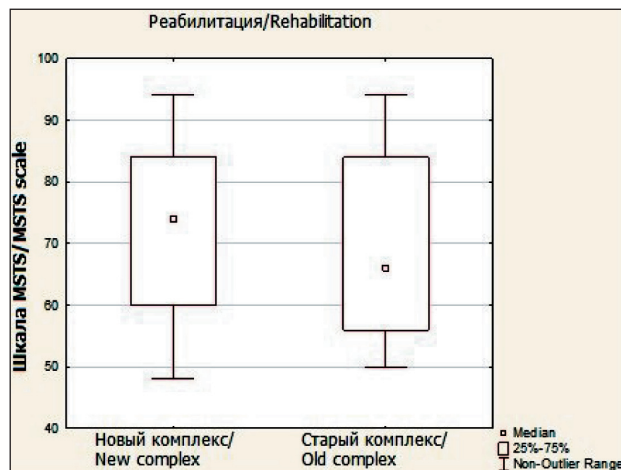


Рис. 5. Диаграмма размаха группы реабилитации.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 5. Rehabilitation group scope diagram.

Note: created by the authors

симального отдела плечевой кости в зависимости от объема резекции мышц отмечались значимые отличия при межгрупповом сравнении в группах с резекцией мышц и без резекции ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни). Средние значения показателей шкалы MSTS составили $84,26 \pm 6,91$ (диапазон от 62 до 94) в группе без резекции мышц, с резекцией – $64,38 \pm 10,97$ (диапазон от 48 до 88) (табл. 4, рис. 7).

Таблица 3/Table 3

Функциональные результаты у пациентов после резекции проксимального отдела плечевой кости в группе сравнения по типу эндопротеза (по шкале MSTS)

Functional outcomes in patients after resection of the proximal humerus in the comparison group by type of endoprosthesis (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Обратный/ Reverse	Анатомический/ Anatomic
Среднее/Average	71,98	70,48
ДИ 95 %/CI 95 %	68,24	66,35
ДИ 95 %/CI 95 %	75,72	74,61
Медиана/Median	74	70
Минимум/Minimum	50	48
Максимум/Maximum	94	94
25 квартиль/25th quartile	60	56
75 квартиль/75th quartile	84	84
Разброс/Scatter	44	46
Стандартное отклонение/ Standard deviation	13,42	13,90
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,6100 (U-критерий Манна–Уитни)/ (Mann–Whitney U test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

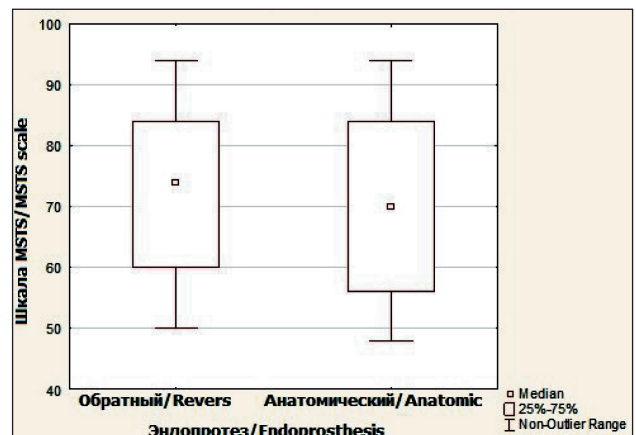


Рис. 6. Диаграмма размаха группы «тип эндопротеза».

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 6. Range diagram for a group of endoprosthesis types.

Note: created by the authors

У 34 пациентов с эндопротезированием плечевого сустава без резекции вращательной манжеты плеча, дельтовидной мышцы получены отличные функциональные результаты (84,2 % по шкале MSTS), что положительно повлияло на качество жизни. У 64 пациентов с резекцией вращательной манжеты плеча, дельтовидной мышцы через 1 мес после операции функциональные результаты были хуже и составили 64,4 % по шкале MSTS.

Таблица 4/Table 4

Функциональные результаты у пациентов после резекции проксимального отдела плечевой кости в группе сравнения по объему резекции мышц (по шкале MSTS)

Functional outcomes in patients after resection of the proximal humerus in the comparison group based on the volume of muscle resection (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Без резекции/ Non resection	С резекцией/ Resection
Среднее/Average	84,26	64,38
ДИ 95 %/CI 95 %	81,85	61,63
ДИ 95 %/CI 95 %	86,67	67,12
Медиана/Median	84	62
Минимум/Minimum	62	48
Максимум/Maximum	94	88
25 квартиль/25th quartile	80	55
75 квартиль/75th quartile	90	73
Разброс/Scatter	32	40
Стандартное отклонение/ Standard deviation	6,91	10,97
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0000 (U-критерий Манна–Уитни)/ (Mann–Whitney U test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

При анализе функциональных результатов у 18 пациентов после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием оценивались параметры объема резекции и реабилитационного подхода (табл. 5–6, рис. 8). Цифровые значения оценок по шкале MSTS при оперативном вмешательстве на диафизе соответствовали нормальному распределению ($p>0,05$, S-W). Данные шкалы MSTS не имели значимых различий при операциях с и без резекции мышц ($p>0,05$, t-тест, критерий Стьюдента) (табл. 7, рис. 9). Отмечались значимые отличия данных шкалы MSTS при межгрупповом сравнении в группах с применением старого и нового комплексов реабилитации ($p<0,05$, t-тест,

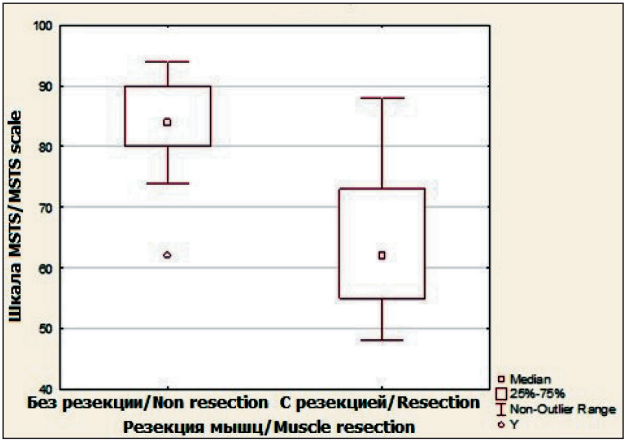


Рис. 7. Диаграмма размаха группы резекции мышц (Шкала MSTS). Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 7. Muscle Resection Band Span Chart (MSTS Scale).
Note: created by the authors

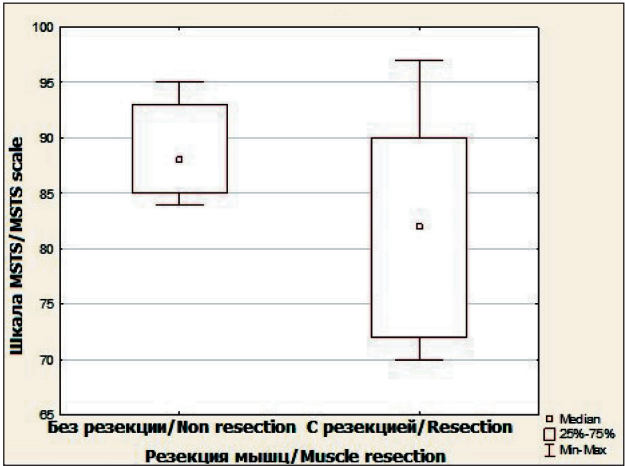


Рис. 8. Диаграмма размаха группы резекции мышц. Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 8. Diagram of the range of the muscle resection group.
Note: created by the authors

Таблица 5/Table 5

Оценка функциональных результатов у пациентов после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием (по шкале MSTS)

Evaluation of functional results in patients after resection of the humeral shaft with endoprosthesis (according to the MSTS scale)

Признак/Attribute		Количество пациентов/ Number of patients (n=18)	Функциональные результаты/ Functional results
Объем резекции/ Resection volume	Резекция двуглавой, трехглавой, плечевой мышц/Muscle resection	10	81,9 %
	Без резекции/Non resection	8	88,9 %
Реабилитация/ Rehabilitation	Новый комплекс/New complex	8	91,8 %
	Старый комплекс/Old complex	10	79,6 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Функциональные результаты у пациентов после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием в группе сравнения по объему резекции мышц (по шкале MSTs)

Functional results in patients after resection of the humeral diaphysis with endoprosthetics in the comparison group based on the volume of muscle resection (according to the MSTs scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTs/MSTs scale	
	Без резекции/ Non resection	С резекцией/ Resection
Среднее/Average	88,88	81,90
ДИ 95 %/CI 95 %	85,26	74,89
ДИ 95 %/CI 95 %	92,49	88,91
Медиана/Median	88	82
Минимум/Minimum	84	70
Максимум/Maximum	95	97
25 квартиль/25th quartile	85	72
75 квартиль/75th quartile	93	90
Разброс/Scatter	11	27
Стандартное отклонение/ Standard deviation	4,32	9,80
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0808 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

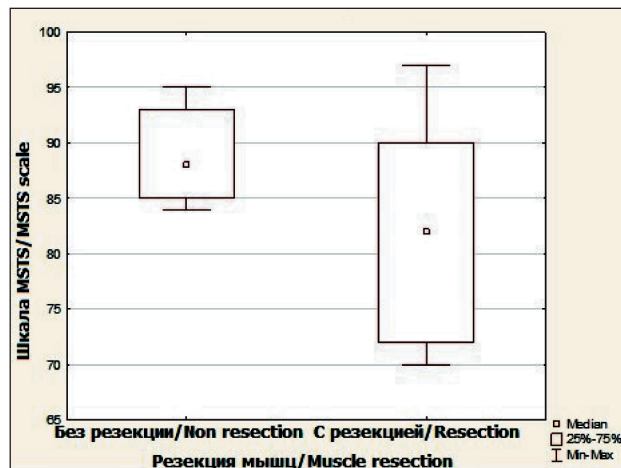


Рис. 9. Диаграмма размаха группы «методики реабилитации».

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 9. Diagram of the scope of the group of rehabilitation techniques. Note: created by the authors

критерий Стьюдента). Средние значения показателей шкалы MSTs составили $91,75 \pm 3,65$ (диапазон от 86 до 97) при использовании нового комплекса реабилитации, старого комплекса – $79,60 \pm 7,17$ (диапазон от 70 до 88).

При анализе результатов у пациентов после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием установлено, что основными факторами, влияющими и на функциональные результаты,

Таблица 7/Table 7

Функциональные результаты у пациентов после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием в группе сравнения по методике реабилитации (по шкале MSTs)

Functional results in patients after resection of the humeral diaphysis with endoprosthetics in the comparison group according to the rehabilitation method (according to the MSTs scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTs/MSTs scale	
	Новый комплекс/ New complex	Старый комплекс/ Old complex
Среднее/Average	91,75	79,6
ДИ 95 %/CI 95 %	88,69	74,47
ДИ 95 %/CI 95 %	94,81	84,73
Медиана/Median	92	81
Минимум/Minimum	86	70
Максимум/Maximum	97	88
25 квартиль/25th quartile	89	72
75 квартиль/75th quartile	94,5	86
Разброс/Scatter	11	18
Стандартное отклонение/ Standard deviation	3,65	7,17
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0005 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

являлись объем резекции мышц и реабилитационные мероприятия. Так, у 10 больных с резекцией диафиза плечевой кости без дополнительного иссечения мягких тканей получены отличные функциональные результаты – 88,9 % по шкале MSTs. У 8 пациентов с вовлечением в опухолевый процесс двуглавой и/или трехглавой и/или плечевой мышц с их резекцией функциональные результаты были хуже, составляя 81,9 % по шкале MSTs. Из 18 больных после эндопротезирования диафиза плечевой кости разработанный план реабилитационных мероприятий удалось реализовать у 8 пациентов, при этом получены отличные функциональные результаты – 91,8 % по шкале MSTs, у 10 больных без периоперационной реабилитации этот показатель составил 79,6 % по шкале MSTs. Таким образом, наиболее важным компонентом, влияющим на функциональные результаты у данной группы пациентов, является реализация реабилитационных мероприятий разработанной программы.

При оценке функциональных результатов при онкологическом эндопротезировании локтевого сустава так же, как и при эндопротезировании плечевой кости, сравнение проводилось в зависимости от типа резекции мышц и методик реабилитации (табл. 8, 9). Цифровые значения оценок по шкале MSTs при хирургическом вмешательстве на

Таблица 8/Table 8

Оценка функциональных результатов у пациентов после онкологического эндопротезирования локтевого сустава (по шкале MSTS)

Evaluation of functional results in patients after oncologic elbow replacement (using the MSTS scale)

Признак/Attribute		Количество пациентов/ Number of patients (n=16)	Функциональные результаты/ Functional results
Объем резекции/ Resection volume	Резекция разгибателей, трехглавой, плечевой мышц/ Muscle resection	10	72,1 %
	Без резекции/Non resection	6	79,3 %
Реабилитация/ Rehabilitation	Новый комплекс/New complex	7	80,9 %
	Старый комплекс/Old complex	9	70,1 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 9/Table 9

Функциональные результаты у пациентов после онкологического эндопротезирования локтевого сустава в группе сравнения по объему резекции мышц (по шкале MSTS)

Functional results in patients after oncologic elbow arthroplasty in the comparison group based on the volume of muscle resection (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Без резекции/ Non resection	С резекцией/ Resection
Среднее/Average	72,10	79,33
ДИ 95 %/CI 95 %	67,42	71,86
ДИ 95 %/CI 95 %	76,78	86,80
Медиана/Median	72	79
Минимум/Minimum	62	70
Максимум/Maximum	84	88
25 квартиль/25th quartile	68	74
75 квартиль/75th quartile	74	86
Разброс/Scatter	22	18
Стандартное отклонение/ Standard deviation	6,54	7,12
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0569 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

локтевом суставе соответствовали нормальному распределению ($p>0,05$ S-W) (рис. 10). При сравнении показателей шкалы MSTS в зависимости от резекции мышц значимые различия не выявлены ($p=0,0569$). У 10 пациентов с эндопротезированием локтевого сустава с объемом удаляемых разгибателей, трехглавой, плечевой мышц средние функциональные результаты составили 72,1 % по шкале MSTS. У 6 больных без резекции мышц этот показатель достигал более высоких значений – 79,3 % по шкале MSTS (табл. 10, рис. 11). Отмечались значимые отличия данных шкалы MSTS при межгрупповом сравнении в зависимости от применения старого и нового комплексов реа-

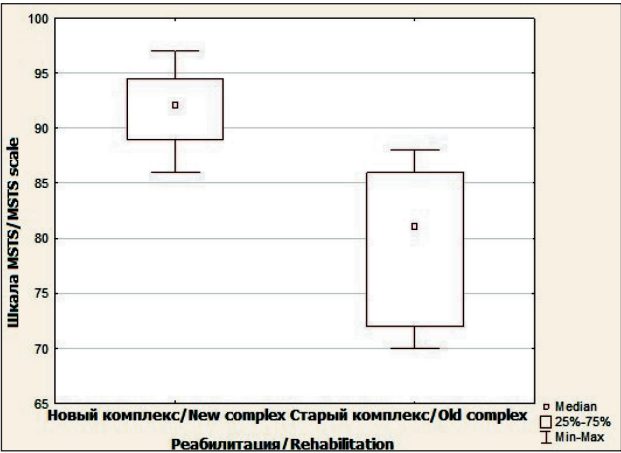


Рис. 10. Диаграмма размаха группы резекции мышц.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 10. Diagram of the range of the muscle resection group.

Note: created by the authors

билитации ($p<0,05$, t-тест, критерий Стьюдента). Средние значения показателей шкалы MSTS при использовании нового комплекса реабилитации составили $80,86 \pm 5,98$ (диапазон от 72 до 88), старого комплекса – $70,11 \pm 4,54$ (диапазон от 62 до 76). В группе эндопротезирования локтевого сустава, включенной в программу периоперационной реабилитации ($n=7$), удалось достичь более высоких (отличных) показателей функциональных результатов по сравнению с группой без реабилитации ($n=9$) – 80,9 vs 70,1 % по шкале MSTS. Ключевым показателем, влияющим на функциональные результаты после эндопротезирования локтевого сустава, также является проведение реабилитационных мероприятий.

При оценке функциональных результатов при онкологическом эндопротезировании лучезапястного сустава в зависимости от вида эндопротеза и методики реабилитации (табл. 11, 12, рис. 12) отмечались значимые отличия данных шкалы MSTS при межгрупповом сравнении в группах со связанным и несвязанным эндопротезом ($p<0,05$, t-тест, критерий Стьюдента). Средние значения

Таблица 10/Table 10

Функциональные результаты у пациентов после онкологического эндопротезирования локтевого сустава в группе сравнения по объему реабилитационных методик (по шкале MSTS)

Functional results in patients after oncological endoprosthesis of the elbow joint in the comparison group in terms of the volume of rehabilitation techniques (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Новый комплекс/ New complex	Старый комплекс/ Old complex
Среднее/Average	80,86	70,11
ДИ 95 %/CI 95 %	75,32	66,62
ДИ 95 %/CI 95 %	86,39	73,60
Медиана/Median	82	70
Минимум/Minimum	72	62
Максимум/Maximum	88	76
25 квартиль/25th quartile	74	68
75 квартиль/75th quartile	86	74
Разброс/Scatter	16	14
Стандартное отклонение/ Standard deviation	5,98	4,54
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0011 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

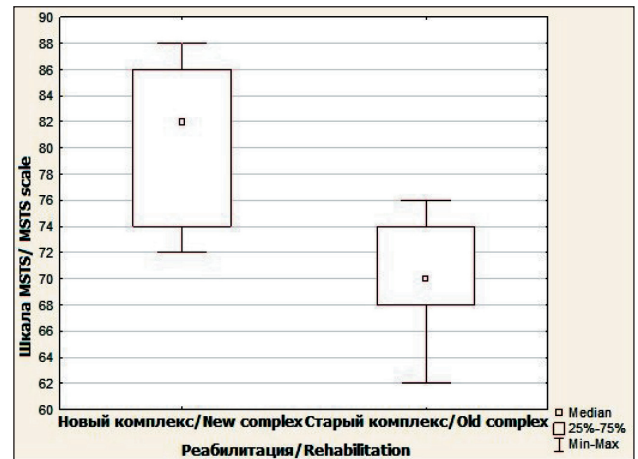


Рис. 11. Диаграмма размаха группы реабилитации.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 11. Rehabilitation group scope diagram.

Note: created by the authors

Таблица 11/Table 11

Оценка функциональных результатов у пациентов после онкологического эндопротезирования лучезапястного сустава (по шкале MSTS)

Evaluation of functional results in patients after oncologic wrist replacement (using the MSTS scale)

Признак/Attribute		Количество пациентов/ Number of patients (n=14)	Функциональные результаты/ Functional results
Вид эндопротеза/ Type of endoprosthesis	Связанный тип/Connected	6	88,7 %
	Несвязанный тип/Unconnected	8	65,6 %
Реабилитация/ Rehabilitation	Новый комплекс/New complex	5	79,2 %
	Старый комплекс/Old complex	9	73,4 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

показателей шкалы MSTS в группе с несвязанным эндопротезом составили $65,63 \pm 6,72$ (диапазон от 54 до 74), со связанным эндопротезом – $88,67 \pm 4,32$ (диапазон от 82 до 94). У 6 пациентов, которым проведено замещение лучезапястного сустава связанным типом эндопротеза, отмечаются отличные функциональные результаты по сравнению с 8 больными, у которых использовались несвязанные эндопротезы, – 88,7 и 65,6 % по шкале MSTS (табл. 13, рис. 13). В группе пациентов с эндопротезированием лучезапястного сустава, вошедших в программу периоперационной реабилитации, показатель функциональных результатов составил 79,2 % по шкале MSTS vs 73,4 % без реабилитации. Несмотря на небольшое количество больных с

эндопротезированием данной анатомической области, очевидно, что ключевым моментом, влияющим на функциональные результаты, является вид эндопротеза.

При оценке уровня послеоперационных осложнений при эндопротезировании костей верхней конечности, в том числе при использовании индивидуальных эндопротезов, изготовленных с помощью 3D-принтеринга, установлено, что осложнения возникли у 74 (50,7 %) больных (табл. 14, 15). Медиана срока наблюдений после эндопротезирования составила 12 мес, максимальный период наблюдения – 68 мес. Положительные результаты эндопротезирования наблюдались в 78,1 % случаев, неудовлетворительные функцио-

Таблица 12/Table 12

Функциональные результаты у пациентов после резекции дистального отдела лучевой кости в группе сравнения по типу эндопротеза (по шкале MSTS)

Functional results in patients after resection of the distal radius in the comparison group by type of endoprosthesis (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Несвязанный/ Unconnected	Связанный/ Connected
Среднее/Average	65,63	88,67
ДИ 95 %/CI 95 %	60,01	84,13
ДИ 95 %/CI 95 %	71,24	93,20
Медиана/Median	66,5	89
Минимум/Minimum	54	82
Максимум/Maximum	74	94
25 квартиль/25th quartile	61	86
75 квартиль/75th quartile	71	92
Разброс/Scatter	20	12
Стандартное отклонение/ Standard deviation	6,72	4,32
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,0000 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

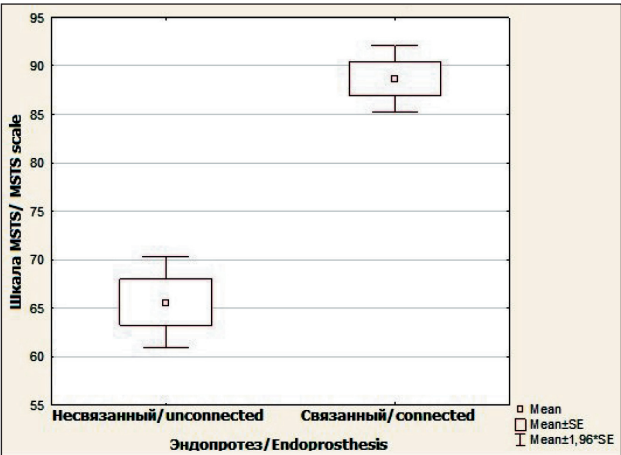


Рис. 12. Диаграмма размаха группы «тип эндопротеза».
Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 12. Range diagram for a group of endoprosthesis types.
Note: created by the authors

нальные результаты (>60 % по шкале MSTS) – в 21,9 %.

Анализ результатов с использованием классификации Henderson показал, что наиболее распространенной анатомической локализацией с осложнениями после онкологического эндопротезирования является плечевой сустав, осложнения выявлены у 3 (3 %) пациентов, отмечен 1 (1 %) случай перипротезного перелома, 1 (1 %) – выви-

Таблица 13/Table 13

Функциональные результаты у пациентов после резекции дистального отдела лучевой кости в группе сравнения по методике реабилитации (по шкале MSTS)

Functional results in patients after resection of the distal radius in the group compared to the rehabilitation method (according to the MSTS scale)

Показатели/ Parameters	Шкала MSTS/MSTS scale	
	Новый комплекс/ New complex	Старый комплекс/ Old complex
Среднее/Average	79,20	73,44
ДИ 95 %/CI 95 %	63,44	63,00
ДИ 95 %/CI 95 %	94,96	83,89
Медиана/Median	72	74
Минимум/Minimum	68	54
Максимум/Maximum	94	90
25 квартиль/25th quartile	70	62
75 квартиль/75th quartile	92	86
Разброс/Scatter	26	36
Стандартное отклонение/ Standard deviation	12,70	13,59
Межгрупповые различия/ Between-group difference	0,4529 (t-тест, критерий Стьюдента)/ (t-test, Student's test)	

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

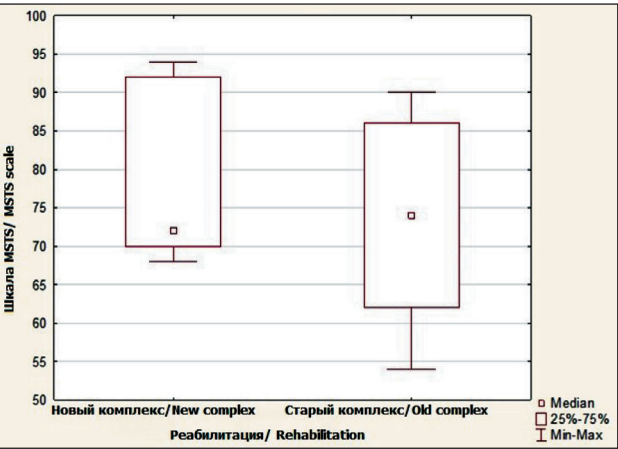


Рис. 13. Диаграмма размаха группы по реабилитационной методике. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 13. Diagram of the scope of the group of rehabilitation techniques. Note: created by the authors

ха головки эндопротеза и 1 (1 %) – асептической нестабильности ножки диафизарного компонента эндопротеза. Эти осложнения потребовали повторных операций: 2 случая в объеме резэндопротезирования, 1 случай в объеме мышечной пластики.

На втором месте по частоте встречаемости осложнений – лучезапястный сустав. Инфекционные осложнения возникли у 1 (7,1 %) пациента и наблюдались в позднем послеоперационном

Таблица 14/Table 14

Распределение осложнений после онкологического эндопротезирования по классификации Henderson
Classification of complications after oncological endoprosthetics according to the Henderson classification

Тип осложнения/ Type of complication	Вид осложнения/ Class of complication	Описание/Description
Механические/Mechanical		
1	Повреждение мягких тканей/ Soft tissue damage	Нестабильность и вывих, повреждения сухожилия, асептическое расхождение швов/Instability and dislocation, tendon damage, aseptic dehiscence
2	Асептическая нестабильность/ Aseptic instability	Клинические и рентгенологические признаки нестабильности/ Clinical and radiological signs of instability
3	Структурные повреждения/ Structural damage	Перипротезный перелом, поломка протеза, выраженный перипротезный остеопороз/ Periprosthetic fracture, prosthesis breakage, severe periprosthetic osteoporosis
Немеханические/Non-mechanical		
4	Инфекция/Infection	Инфекционные осложнения, требующие удаления импланта/ Infectious complications requiring implant removal
5	Опухолевая прогрессия/ Tumor progression	Локальный рецидив, в том числе с прогрессией заболевания/ Local relapse, including with disease progression

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 15/Table 15

Оценка осложнений по классификации Henderson в зависимости от области операции (n=146)
Assessment of complications according to the Henderson classification depending on the area of surgery (n=146)

Тип осложнения/ Type of complication	Вид осложнения/ Class of complication	Плечевой сустав/ Shoulder (n=98)	Диафиз плечевой кости/ Humeral diaphysis (n=18)	Локтевой сустав/ Elbow (n=16)	Лучезапястный сустав/ Radiocarpal joint (n=14)
Механические/Mechanical					
1	Повреждение мягких тканей/ Soft tissue damage	1 (1,0 %)	–	1 (6,3 %)	1 (7,1 %)
2	Асептическая нестабильность/ Aseptic instability	1 (1,0 %)	1 (5,6 %)	–	–
3	Структурные повреждения/ Structural damage	1 (1,0 %)	–	–	–
Немеханические/Non-mechanical					
4	Инфекция/Infection	–	–	–	1 (7,1 %)
5	Опухолевая прогрессия/ Tumor progression	–	–	–	1 (7,1 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

периоде. Пациенту проведено двухэтапное хирургическое лечение: удаление эндопротеза, санация послеоперационной раны с установкой цементного спейсера с антибактериальной терапией, через 2 мес после полной санации мягких тканей, второй этап – реэндопротезирование. У 1 (7,1 %) пациента с впервые выявленной хондросаркомой дистального отдела лучевой кости через 22 мес после операции возник рецидив опухоли в ложе эндопротеза, по поводу чего выполнена ампутация верхней конечности. У одного больного через 4 мес после резекции дистального отдела лучевой

кости с эндопротезированием лучезапястного сустава диагностирован вывих эндопротеза с формированием «косоруконости», в связи с чем выполнена корригирующая остеотомия локтевой кости с металлостеосинтезом и артродезированием сустава.

У 1 (5,6 %) пациента после резекции диафиза плечевой кости с эндопротезированием спустя 8 мес после лечения возникло асептическое расшатывание дистальной ножки эндопротеза. Потребовалось повторное хирургическое вмешательство – замена стандартной интрамедуллярной ножки на

ножку с якорной сцепкой. У 1 (6,3 %) пациента в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования локтевого сустава появился участок ишемии мягких тканей в виде локального некроза по краю послеоперационной раны, что потребовало некрэктомии мягких тканей с наложением вторичных швов. Данное осложнение купировано в полном объеме без дальнейшего развития ишемических изменений.

Суммарный показатель осложнений при онкологическом эндопротезировании костей верхней конечности составил 5,5 %. Несмотря на увеличение количества органосохраняющих операций и как следствие увеличение частоты их осложнений, на основании проведенного анализа становится очевидно, что прецизионное планирование хирургической тактики при эндопротезировании позволяет не только сохранить анатомическую целостность верхней конечности, но и значительно снизить, а в некоторых случаях исключить развитие послеоперационных осложнений. Свой вклад в снижение количества послеоперационных осложнений вносит междисциплинарный подход к тактике ведения данных пациентов, включающий тесное взаимодействие онкологов, терапевтического и хирургического профиля, реабилитологов, что обеспечивает реализацию максимального объема профилактических мероприятий как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде.

Обсуждение

На улучшение функциональных результатов при онкологическом эндопротезировании костей верхней конечности влияют комплексная реабилитация и объем вмешательства. В литературе достаточно полно рассмотрена проблема оптимальности хирургического пособия как со стороны онкологических показателей, так и со стороны сохранности функции. Вопросы же относительно объема, сроков начала и длительности реабилитации остаются предметом дискуссий [15, 16]. Несмотря на тенденцию в современной онкоортопедии к формированию общих концепций реабилитации в зависимости от локализации поражения и объемов выполненных операций, необходим прецизионный подход к реабилитации пациента в зависимости от возраста и компенсаторных возможностей мышечных структур протезированной конечности [17]. В мировой литературе представлено не так много работ, посвященных реабилитации после эндопротезирования верхней конечности.

В нашем исследовании средние функциональные результаты при хирургическом лечении опухолевого поражения проксимального отдела плечевой кости составили 70 %, что соответствует показателям ведущих зарубежных клиник. Так, при использовании онкологических эндопротезов плечевого сустава среднее значение функциональных

результатов по MSTS у разных авторов колеблется от 65 до 88 % [18–20].

A. McGrath et al. оценивали результаты лечения 18 пациентов со злокачественными опухолями диафиза плечевой кости в объеме онкологического эндопротезирования [21], средние функциональные результаты составили 67 %. В нашем исследовании средний показатель функциональных результатов при онкологическом эндопротезировании диафиза плечевой кости по шкале MSTS составил 88 %.

При онкологическом эндопротезировании локтевого сустава у 36 пациентов R. Saranna et al. [22] приводят функциональные результаты, равные 76,2 %, что сопоставимо с показателями, полученными в нашем исследовании, в котором средний показатель функциональных результатов при аналогичном эндопротезировании составил 74 % по шкале MSTS.

H. Natano et al. показали, что функциональный результат после резекции дистального отдела лучевой кости с эндопротезированием лучезапястного сустава у 2 больных составил 83 % [23]. K. Gokaraju et al. сообщают о сравнимых результатах после онкологического эндопротезирования лучезапястного сустава, при этом функциональный результат составил 70–83 % [24].

Нами проанализированы различные факторы, влияющие на функциональные результаты при онкологическом эндопротезировании длинных костей верхней конечности. При этом объем операции имел наиболее важное значение при локализации опухоли в проксимальном отделе плечевой кости. Проведение реабилитационных мероприятий послужило важнейшим компонентом, влияющим на функциональные результаты у пациентов после онкологического эндопротезирования диафиза плечевой кости, костей, составляющих локтевой сустав. При хирургическом лечении опухолей лучезапястного сустава наиболее значимым для достижения отличных функциональных результатов является тип эндопротезирования.

Реабилитация после хирургического лечения играет важную роль в обеспечении полноценного восстановления пациентов. Особенно актуальной является система реабилитационных мероприятий, проводимых как до, так и после онкологического эндопротезирования костей верхней конечности. Несмотря на это, в современной литературе отсутствуют работы, которые бы обобщали эти мероприятия на различных этапах лечения. Ряд авторов указывает на важность адекватной реабилитации, отечественные работы, посвященные ранней послеоперационной реабилитации, носят спорадический характер. В то же время зарубежные публикации, как правило, ориентированы на проведение реабилитации в специализированных центрах или на дому, а не в раннем послеоперационном периоде во время пребывания пациента в стационаре. Однако необходимость ранней

послеоперационной реабилитации не следует недооценивать. Комплексная периоперационная реабилитация является неотъемлемой частью лечения после онкологического эндопротезирования костей верхней конечности.

Заключение

Реабилитационные мероприятия играют важную роль в поддержании оптимального качества жизни пациентов после хирургического лечения опухолевого поражения костей верхней конечности с эндопротезированием за счет улучшения функциональных результатов. Однако на данный момент не существует систематизированного подхода в реабилитации пациентов после онкологического эндопротезирования костей верхней конечности. Разработанная нами программа реабилитации

улучшала функциональные результаты эндопротезирования при всех локализациях. При онкологическом эндопротезировании плечевого сустава она позволила добиться улучшения показателей MSTs на 2,6 % (72,3 vs 69,7 %), лучезапястного сустава – на 5,8 % (79,2 vs 73,4 %), при хирургическом лечении опухолевого поражения диафиза плечевой кости, костей, составляющих локтевой сустав, имела решающее значение, улучшив результаты с 79,6 до 91,8 % и с 70,1 до 80,9 % соответственно. Проведение периоперационной реабилитации, своевременная активизация, четкое понимание сроков, когда возможно нагружать оперированную конечность, в том числе учитывая вид эндопротеза, позволяют улучшить функциональные результаты и обеспечить адекватное качество жизни данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2019*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 239 p. (in Russian)].
2. Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Е.А., Елхов Д.О., Алиев М.Д., Каприн А.Д. Хирургическое лечение пациентов с метастазами в кости. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского. 2022; 10(3): 100–7. [Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Erin E.A., Elkhov D.O., Aliev M.D., Kaprin A.D. Surgical treatment of patients with bone metastases. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal. 2022; 10(3): 100–7. (in Russian)]. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-100-107.
3. Алиев М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра. Вестник Московского онкологического общества. 2013; 5(598): 3–4. [Aliev M.D. Onco-orthopedics yesterday, today, tomorrow. Bulletin of the Cancer Society. 2013; 5(598): 3–4. (in Russian)].
4. Бухаров А.В., Державин В.А., Голубев П.В., Ядрина А.В. Лечение пациентов с метастатическим поражением длинных костей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; (5): 89–94. [Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Golubev P.V., Yadrina A.V. Treatment of patients with metastatic lesions of the long bones. Surgery. Pirogov Journal of Surgery. 2021; (5): 89–94. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202105189.
5. Ehne J., Tsagozis P. Current concepts in the surgical treatment of skeletal metastases. World J Orthop. 2020; 11(7): 319–27. doi: 10.5312/wjo.v11.i7.319.
6. Hennessy D.W., Raskin K.A., Schwab J.H., Lozano-Calderón S.A. Endoprosthetic Reconstruction of the Upper Extremity in Oncologic Surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2020; 28(8): 319–27. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00219.
7. Иванов В.Е., Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л., Гуменецкая Ю.В. Реабилитация онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов. Тезисы первого международного форума онкологии и радиологии. Москва, 23–28 сентября 2018 г. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2s): 194. [Ivanov V.E., Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L., Gumenetskaya Yu.V. Rehabilitation of bone cancer patients after endoprosthetic replacement of large joints. Proceedings of the first international forum of oncology and radiology, September 23–28, 2018, Moscow. Research and Practical Medicine Journal. 2018; 5(2s): 194. (in Russian)].
8. Степанова А.М. Практические рекомендации по реабилитации онкоортопедических больных: обзор литературы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019; 3: 73–8. [Stepanova A.M. The practical recommendations for the rehabilitation of oncorthopedic patients: review. Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2019; 3: 73–8. (in Russian)]. doi: 10.36425/2658-6843-2019-3-73-78.
9. Бухаров А.В., Филоненко Е.В., Ерин Д.А., Державин В.А., Ядрина А.В., Шаталов А.М., Елхов Д.О., Алиев М.Д. Особенности ранней реабилитации онкологических пациентов после резекции длинных костей нижней конечности с эндопротезированием. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 142–8. [Bukharov A.V., Filonenko E.V., Erin D.A., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Shatalov A.M., Elkhov D.O., Aliev M.D. Early rehabilitation of cancer patients after endoprosthetic reconstruction following resection of the lower extremity long bones. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 142–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-142-148.
10. Marchese V.G., Spearing E., Callaway L., Rai S.N., Zhang L., Hinds P.S., Carlson C.A., Neel M.D., Rao B.N., Ginsberg J. Relationships among range of motion, functional mobility, and quality of life in children and adolescents after limb-sparing surgery for lower-extremity sarcoma. Pediatr Phys Ther. 2006; 18(4): 238–44. doi: 10.1097/01.pcp.0000232620.42407.9f.
11. Wampler M.A., Galantino M.L., Huang S., Gilchrist L.S., Marchese V.G., Morris G.S., Scalzi D.A., Hudson M.M., Oeffinger K.C., Stovall M., Leisenring W.M., Armstrong G.T., Robison L.L., Ness K.K. Physical activity among adult survivors of childhood lower-extremity sarcoma. J Cancer Surviv. 2012; 6(1): 45–53. doi: 10.1007/s11764-011-0187-5.
12. Nagarajan R., Kamruzzaman A., Ness K.K., Marchese V.G., Sklar C., Mertens A., Yasui Y., Robison L.L., Marina N. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2011; 117(3): 625–34. doi: 10.1002/cncr.25446.
13. Елхов Д.О., Ерин Д.А., Бухаров А.В., Филоненко Е.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Шаталов А.М. Функциональные результаты при хирургическом лечении опухолевого поражения проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2022; 14(3): 20–5. [Elkhov D.O., Erin D.A., Bukharov A.V., Filonenko E.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Shatalov A.M. Functional results in the surgical treatment of a tumor lesion of the proximal humerus with endoprosthetics. Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin. 2022; 14(3): 20–5. (in Russian)]. doi: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-20-25.
14. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res. 1993; (286): 241–6.
15. Каприн А.Д., Алиев М.Д., Филоненко Е.В., Степанова А.М., Бухаров А.В., Ерин Д.А. Эффективность ранней активизации больных после онкоортопедических операций в рамках I этапа реабилитации. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021; 3(2): 207–13. [Kaprin A.D., Aliev M.D., Filonenko E.V., Stepanova A.M., Bukharov A.V., Erin D.A. Efficiency of Early Activation of Patients after Onco-Orthopedic Operations in the Framework of Stage I of Rehabilitation. Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2021; 3(2): 207–13. (in Russian)]. doi: 10.36425/rehab70762.
16. Грушина Т.И., Тепляков В.В. Физиотерапия при ранней реабилитации больных с костными саркомами после эндопротезирования крупных костей и суставов. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018; 17(4): 192–8. [Grushina T.I., Teplyakov V.V. Physiotherapy in the early rehabilitation of patients with bone sarcomas after endoprosthetic replacement of large bones and joints. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2018; 17(4): 192–8. (in Russian)].
17. Nelson C.M., Marchese V., Rock K., Henshaw R.M., Addison O. Alterations in Muscle Architecture: A Review of the Relevance to Individuals After Limb Salvage Surgery for Bone Sarcoma. Front Pediatr. 2020; 8: 292. doi: 10.3389/fped.2020.00292.
18. Janssen S.J., van Rein E.A., Paulino Pereira N.R., Raskin K.A., Ferrone M.L., Hornicek F.J., Lozano-Calderon S.A., Schwab J.H. The Discrepancy between Patient and Clinician Reported Function in Extremity Bone Metastases. Sarcoma. 2016. doi: 10.1155/2016/1014248.

19. *Guzik G.* The Use of a Custom-made Prosthesis in the Treatment of Chondrosarcoma of Distal Radius. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2016; 18(1): 65–72. doi: 10.5604/15093492.1198866.

20. *Микайлов И.М., Григорьев П.В., Пташников Д.А., Майков С.В.* Результаты эндопротезирования плечевого сустава у больных с новообразованиями проксимального отдела плечевой кости. *Травматология и ортопедия России.* 2014; 20(4): 27–35. [*Mikailov I.M., Grigoriev P.V., Ptashnikov D.A., Maykov S.V.* Results of the proximal humerus endoprosthesis reconstruction after tumour resection. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2014; 20(4): 27–35. (in Russian)]. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-4-27-35.

21. *McGrath A., Sewell M.D., Hanna S.A., Pollock R.C., Skinner J.A., Cannon S.R., Briggs T.W.* Custom endoprosthesis reconstruction for malignant bone disease in the humeral diaphysis. *Acta Orthop Belg.* 2011; 77(2): 171–9.

22. *Capanna R., Muratori F., Campo F.R., D'Arienzo A., Frenos F., Beltrami G., Scoccianti G., Cuomo P., Piccioli A., Müller D.A.* Modular megaprosthesis reconstruction for oncological and non-oncological resection of the elbow joint. *Injury.* 2016; 47s4: 78–83. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.041.

23. *Hatano H., Morita T., Kobayashi H., Otsuka H.* A ceramic prosthesis for the treatment of tumours of the distal radius. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(12): 1656–8. doi: 10.1302/0301-620X.88B12.17989.

24. *Gokaraju K., Sri-Ram K., Donaldson J., Parratt M.T.R., Blunn G.W., Cannon S.R., Briggs T.W.R.* Use of a distal radius endoprosthesis following resection of a bone tumor. *Sarcoma.* 2009. doi: 10.1155/2009/938295.

Поступила/Received 20.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2024

Принята к публикации/Accepted 27.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елхов Даниил Олегович, аспирант, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5772-4067.

Бухаров Артем Викторович, доктор медицинских наук, заведующий группой по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8349-0930. ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Ерин Дмитрий Алексеевич, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1769-2667. ORCID: 0000-0002-3501-036X.

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по лечению опухолей мягких тканей и костей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1811-2737. ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Филоненко Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6868-9605. ORCID: 0000-0001-8506-7455.

Алиев Мамед Джавадович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0003-2706-4138.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Елхов Даниил Олегович: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование статьи.

Бухаров Артем Викторович: анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование текста статьи.

Ерин Дмитрий Алексеевич: редактирование текста статьи.

Державин Виталий Андреевич: редактирование текста статьи.

Филоненко Елена Вячеславовна: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Алиев Мамед Джавадович: обзор публикаций по теме статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: научное консультирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3), протокол № 113 от 12.04.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Daniil O. Elkhov, MD, Postgraduate, Oncologist of the Group for the Treatment of Soft Tissue and Bone Tumors, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5772-4067.

Artem V. Bukharov, MD, DSc, Head of the Group for the Treatment of Soft Tissue and Bone Tumors, 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: 0000-0002-2976-8895.

Dmitry A. Erin, MD, Oncologist of the Group for the Treatment of Soft Tissue and Bone Tumors, 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: 0000-0002-3501-036X.

Vitaly A. Derzhavin, MD, PhD, Senior Researcher of the Group for the Treatment of Tumors of Soft Tissues and Bones, Moscow Research Institute of Operative Research, 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: 0000-0002-4385-9048.

Elena V. Filonenko, MD, DSc, Head of the Center for Laser and Photodynamic Diagnosis and Tumor Therapy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8506-7455.

Mamed D. Aliev, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2706-4138.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daniil O. Elkhov: review of publications, data analysis, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Artem V. Bukharov: data analysis, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Dmitry A. Erin: editing of the manuscript

Vitaly A. Derzhavin: editing of the manuscript

Elena V. Filonenko: editing and approval of the final version of the manuscript.

Mamed D. Aliev: review of publications.

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

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia), protocol No. 113 dated April 12, 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: Орлов А.Ю., Назаров А.С., Долгушин А.А., Мурзаева Д.А., Беляков Ю.В., Олейник Е.А., Кудзиев А.В., Забродская Ю.М. Критерии прогнозирования развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 32–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-32-43
For citation: Orlov A. Yu., Nazarov A. S., Dolgushin A. A., Murzaeva D. A., Belyakov Yu. V., Oleynik E. A., Kudziev A. V., Zabrodskaya Yu. M. Criteria for predicting the development of recurrent peripheral nerve sheath tumors. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 32–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-32-43

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ОПУХОЛЕЙ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

А.Ю. Орлов¹, А.С. Назаров¹, А.А. Долгушин¹, Д.А. Мурзаева^{1,2},
Ю.В. Беляков¹, Е.А. Олейник¹, А.В. Кудзиев¹, Ю.М. Забродская^{1,3}

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

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

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Аннотация

Опухоли оболочек периферических нервов (ООПН) составляют около 8 % от всех онкологических заболеваний нервной системы. Частота рецидивов колеблется от 17,3 до 26,4 %, наблюдается тенденция к росту этого показателя. Это обусловлено увеличением доли злокачественных новообразований в структуре онкологических заболеваний в мире. Причины и провоцирующие факторы развития рецидивов ООПН до конца не изучены. **Цель исследования** – установить критерии прогнозирования рецидивов ООПН. **Материал и методы.** Работа основана на комплексном анализе результатов обследования и хирургического лечения 122 пациентов, оперированных в отделении хирургии позвоночника и периферической нервной системы РНХИ им. А.Л. Поленова с 2009 по 2021 г. Среди них 87 (71,3 %) больных с первичными ООПН, 35 (28,7 %) – с рецидивом ООПН. Всем выполнялись МРТ, УЗИ ЭНМГ как до операции, так и после нее. Проведено иммуногистохимическое исследование маркеров Ki67 и SOX10. **Результаты.** Рецидив ООПН чаще всего возникает в первые 12 мес после операции. При радикальном удалении ООПН риск рецидива при шванномах составляет 28,6 %, при нейрофибромах – 37,1 %, при злокачественных опухолях оболочек периферических нервов (ЗООПН) – 34,3 % ($p \geq 0,05$). В возрасте 49 лет и старше риск рецидива ООПН в 2,9 раза выше, по сравнению с пациентами моложе 48 лет ($p < 0,004$). Чем больше первоначальный размер опухоли, тем выше риск рецидива в отдаленном послеоперационном периоде. При размере ЗООПН больше 11,5 см риск рецидива выше в 8,79 раза, чем при опухолях меньшего размера ($p < 0,02$). При значении Ki67 выше 4,85 % в шванномах и выше 5,17 % в нейрофибромах можно прогнозировать развитие рецидива ООПН в отдаленном периоде ($p < 0,05$). Потеря экспрессии SOX10 связана с нарастанием гистологической анаплазии новообразования, что обуславливает высокий риск рецидива и неблагоприятного клинического течения. **Заключение.** При радикальном (тотальном) удалении опухолей ООПН риск рецидива сохраняется. Патоморфологический тип опухоли, ее размер, уровень маркеров SOX10 и Ki67, возраст пациента, степень предоперационного неврологического дефицита и объем оперативного вмешательства являются значимыми критериями прогнозирования рецидивов ООПН.

Ключевые слова: опухоль оболочек периферических нервов, рецидив опухоли, периферический нерв, нейрофиброма, шваннома, ЗООПН.

CRITERIA FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF RECURRENT PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMORS

A.Yu. Orlov¹, A.S. Nazarov¹, A.A. Dolgushin¹, D.A. Murzaeva^{1,2},
Yu.V. Belyakov¹, E.A. Oleynik¹, A.V. Kudziev¹, Yu.M. Zabrodskaia^{1,3}

¹A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

12, Mayakovsky St., Saint Petersburg, 191014, Russia

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

54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

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

47, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Peripheral nerve sheaths tumors (PNST) account for about 8 % of all nervous system cancers. The relapse rate ranges from 17.3 to 26.4 %, showing an upward trend. The causes and provoking factors for the development of relapses of PNST have not been fully studied. **Purpose of the study:** to establish criteria for predicting recurrence of PNST. **Material and Methods.** The study included 122 patients who were treated at the Department of Spine and Peripheral Nerve Surgery of A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute from 2009 to 2021. Among them, there were 87 (71.3 %) patients with primary PNST and 35 (28.7 %) patients with recurrent PNST. All patients underwent MRI and ENMG both before and after surgery. An immunohistochemical study of Ki67 and SOX10 markers was performed. **Results.** The majority of relapses occurred within 1 year after surgery. In cases with radical removal of PNST, the risk of relapse was: 28.6 % for schwannomas 28.6 %, 37.1 % for neurofibromas and 34.3 % for MPNST 34.3 % ($p \geq 0.05$). The risk of developing relapse of PNST was 2.9 times higher in patients aged ≥ 49 years than in patients aged ≤ 48 years ($p < 0.004$). The larger the initial size of the tumor, the higher the risk of relapse in the late postoperative period. The risk of developing relapse of MPNST was 8.79 times higher in patients with tumor size of greater than 11.5 cm than in patients with smaller tumor size ($p < 0.02$). The level of Ki67 above 4.85 % in schwannomas and above 5.17 % in neurofibromas can predict relapse of PNST ($p < 0.05$). Loss of SOX10 protein expression was associated with an increase in histological anaplasia of the tumor, which causes a high risk of relapse and an unfavorable clinical course of the disease. **Conclusion.** Despite radical (total) resection of PNST, the risk of relapse remains high. The pathological type of tumor, its size, levels of SOX10 and Ki67 markers, patient's age, degree of preoperative neurological deficit and extent of surgery are significant criteria for predicting the development of relapse of PNST.

Key words: peripheral nerve sheath tumor, tumor recurrence, peripheral nerve, neurofibroma, schwannoma, MPNST.

Введение

Опухоли оболочек периферических нервов (ООПН) составляют около 8 % от всех онкологических заболеваний нервной системы. Частота их рецидивов колеблется от 17,3 до 26,4 % [1, 2], при этом наблюдается тенденция к росту этого показателя. Существенным является тот факт, что около 90 % этих больных – люди трудоспособного возраста (30–60 лет) [3–5].

Согласно классификации ВОЗ ЦНС 2021 г., ООПН бывают как доброкачественными (шваннома, нейрофиброма, атипическая нейрофиброма, периневриома, гибридные опухоли оболочек периферических нервов), так и злокачественными (ЗООПН, злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов (ЗМОПН)). Считается, что диагноз ЗООПН может быть выставлен без генетического тестирования в следующих случаях: при гистологической картине веретенновидноклеточной опухоли у пациента с нейрофиброматозом, при наличии предшествующей

нейрофибромы; морфологической картине атипической нейрофибромы с количеством митозов 1,5–4,5 митозов/1 мм²; также диагноз ЗООПН обоснован в случаях, при которых наблюдается веретенновидноклеточная опухоль, связанная с периферическим нервом, с фокальной экспрессией S100/SOX10 в отсутствие признаков синовиальной саркомы (SS18::SSX (SSX1, SSX2, SSX4) fusion по FISH) либо в случае веретенновидноклеточной опухоли с инактивацией PRC2 (определенной молекулярно либо иммуногистохимически в виде потери H3p.K28me3[K27me3]), и лишь в случаях гистологически неопределенных опухолей необходимо проведение метилирования ДНК.

Несмотря на развитие хирургических технологий, сохраняется достаточно большой процент рецидивов и осложнений при хирургических вмешательствах по поводу ООПН. В мировой практике не существует четко выстроенной тактики хирургического или консервативного лечения пациентов с рецидивом ООПН с учетом размеров опухоли,

путей ее распространения, характера роста в зависимости от степени нарушения проводимости пораженного нервного ствола, вышеуказанные показатели имеют огромное значение при планировании и прогнозировании течения заболевания [6–8].

Полное излечение ООПН достигается тотальной хирургической резекцией в виде интраневральной диссекции и энуклеации опухоли [9, 10]. Несмотря на доброкачественность данных новообразований, в литературе описаны случаи их рецидивов. Так, после тотальной резекции рецидивы развиваются у каждого 10-го пациента, а после субтотальной резекции – у каждого 3-го. Выживаемость без прогрессирования после стереотаксической радиохирουργии составляет через 3 года 97 %, через 5 лет – 95 %, через 10 лет – 90 % [11, 12].

В настоящее время остаются неизученными причины и факторы, способствующие развитию рецидивов ООПН. Также остается неясной роль гистологических паттернов и малых признаков анаплазии доброкачественных ООПН в качестве прогностических факторов риска их рецидивов, что послужило основанием для этого исследования.

Цель исследования – установить критерии прогнозирования рецидивов ООПН.

Материал и методы

Работа основана на комплексном анализе результатов обследования и хирургического лечения 122 пациентов, находившихся в отделении хирургии позвоночника и периферической нервной системы РНХИ им. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2009 по 2021 г. Среди них 87 (71,3 %) пациентов с первичными ООПН, 35 (28,7 %) пациентов с рецидивом ООПН. В исследование включали пациентов с опухолями, которые соответствовали критериям принадлежности новообразования к группе ООПН, а именно: связь с нервом, нервным сплетением или нервным корешком; наличие в опухоли основных клеточных компонентов нерва; анамнестические сведения о болезни Реклинггаузена (нейрофиброматоза 1-го типа), нейрофиброматозе 2-го типа, шванноматозе. При наличии данных признаков новообразование относили к группе ООПН.

Возраст больных варьировал от 18 до 80 лет. Средний возраст составил 46 лет. В 76 (62,3 %) случаях встречались люди работоспособного возраста (от 18 до 60 лет). Опухоли периферических нервов встречались практически в 2 раза чаще у женщин – 85 (69,7 %).

В работе использована классификация опухолей нервной системы ВОЗ от 2021 г. Наиболее часто встречались шванномы – у 54 (44,3 %), несколько реже нейрофибромы – у 41 (33,6 %), периневриомы и гибридные опухоли встречались в наименьшем количестве – у 3 (2,5 %) и 2 (1,6 %) пациентов соответственно. Злокачественные опухоли оболочек

периферических нервов отмечены у 22 (18 %) больных. Основными клиническими проявлениями опухолей оболочек периферических нервов являлись: болевой синдром (у 100 % пациентов), нарушение проводимости заинтересованного нерва.

Для проведения статистического анализа нарушения проводимости по нерву мы разделили на 4 группы: полное, глубокое, частичное, норма. При полном нарушении проводимости (ПНП) отмечается отсутствие движений в конечности (0 баллов), полное отсутствие чувствительности (0 баллов), по данным ЭНМГ – полное отсутствие двигательных и сенсорных ответов. При глубоком нарушении проводимости (ГНП) наблюдаем следующую картину: мышечная сила в конечности 1–2 балла, чувствительность 1–2 балла, по данным ЭНМГ – признаки выраженной моторно-сенсорной аксоно-миелопатии нерва. При частичном нарушении проводимости (ЧНП) определяем мышечную силу до 3–4 баллов, чувствительность 3–4 балла, по данным ЭНМГ – признаки начальной моторно-сенсорной аксоно-миелопатии нерва. При анализе степени нарушений проводимости нервного ствола, пораженного опухолью, относительно гистологического диагноза установлено, что шванномы и нейрофибромы сопровождалась ЧНП – 56 (45,9 %) случаев либо неврологические нарушения отсутствовали (табл. 1). При злокачественной ООПН частичное нарушение проводимости наблюдалось в 2 (1,6 %), полное – в 14 (11,4 %) случаях.

Размер новообразования определяли по данным УЗИ и МРТ, исходя из соотношения диаметра нерва к размеру опухоли, оценивался по классификации, предложенной в 2013 г. в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (А.Ю. Орлов): малые опухоли – 1–2 диаметра пораженного нерва; средние опухоли – 3–4 диаметра пораженного нервного ствола; большие опухоли – 5–6 диаметров пораженного нервного ствола; гигантские опухоли – более 7 диаметров нервного ствола. В представленном материале встречались шванномы малого размера – 46 (37,7 %), нейрофибромы преимущественно среднего размера – 31 (25,4 %), ЗООПН были преимущественно больших и гигантских размеров – 19 (15,5 %) случаев (табл. 2). Всем больным выполнялись МРТ, УЗИ ЭНМГ как до операции, так и после, кроме того, проводилась макроскопическая оценка размеров опухоли (рис. 1).

Для статистического анализа пациенты разделены на 2 группы (табл. 3): 1-я группа – 87 (71,3 %) пациентов с первичными опухолями; 2-я группа – 35 (28,7 %) пациентов с рецидивом заболевания. Все больные были оперированы, удаленная опухоль отправлялась на гистологическое исследование, при подозрении на злокачественный характер новообразования проводилось срочное гистологическое исследование во время операции, дополнительно проводились иммуногистохимиче-

Таблица 1/Table 1

Нарушение проводимости у пациентов с ООПН в зависимости от гистологического строения
Nerve conduction disorders in patients with PNST depending on the histological type

Параметры/ Parameters	Шваннома/ Schwannoma	Нейрофиброма/ Neurofibroma	ЗООПН/ MPNST	Периневриома/ Perineurioma	Гибридная опухоль/ Hybrid tumor
ПНП/CDN	–	–	14 (11,4 %)	–	–
ГНП/PrDN	10 (8,2 %)	9 (7,4 %)	6 (5 %)	–	–
ЧНП/PDN	30 (24,6 %)	26 (21,3 %)	2 (1,6 %)	3 (2,5 %)	2 (1,5 %)
Норма/Norm	14 (11,6 %)	6 (4,9 %)	–	–	–
Итого/Total	54 (44,4 %)	41 (33,6 %)	22 (18 %)	3 (2,5 %)	2 (1,5 %)

Примечания: ПНП – полное нарушение проводимости по нервному волокну; ГНП – глубокое нарушение проводимости по нервному волокну; ЧНП – частичное нарушение проводимости по нервному волокну; таблица составлена авторами.

Notes: *CDN – complete disruption of nerve fiber conduction; PrDN – profound disruption of nerve fiber conduction; PDN – partial disruption of nerve fiber conduction; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распределение ООПН по гистологическому диагнозу относительно размера опухоли и диаметра пораженного нерва
Distribution of PNST according to histological diagnosis in relation to tumor size and diameter of the affected nerve

Размер опухоли/ Tumor size	Шваннома/ Schwannoma	Нейрофиброма/ Neurofibroma	ЗООПН/ NTPN	Периневриома/ Perineurioma	Гибридная опухоль/ Hybrid tumor
Малый/Small	46 (37,7 %)	10 (8,2 %)	0	3 (2,5 %)	2 (1,6 %)
Средний/Average	8 (6,7 %)	31 (25,4 %)	3 (2,5 %)	–	–
Большой/Big	–	–	8 (6,5 %)	–	–
Гигантский/Giant	–	–	11 (9 %)	–	–
Итого/Total	54 (44,4 %)	41 (33,6 %)	22 (18 %)	3 (2,5 %)	2 (1,6 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

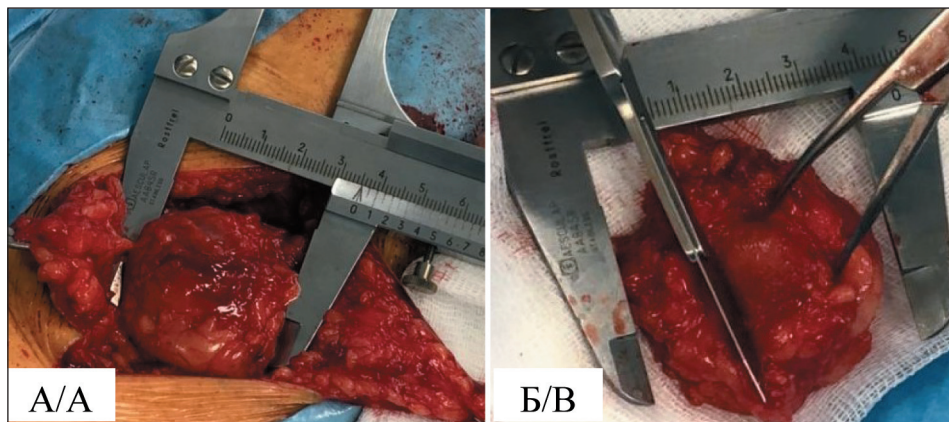


Рис. 1. Макроскопическая оценка размеров опухоли до (А) и после (Б) операции удаления опухоли малоберцового нерва. Примечание: фотографии выполнены авторами

Fig. 1. Measuring the size of the tumor before (A) and after (B) peroneal nerve tumor removal. Note: created by the authors

ское исследование опухоли, определение маркеров пролиферации Ki67 и транскрипционного фактора SOX10.

В табл. 4 показано распределение пациентов по гистологическому диагнозу и возрасту относительно массива данных исследования. Для удобства мы решили объединить возрастные группы от 18 до 60 лет, поскольку этот диапазон является работоспособным возрастом, который удобнее рассматривать целиком. В этом возрасте (18–60 лет) отсутствие рецидива после операции было самым

значительным: у 20 (16,4 %) пациентов с диагнозом шваннома, у 9 (7,4 %) – с диагнозом нейрофиброма, у 2 (1,6 %) – с ЗООПН. Таким образом, в работоспособном возрасте (18–60 лет) чаще всего наблюдали послеоперационный рецидив нейрофибром и ЗООПН – 4 (3 %) пациента ($p < 0,01$).

Согласно классификации ВОЗ ЦНС 2021 г., наряду с оценкой гистологической картины для подтверждения диагноза ЗООПН проводились иммуногистохимическое (с антителами к S100, SOX10, Ki67, H3K27me3) и FISH исследования для

Таблица 3/Table 3

Распределение различных видов опухолей среди пациентов каждой группы
Distribution of different types of tumors among patients in each group

Вид опухоли/Types of tumors	1 группа/Group1	2 группа/Group2	Всего/Total
Шваннома/Schwannoma	44 (36,1 %)	10 (8,2 %)	54 (44,3 %)
Нейрофиброма/Neurofibroma	28 (23 %)	13 (10,6 %)	41 (33,6 %)
ЗООПН/NTPN	10 (8,2 %)	12 (9,8 %)	22 (18 %)
Периневриома/Perineurioma	3 (2,5 %)	–	3 (2,5 %)
Гибридная опухоль/Hybrid tumor	2 (1,6 %)	–	2 (1,6 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнительная характеристика пациентов по группам относительно возраста и гистологического диагноза
Comparative characteristics of patients by group regarding age and histological diagnosis

Параметры/Parameteres		18–60 лет/ 18–60 years old	61–70 лет/ 61–70 years old	Старше 70 лет/ Over 70 years old
Шваннома/ Schwannoma	Первичная/Primary	28 (23 %)	14 (11,5 %)	2 (1,6 %)
	Рецидив/Relapse	6 (5 %)	4 (3,2 %)	–
Нейрофиброма/ Neurofibroma	Первичная/Primary	17 (14 %)	8 (6,6 %)	3 (2,4 %)
	Рецидив/Relapse	8 (6,5 %)	4 (3,2 %)	1 (0,9 %)
ЗООПН/NTPN	Первичная/Primary	10 (8,2 %)	–	–
	Рецидив/Relapse	8 (6,5 %)	4 (3,3 %)	–
Периневриома/ Perineurioma	Первичная/Primary	3 (2,5 %)	–	–
	Рецидив/Relapse	–	–	–
Гибридная опухоль/ Hybrid tumor	Первичная/Primary	2 (1,6 %)	–	–
	Рецидив/Relapse	–	–	–

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Виды хирургических вмешательств у пациентов с опухолями оболочек периферических нервов
Type of surgical interventions in patients with peripheral nerve sheath tumors

Вид хирургического вмешательства/Type of surgery	Количество больных/ Number of patients
Резекция (вылушивание) опухоли/Resection (husking) of the tumor	94 (77 %)
Удаление опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва/Removal of the tumor with excision of the nerve above and below the tumor within the unchanged part of the nerve, followed by suture of the nerve	22 (18 %)
Резекция нервного ствола вместе с опухолью без восстановления нервного ствола/ Resection of the nerve trunk together with the tumor without restoration of the nerve trunk	4 (3,3 %)
Декомпрессия нерва/Nerve decompression	2 (1,7 %)
Всего/Total	122 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

исключения синовиальной саркомы (SS18::SSX (SSX1, SSX2, SSX4) fusion).

Виды выполненных операций представлены в табл. 5. Степень удаления опухоли оценивали при проведении интраоперационного УЗИ исследования и МРТ на 1–2-е сут после операции. Удаление считалось тотальным при отсутствии остаточных опухолевых компонентов по данным УЗИ и МРТ.

Полученные данные обрабатывались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V), часть данных

(подсчет Ki67) анализировалась с применением программы IBM SPSS Statistics v.26. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса ($n > 50$) было установлено распределение изучаемых показателей, отличающееся от нормального. Использовались методы описательной статистики с расчетом медианы, интерквартильного размаха; анализ количественных данных проводился с использованием методов непараметрической статистики с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для описания количественных

показателей, имевших нормальное распределение, производили расчет средних арифметических значений, стандартных отклонений и границ 95 % доверительного индекса. При описании количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, для полученной совокупности рассчитывали значение медианы, а также верхнего и нижнего квартилей.

Результаты и обсуждение

По литературным данным, ООПН могут развиваться в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на возраст 40 и 60 лет, при этом считается, что синдром-ассоциированные опухоли (связанные с нейрофиброматозом) развиваются в более молодом возрасте (до 30 лет), однако на настоящий момент не определен возраст, связанный с риском рецидивов [13, 14]. Известно, что пациенты в возрасте 49 лет и старше имеют риск рецидива ООПН в 2,9 раза выше по сравнению с пациентами моложе 48 лет ($p < 0,004$).

По нашим данным, чаще всего рецидив заболевания наблюдался в первые 12 мес после операции. При радикальном удалении ООПН риск рецидива при шванномах составил 28,6 %, при нейрофибромах – 37,1 %, при ЗООПН – 34,3 %. Установлено, что ЗООПН рецидивируют в первые 3 мес после операции в 8,3 %, в период 3–6 мес – в 25 %, 6–12 мес – в 33,4 %, в период от 2 до 12 лет – в 8,3 % случаев ($p < 0,1$). Рецидивы шванном в первые 3 мес не встречались, в период 3–6 мес наблюдались в 20 %, 6–12 мес – в 40 %, от 1 до 2 лет – в 20 %, от 2 до 12 лет – в 20 % случаев ($p < 0,1$). Рецидивы нейрофибром в первые 3 мес также не встречались, в период 3–6 мес они наблюдались в 15,5 %, 6–12 мес – в 38,5 %, от 1 до 2 лет – в 23 %, от 2 до 12 лет – в 23 % случаев ($p < 0,1$) (рис. 2). Пик развития рецидивов ООПН (шванномы, нейрофибромы, ЗООПН) приходится на период от 6 до 12 мес. По нашим наблюдениям, на верхней конечности рецидив ООПН возникал чаще, чем на нижней конечности, однако это не подтверждалось статистически ($p > 0,01$).

Рецидивы ООПН, по данным различных авторов, составляют от 2,6 до 26,4 %, что определяет одну из сложных проблем хирургического лечения данной категории больных и порождает вопросы о сроках и периодичности динамического наблюдения. Так, в клинических рекомендациях «Первичные опухоли центральной нервной системы» 2020 г. указано следующее: «При достижении ремиссии (с полным ответом на лечение или при наличии остаточной опухоли) показано регулярное выполнение МРТ с контрастированием (в трех проекциях в стандартных режимах – T1, T2, FLAIR, T1 + контраст); для отдельных патологий – также МРТ всех отделов спинного мозга. Уровень убедительности рекомендаций – С». При этом не конкретизированы сроки наблюдения пациентов с ООПН [15, 16]. По нашим данным, после операции может быть рекомендовано динамическое наблюдение в виде контрольной МРТ: при ЗООПН первый контроль через 3 мес; при шванномах и нейрофибромах – через 6 мес [17, 18].

При сравнительном анализе локализации ООПН выявлено, что чаще опухоли поражали зону плечевого сплетения, что наблюдалось у 25 (20,1 %) пациентов. Рецидивы ООПН, независимо от гистотипа первичной опухоли, также наиболее часто встречаются в плечевом сплетении. Рецидивы не встречались в «мелких» нервах (нервы кисти, стопы) ($p < 0,0001$).

При анализе распределения больных в зависимости от размера опухоли установлено, что наиболее часто встречались шванномы малого размера – 37,7 % наблюдений, нейрофибромы преимущественно среднего размера – 25,4 %, в то время как ЗООПН были преимущественно больших и гигантских размеров – 15,5 % случаев. Согласно последним классификациям ВОЗ, при диаметре опухоли более 10 см рекомендуется исключать ЗООПН, однако в литературе много примеров доброкачественных опухолей с размерами от 2,6 до 20,5 см, в том числе гигантских шванном и нейрофибром без признаков малигнизации [18, 19]. В то же время в литературе мало данных о

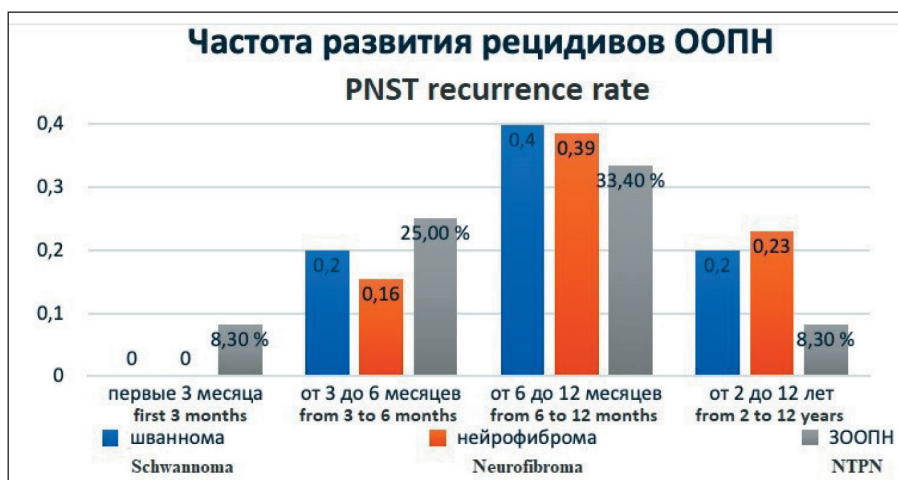


Рис. 2. Частота развития рецидивов шванном, нейрофибром и ЗООПН в зависимости от времени послеоперационного наблюдения.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 2. The frequency of recurrences of schwannomas, neurofibromas and NTPN depending on the time of postoperative observation.

Note: created by the authors

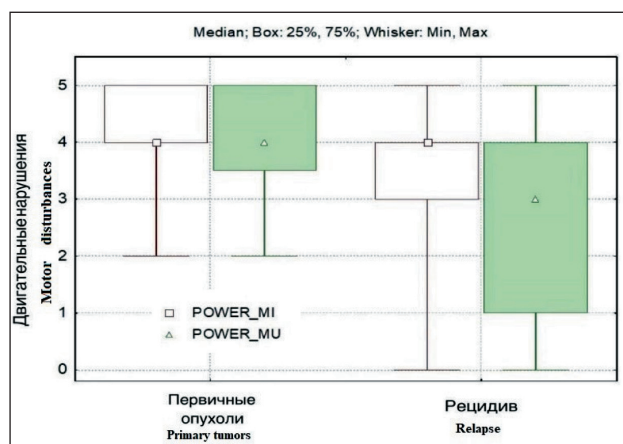


Рис. 3. Двигательные нарушения, оцененные по 5-балльной шкале, до и после оперативного лечения в группах «безрецидивных» и «рецидивных» пациентов.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 3. Movement disorders on a 5-point scale before and after surgical treatment in «non-relapsed» and «relapsed» patients.

Note: created by the authors

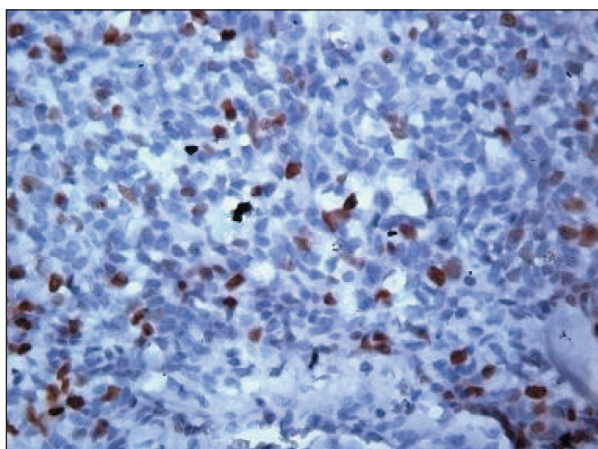


Рис. 4. Микрофото. Рецидивная ЗООПН. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием маркера Ki67, $\times 400$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 4. Microphoto. Recurrent MPNST. Ki67 immunohistochemical staining, $\times 400$. Note: created by the authors

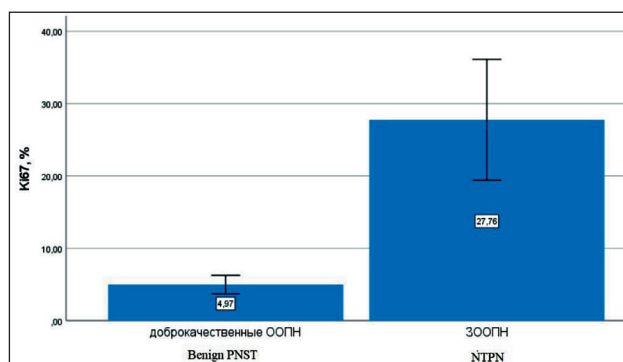


Рис. 5. Значение Ki67 при рецидивах доброкачественных ООПН и ЗООПН.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 5. Ki67 index in relapses of peripheral nerve sheath tumors. Note: created by the authors

связи размера опухоли с риском рецидива. Так, по данным К. Takahara et al. [20], у пациентов со шванномами более 30 мм в диаметре выше риск повторных операций, чем при шванномах менее 30 мм.

На основании полученных данных о размере опухоли нами выявлена следующая закономерность: чем больше первоначальный размер опухоли, тем выше риск рецидива в отдаленном послеоперационном периоде, несмотря на тотальное удаление опухоли. При этом установлено, что при размере ЗООПН свыше 11,5 см в абсолютных величинах, независимо от размера диаметра нервного ствола, риск рецидива ЗООПН выше в 8,79 раза, чем при опухолях меньшего размера ($p < 0,02$).

Считается, что ООПН часто протекают бессимптомно и выявляются случайно; иногда могут наблюдаться признаки нарушения проводимости. Как показало изучение клинических случаев и обзоров литературы, в качестве клинических симптомов ООПН обычно описываются признаки масс-эффекта, боли, чувствительные нарушения без уточнения интенсивности и без оценки по балльным системам. При развитии рецидивов у пациентов с ЗООПН наблюдается максимально высокий уровень болевого синдрома – до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), при рецидивах шванном и нейрофибром болевой синдром был в диапазоне средних значений – 5–6 баллов по ВАШ ($p < 0,1$).

После хирургического вмешательства у пациентов как с первичной шванномой, нейрофибромой, так и с рецидивами указанных новообразований двигательные нарушения достоверно не изменялись ($p > 0,1$). При хирургическом лечении пациентов с рецидивом ЗООПН двигательные нарушения после второго оперативного вмешательства не усугублялись, поскольку первичное вмешательство представляло собой блок-резекцию в пределах здоровых тканей с пересечением нервных стволов без их восстановления ($p < 0,01$) (рис. 3).

У больных с ООПН определяли экспрессию иммуногистохимических маркеров: Ki67, SOX10 протеина (рис. 4, 5). Порогового показателя для маркера Ki67 в подгруппе ЗООПН не установлено, однако замечено, что значения показателя выше 20 % свидетельствуют об озлокачествлении новообразования, что способствует более неблагоприятному клиническому поведению опухоли ($p < 0,05$). При сравнении экспрессии Ki67 выявлены более высокие значения этого маркера в группе ЗООПН, медиана Ki67 составляла 27,76 % по сравнению с рецидивными доброкачественными ООПН – 4,97 % ($p < 0,001$) (рис. 5). В шванномах выявлены значимо более высокие значения ($p < 0,001$) экспрессии Ki67 в рецидивных опухолях: медиана Ki67 – 4,85 % (Q1-Q3: 1,25–5 %) по сравнению с нерезидивными – 1,92 % (Q1-Q3: 1–2 %) (рис. 6). Аналогичные изменения отмечены при рецидив-

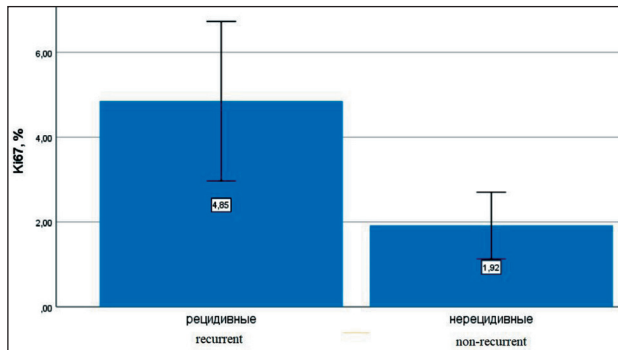


Рис. 6. Значение Ki67 в шванномах в зависимости от наличия рецидива. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 6. Ki67 index in schwannomas depending on the presence of relapse. Note: created by the authors

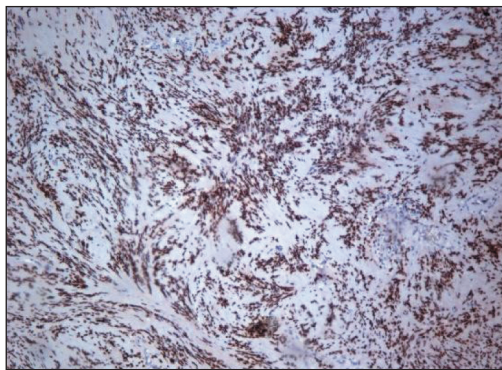


Рис. 8. Микрофото. Рецидивная шваннома. Иммуногистохимическое окрашивание SOX10, ×400.
Примечание: микрофото выполнено авторами
Fig. 8. Microphoto. Recurrent schwannoma. Immunohistochemical staining for SOX10, ×400.
Note: created by the authors

ных нейрофибромах (рис. 7), медиана Ki67 – 5,17 % (Q1-Q3: 2–7 %), в нерецидивных – 1,0 % (Q1-Q3: 1–2 %) ($p=0,004$).

Таким образом, у больных с рецидивами ООПН наблюдается более высокий уровень пролиферативной активности по маркеру Ki67 относительно первичных опухолей. При значении Ki67 выше 4,85 % в шванномах и выше 5,17 % в нейрофибромах можно прогнозировать развитие в отдаленном периоде рецидива ООПН у больного. По данным литературы, посвященной изучению Ki67 в вестибулярных шванномах, вне зависимости от объема хирургического лечения (были включены пациенты после тотальной и субтотальной резекции), диапазон значений индекса Ki67 для пациентов с рецидивом составлял 1,4–4,8 %, в то время как у пациентов без рецидивов – 0,6–1,9 % (табл. 6). В отношении нейрофибром в классификации ВОЗ не установлен пороговый уровень Ki67, считается, что опухоли с повышенной митотической активностью относятся к атипическим нейрофибромам, а при значении более 20 % опухоль уже злокачественная.

Порогового показателя для маркера SOX10 нами не установлено, но отмечено, что снижение

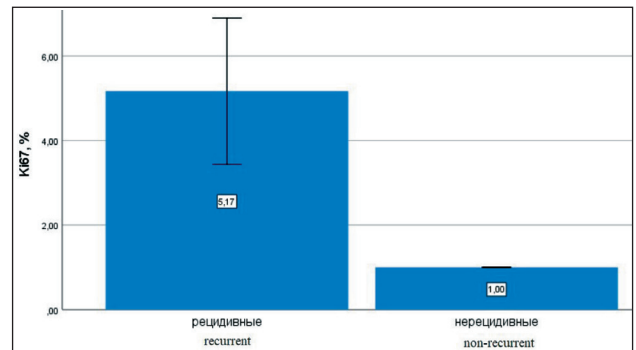


Рис. 7. Значение Ki67 в нейрофибромах в зависимости от наличия рецидива. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 7. Ki67 index in neurofibromas depending on the presence of relapse. Note: created by the authors

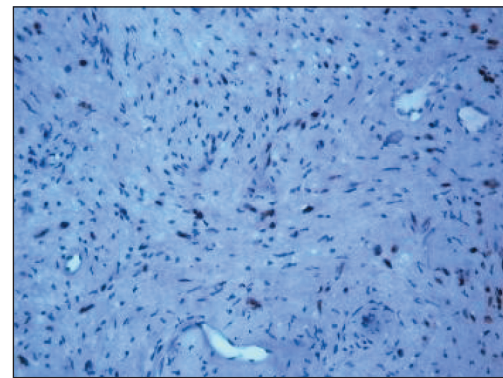


Рис. 9. Микрофото. Рецидивная ЗООПН. Иммуногистохимическое окрашивание SOX10, ×400.
Примечание: микрофото выполнено авторами
Fig. 9. Microphoto. Recurrent MPNST. Immunohistochemical staining for SOX10, ×400. Note: created by the authors

данного показателя свидетельствует об озлокачествлении новообразования и ведет к более неблагоприятному клиническому течению заболевания ($p<0,01$). Данный факт косвенно свидетельствует о вероятном риске развития рецидива в отдаленном периоде после завершения лечения. При анализе экспрессии SOX10 протеина (рис. 8, 9) установлено, что при первичных и рецидивных доброкачественных ООПН он выявляется в максимальном количестве в шванномах (100 %), в субмаксимальном количестве – в нейрофибромах (90–99 %); в ЗООПН он всегда экспрессируется не полностью (менее 100 %), при этом при развитии рецидива ЗООПН снижается экспрессия данного протеина, либо определяется в минимальном количестве, либо не определяется вовсе (рис. 10). Полученные результаты коррелируют с данными литературы: потеря экспрессии SOX10 протеина связана с нарастанием гистологической анаплазии новообразования, что обуславливает высокий риск рецидива и неблагоприятного клинического течения заболевания.

Оптимизировать тактику лечения и прогнозировать риски развития рецидивов ООПН помогают макроскопические признаки озлокачествления, по-

Таблица 6/ Table 6

Исследования по оценке Ki67 в вестибулярных шванномах
Ki67 assessment study in vestibular schwannomas

Исследование, год / Research, year	Количество больных/ Number of patients	Медиана наблюдения (мес)/ Median observations (months)	Полная резекция/ Complete resection	Частота рецидивов/ Relapse rate	Среднее Ki67 при рецидивах/ Mean Ki67 in relapses	Среднее Ki67 без рецидива/ Mean Ki67 without relapse
Prueter et al. (2019)	74	29,2	30,1 %	17,5 %	1,9 %	1,2 %
Graffeo et al. (2018)	46	41,0	0 %	28,2 %	1,4 %	1,2 %
Panigrahi et al. (2018)	144	38,0	36,1 %	12,5 %	4,8 %	1,9 %
Iannella et al. (2017)	17	80,4	0 %	23,5 %	3,2 %	1,4 %
Hwang et al. (2002)	30	38,0	NA	9,7 %	2,3 %	0,6 %
Yokoyama et al. (1996)	38	54,0	28,9 %	47,3 %	2,1 %	1,3 %

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

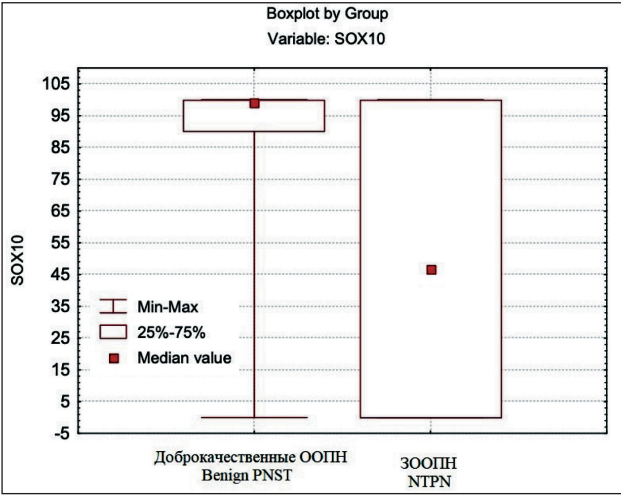


Рис. 10. Экспрессия SOX10 протеина в доброкачественных ООПН и ЗООПН.
Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 10. The expression of SOX10 protein in benign and malignant PNST. Note: created by the authors

лученные интраоперационно (некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль), а также микроскопическое исследование и данные иммуногистохимических методов исследования – маркер Ki67 и SOX10 протеин. При шванномах, имевших проявления анаплазии по макроскопическим признакам, в 1,4 раза чаще встречался рецидив заболевания,

чем при новообразованиях без таких признаков. Рецидив нейрофибромы встречался в 2,2 раза чаще, а при ЗООПН наблюдалось увеличение вероятности рецидива в 4,3 раза ($p<0,1$). Данные факты позволяют утверждать о вероятном развитии рецидива в отдаленном послеоперационном периоде ($p<0,01$).

Закключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при радикальном (тотальном) удалении опухолей ООПН риск рецидива сохраняется. При этом в послеоперационном периоде может быть рекомендовано динамическое наблюдение пациентов в виде выполнения контрольной МРТ: при ЗООПН первый контроль через 3 мес; при шванномах и нейрофибромах – через 6 мес. На определение наиболее рациональной тактики хирургического лечения пациентов с ООПН влияют возраст, степень неврологического дефицита, размер новообразования, объем хирургической резекции опухоли и уровень маркеров SOX10 и Ki67. Причины возникновения рецидивов ООПН до конца не изучены, в связи с этим необходимы как совершенствование хирургических методов лечения ООПН, так и изучение морфологических особенностей опухоли, ее молекулярно-генетического профиля, необходимого для выявления потенциальных таргетных мишеней для адъювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Берснев В.П., Кокін Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов. М., 2017. [Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. Practical guide to nerve surgery. Moscow, 2017. (in Russian)].
2. Орлов А.Ю., Долгушин А.А., Назаров А.С., Кудзиев А.В., Олейник Е.А. Большие и гигантские опухоли оболочек периферических нервов. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020. 12(3): 22–30. [Orlov A.YU., Dolgushin A.A., Nazarov A.S., Kudziev A.V., Oleyinik E.A. The large and giant peripheral nerve sheath tumors. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2020. 12(3): 22–30. (in Russian)].
3. Шелехова К.В., Орлов А.Ю. Подход к диагностике опухолей из оболочек периферических нервов. Сборник научных трудов, посвященный памяти О.К. Хмельницкого. 2005. [Shelekhova K.V., Orlov A. Yu. An approach to the diagnosis of tumors from peripheral nerve

sheaths. Collection of scientific works dedicated to the memory of O.K. Khmel'nitsky. 2005. (in Russian)].
4. Abul-Kasim K., Thurnher M.M., McKeever P., Sundgren P.C. Intracranial spinal tumors: current classification and MRI features. Neuroradiology. 2008; 50(4): 301–14. doi: 10.1007/s00234-007-0345-7.
5. Amelot A., Terrier L.M., Mazon J.J., Valery C.A., Cornu P., Carpentier A., Leveque M. Timeline metastatic progression: in the wake of the «seed and soil» theory. Med Oncol. 2017; 34(11): 185. doi: 10.1007/s12032-017-1045-8.
6. Baser M.E., Evans D.G.R., Jackler R.K., Sujansky E., Rubinstein A. Malignant peripheral nerve sheath tumours, radiotherapy and neurofibromatosis 2. Brit J Cancer. 2000; 82: 998.
7. Bongiorno M.R., Cefalù A.B., Aricò M., Aversa M. Clinical, pathologic, and genetic features of massive soft tissue neurofibromas in a Sicilian patient. Dermatol Ther. 2008; 21s3: 21–5. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00237.x.

8. Bishop A.J., Zagars G.K., Torres K.E., Bird J.E., Feig B.W., Guadagnolo B.A. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Single Institution's Experience Using Combined Surgery and Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(5): 465–70. doi: 10.1097/COC.0000000000000303.
9. Pekmezci M., Reuss D.E., Hirbe A.C., Dahiya S., Gutmann D.H., von Deimling A., Horvai A.E., Perry A. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol*. 2015; 28(2): 187–200. doi: 10.1038/modpathol.2014.109.
10. Rodriguez F.J., Folpe A.L., Giannini C., Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012; 123(3): 295–319. doi: 10.1007/s00401-012-0954-z.
11. Konovalov N.A., Korolishin V.A., Asyutin D.S., Timonin S.Y., Shults M.A., Solenkova A.V., Zakirov B.A., Batyrov A.A. Lechenie zlokachestvennykh opukholei obolochek perifericheskikh nervov: sluchai iz praktiki i obzor literatury [Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors: case reports and a literature review]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2019; 83(3): 64–72. Russian. doi: 10.17116/neiro20198303164.
12. Kazakov D.V., Magro G., Orlov A. Yu., Shelekhova K.V., Matsko D.E., Spagnolo D.V., Michal M. Benign schwannoma with perineurioma-like areas: A clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Surg Pathol*. 2006; 14(4): 320–5. doi: 10.1177/10668969060293417.
13. *Central nervous system tumours*. WHO Classification of Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. Vol. 6. 5th Ed. 2021.
14. Кобяков Г.Л., Абсальмова О.В., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Измайлов Т.Р., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потанов А.А., Рыжова М.В., Смолин А.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Усачев Д.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10(3s2): 108–32. [Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Izmaylov T.R., Konovalov A.N., Nakhletashvili D.R., Potapov A.A., Ryzhova M.V., Smolin A.V., Trunin Yu.Yu., Ulitin A.Yu., Usachev D.Yu. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2020; 10(3s2): 108–32. (in Russian)].
15. Huang M.J., Kano H., Mousavi S.H., Niranjana A., Monaco E.A. 3rd, Arai Y., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection. *J Neurosurg*. 2017; 126(5): 1506–13. doi: 10.3171/2016.5.JNS1645.
16. Орлов А.Ю. Рецидивы и продолженный рост опухоли периферических нервов после хирургического лечения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2016; 8(2): 38–45. [Orlov A.Yu. Recurrence and continued growth of peripheral nerve tumors after surgical treatment. *Russian Neurosurgical Journal*. prof. A.L. Polenov. 2016; 8(2): 38–45. (in Russian)].
17. Choi J.H., Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol*. 2021; 28(1): 44–58. doi: 10.1097/PAP.0000000000000284.
18. Yang C.F., Zuo H., Yu J.H., Das S.K., Li Y. Giant renal schwannoma with obvious hemorrhage and cystic degeneration: a case report and literature review. *BMC Urol*. 2022; 22(1): 101. doi: 10.1186/s12894-022-01058-9.
19. Takahara K., Tamura R., Kuranari Y., Karatsu K., Akiyama T., Toda M. Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in surgically resected schwannomas. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1099384.
20. Vakharia K., Hasegawa H., Graffeo C., Noureldine M.H.A., Cohen-Cohen S., Perry A., Carlson M.L., Driscoll C.L.W., Peris-Celda M., Van Gompel J.J., Link M.J. Predictive Value of Ki67 Index in Evaluating Sporadic Vestibular Schwannoma Recurrence: Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2022; 84(2): 119–28. doi: 10.1055/a-1760-2126.

Поступила/Received 06.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 28.05.2024

Принята к публикации/Accepted 05.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлов Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, нейрохирург, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6597-3733.

Назаров Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, заведующий отделением нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, нейрохирург, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5727-5991.

Долгушин Артем Андреевич, аспирант, нейрохирург, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8974-1953.

Мурзаева Джамиля Адильхановна, аспирант, НИЛ патоморфологии нервной системы, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия); ассистент, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень, Россия). ORCID: 0000-0002-2801-4485.

Беляков Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, нейрохирург, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-8772-5781.

Олейник Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, невролог нейрохирургического отделения № 1, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7559-1499.

Кудзиев Андрей Валериевич, научный сотрудник НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, нейрохирург, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9061-5014.

Забродская Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6206-2133.

ВКЛАД АВТОРОВ

Орлов Андрей Юрьевич: разработка концепции научной работы, дизайн исследования, сбор данных, написание статьи.

Назаров Александр Сергеевич: разработка концепции научной работы, дизайн исследования, сбор данных, написание статьи.

Долгушин Артем Андреевич: сбор данных, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Мурзаева Джамиля Адильхановна: сбор данных, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Беляков Юрий Владимирович: анализ научной работы, оформление работы.

Олейник Екатерина Анатольевна: анализ научной работы, оформление работы.

Кудзиев Андрей Валериевич: анализ научной работы, оформление работы.

Забродская Юлия Михайловна: разработка концепции научной работы, научное редактирование, подготовка материала к печати.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2), протокол № 12-19 от 09.12.2019.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Andrey Yu. Orlov, MD, DSc, Head of the Laboratory of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Neurosurgeon, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6597-3733.

Alexander S. Nazarov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Head of the Department of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Neurosurgeon, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5727-5991.

Artem A. Dolgushin, MD, Postgraduate, Neurosurgeon, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID 0000-0001-8974-1953

Dzhamilia A. Murzaeva, MD, Postgraduate, Research Laboratory of Pathology of the Nervous System, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia); Assistant, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tyumen, Russia). ORCID 0000-0002-2801-4485

Yuri V. Belyakov, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Neurosurgeon, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8772-5781.

Ekaterina A. Oleynik, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Neurologist, Neurosurgical Department No. 1, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). E-mail: ek_oleynik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7559-1499.

Andrey V. Kudziev, Researcher, Research Laboratory of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, Neurosurgeon, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9061-5014.

Yulia M. Zabrodskaya, MD, DSc, Head of Laboratory of Pathology of the Nervous System, A.I. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Pathological Anatomy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6206-2133.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey Yu. Orlov: study concept and design, data collection, writing of the manuscript.

Alexander S. Nazarov: study concept and design, data collection, writing of the manuscript.

Artem A. Dolgushin: data collection, statistical processing, drafting of the manuscript.

Dzhamilia A. Murzaeva: data collection, statistical processing, drafting of the manuscript.

Yuri V. Belyakov: data analysis, study design.

Ekaterina A. Oleynik: data analysis, study design.

Andrey V. Kudziev: data analysis, study design.

Yulia M. Zabrodsкая: study concept, editing, preparation of material for publication.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Center named after V.A. Almazova (2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia), protocol No. 12-19 dated December 9, 2019.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Атюков М.А., Земцова И.Ю., Петров А.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Особенности выполнения и результаты последовательных билатеральных анатомических резекций при раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 44–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-44-56
For citation: Atyukov M.A., Zemtsova I.Yu., Petrov A.S., Zhemchugova-Zelenova O.A., Yablonskiy P.K. Features and outcomes of bilateral anatomical lung resections in patients with lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 44–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-44-56

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ БИЛАТЕРАЛЬНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

М.А. Атюков¹, И.Ю. Земцова^{1,2}, А.С. Петров^{1,2}, О.А. Жемчугова-Зеленова^{1,2},
П.К. Яблонский^{1,2,3}

¹СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

Минздрава России

Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Аннотация

Цель исследования – оценка возможности и безопасности последовательных билатеральных анатомических резекций при раке легкого из видеоторакоскопического (ВТС) и торакотомного доступов путем изучения ближайших и отдаленных результатов, а также выявление факторов, влияющих на течение послеоперационного периода. **Материал и методы.** Из 534 больных, которым выполнены анатомические резекции легких, на базе Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии (ЦИПиТХ) СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» в период с 2014 по 2022 г., в ретроспективное исследование включены 14 пациентов, которым выполнены последовательные билатеральные анатомические резекции легких. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от хирургического доступа, использованного во время первой операции: группа № 1 включала 5 больных, которым первая операция выполнена из торакотомного доступа; группа № 2 – 9 больных, которым первая операция выполнена видеоторакоскопически. Сравнимые группы однородны по полу, возрасту, стажу курения, индексу массы тела, сопутствующей патологии, функциональным параметрам, объемам анатомических резекций легких и стадиям заболевания. Оперативное вмешательство включало анатомическую резекцию легкого с раздельной обработкой сосудов и бронхов и ипсилатеральную систематическую лимфодиссекцию. **Результаты.** В сравниваемых группах выявлены значимые различия в объеме интраоперационной кровопотери. У больных, которым первая операция выполнена из торакотомного доступа, отмечено большее количество послеоперационных осложнений после вмешательства на контралатеральном легком. Общая 5-летняя выживаемость пациентов из группы № 1 и № 2 составила 60 и 86 % соответственно. Показатели функции внешнего дыхания через 3 мес после операции соответствовали предоперационным прогнозам, а их снижение не зависело от использованного хирургического доступа. В сравнении с пациентами, перенесшими стандартную одностороннюю резекцию легкого, выполнение билатеральной анатомической резекции легкого не сопровождалось увеличением количества «больших» осложнений, однако отмечено увеличение частоты продленного сброса воздуха (26 vs 6 %; $p < 0,05$). **Заключение.** Выполнение последовательных билатеральных анатомических резекций легких возможно и безопасно при тщательном предоперационном обследовании пациентов с оценкой функциональных резервов кардио-респираторной системы. ВТС технологии позволяют добиться снижения частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде. Использование ВТС доступов для выполнения анатомических резекций легких, кроме прочих известных преимуществ, дает возможность относительно безопасного выполнения анатомической резекции контралатерального легкого в случае необходимости.

Ключевые слова: билатеральная резекция легких, лобэктомия, сегментэктомия, видеоторакоскопия, билатеральный рак легкого, первично-множественный рак.

FEATURES AND OUTCOMES OF BILATERAL ANATOMICAL LUNG RESECTIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

M.A. Atyukov¹, I.Yu. Zemtsova^{1,2}, A.S. Petrov^{1,2}, O.A. Zhemchugova-Zelenova^{1,2}, P.K. Yablonskiy^{1,2,3}

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2

5, Uchebny per., Saint Petersburg, 194354, Russia

²Saint Petersburg State University

7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

³Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

2-4, Ligovsky Ave., Saint Petersburg, 191036, Russia

Abstract

The aim of this study was to evaluate the feasibility and safety of sequential bilateral anatomical lung resections performed via video-assisted thoracic surgery (VATS) or thoracotomy approaches in lung cancer patients, as well as to identify factors affecting the postoperative period. **Material and Methods.** Of 534 NSCLC patients undergoing anatomical lung resection in Center for Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery from 2014 to 2022, 14 patients with consecutive bilateral anatomical lung resections were included in the retrospective study. The patients were divided into two groups depending on a surgical approach used during the first surgery: group I – 5 patients underwent thoracotomy and group II – 9 patients underwent video-assisted thoracic surgery (VATS). The groups were matched for gender, age, smoking, Charlson Comorbidity Index, lung resection, functional status and stage of the disease. Surgical treatment included anatomical lung resection and ipsilateral systematic lymph dissection. **Results.** There were significant differences in intraoperative blood loss between the groups. Postoperative complications after surgery on the contralateral lung were observed more often in group 1 patients than in group II patients. The overall 5-year survival rates in patients of groups 1 and 2 were 60 % and 86 %, respectively. Respiratory function indicators three months after surgery corresponded to preoperative prognosis, and their decrease did not depend on the surgical approach used. In comparison with patients who underwent standard unilateral lung resection, bilateral anatomical lung resection was not associated with increased number of “major” complications, however, an increase in the frequency of prolonged air discharge was noted (26 % vs 6 %; $p < 0.05$). **Conclusion.** Sequential bilateral anatomical lung resections are feasible and safe after thorough preoperative assessment of the functional reserves of the cardio-respiratory system. Mini-invasive technologies make it possible to reduce the frequency of complications in the early postoperative period. The use of the VATS approach makes it possible to safely perform anatomical resection of the contralateral lung.

Key words: bilateral lung resection, lobectomy, segmentectomy, VATS, bilateral lung cancer, multiple lung cancer.

Введение

Первично-множественный рак легкого (ПМРЛ) является одной из актуальных проблем торакальной онкологии. Критерии ПМРЛ описаны N. Martini, M.R. Melamed в 1975 г., модифицированы T. Antakli et al. и представлены в классификации злокачественных опухолей TNM 8-го пересмотра [1–3]. По данным ряда авторов, частота синхронного рака легкого составляет 4,5 %, метастатического рака легкого – около 5–10 % [4, 5]. Золотым стандартом лечения больных ранними стадиями рака легкого является лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. Результаты исследований последних лет показывают, что при соблюдении определенных условий выполнение сублобарных анатомических резекций легких (сегментэктомий) позволяет добиваться таких же онкологических результатов, как и при удалении доли легкого, особенно у пациентов с ограниченными функциональными резервами [6]. Критерии оценки

функциональной операбельности у пациентов, нуждающихся в анатомической резекции легкого, детально изучены и представлены в руководствах ведущих профессиональных сообществ, занимающихся хирургией органов грудной полости [7, 8]. Однако эти критерии разработаны для пациентов, впервые нуждающихся в выполнении резекции большого объема легочной паренхимы. С другой стороны, общепринятых подходов к оценке переносимости повторных анатомических резекций на противоположном легком пока не разработано, как и не существует единого алгоритма лечения больных ПМРЛ, при котором лечебная тактика может варьировать в широких пределах в зависимости от опыта и специализации клиники. Мы приводим собственный опыт последовательных двусторонних анатомических резекций легких и представляем подробный анализ течения послеоперационного периода, осложнений и выживаемости пациентов.

Цель исследования – оценка ближайших и отдаленных результатов последовательных билатеральных анатомических резекций при раке легкого из видеоторакоскопического и торакотомного доступов, а также выявление факторов, влияющих на течение послеоперационного периода.

Материал и методы

Из 534 больных, которым выполнены анатомические резекции легких в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии (ЦИПиТХ) СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» в период с 2014 по 2022 г., в исследование включены 14 пациентов, которым выполнены последовательные билатеральные анатомические резекции легких. Эти операции составили около 3 % от общего количества анатомических резекций, выполненных в клинике за этот период. Исследуемая группа представлена 11 мужчинами и 3 женщинами в возрасте от 36 до 73 лет (средний возраст – 60 ± 8 лет), 12 пациентам двусторонние анатомические резекции легких различного объема выполнены в ЦИПиТХ, 2 боль-

ных перенесли первую анатомическую резекцию легких в другом стационаре г. Санкт-Петербурга. Последовательные билатеральные анатомические резекции легких выполнялись по поводу первично-множественного синхронного или метакронного рака легкого (табл. 1).

Предоперационное обследование больных осуществлялось по единому протоколу с выполнением исследования функции внешнего дыхания (ФВД), спирографии или бодиплетизмографии с оценкой жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), ЭКГ, эхокардиографии, фибробронхоскопии (ФБС), компьютерной томографии (КТ), выполненной с внутривенным контрастированием, и позитронно-эмиссионной томографии. Перед операцией на контралатеральном легком проводилась расширенная оценка функционального состояния кардио-респираторной системы, включающая исследование газового состава артериальной крови, проведение теста с 6-минутной ходьбой, оценкой прогнозируемого послеоперационного ОФВ1

Таблица 1/Table 1

Показания для выполнения последовательных билатеральных анатомических резекций легких		
Indications for consecutive bilateral anatomical lung resections		
Пациент/ Patient	Операция № 1/ Surgery № 1	Операция № 2/ Surgery № 2
1	Периферическая аденокарцинома pT2aN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT2aN0M0	Периферическая аденокарцинома pT1bN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1bN0M0
2	Периферическая аденокарцинома pT2N0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT2N0M0	Периферическая аденокарцинома pTisN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pTisN0M0
3	Периферический плоскоклеточный рак pT2N0M0/ Peripheral squamous cell carcinoma pT2N0M0	Центральный плоскоклеточный рак pT1N0M0/ Central squamous cell carcinoma pT1N0M0
4	Типичный карциноид Grade II pT1aN0M0/ Typical carcinoid tumor (Grade II pT1aN0M0)	Типичный карциноид Grade I pT1aN0M0/ Typical carcinoid tumor (Grade II pT1aN0M0)
5	Периферическая аденокарцинома pT3N0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT3N0M0	Периферическая аденокарцинома pT1bN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1bN0M0
6	Периферический плоскоклеточный рак pT2N2M0/ Peripheral squamous cell carcinoma pT2N2M0	Периферический плоскоклеточный рак pT1aN0M0/ Peripheral squamous cell carcinoma pT1aN0M0
7	Периферический типичный карциноид Grade II pT2aN2M0/ Peripheral typical carcinoid tumor (Grade II pT2aN2M0)	Центральный типичный карциноид Grade I pT1N0M0/ Central typical carcinoid tumor (Grade I pT1N0M0)
8	Периферическая аденокарцинома pT3N0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT3N0M0	Периферическая аденокарцинома pT1aN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1aN0M0
9	Периферическая аденокарцинома pT1cN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1cN0M0	Периферический плоскоклеточный рак pT1cN0M0/ Peripheral squamous cell carcinoma pT1cN0M0
10	Периферическая аденокарцинома pT2aN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT2aN0M0	Типичный карциноид Grade I pT1bN0M0/ Typical carcinoid pT1bN0M0
11	Центральный плоскоклеточный рак pT1N1M0/ Central squamous cell carcinoma pT1N1M0	Периферический плоскоклеточный рак pT1bN0M0/ Peripheral squamous cell carcinoma pT1bN0M0
12	Периферическая аденокарцинома pT1aN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1aN0M0	Периферическая аденокарцинома pT1bN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT1bN0M0
13	Центральный плоскоклеточный рак pT2aN0M0/ Central squamous cell carcinoma pT2aN0M0	Периферический крупноклеточный рак pT1aN0M0/ Peripheral large cell carcinoma pT1aN0M0
14	Центральный плоскоклеточный рак pT4N1M0/ Central squamous cell carcinoma pT4N1M0	Периферическая аденокарцинома pT2aN0M0/ Peripheral adenocarcinoma pT2aN0M0

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table2

Варианты и объем последовательных билатеральных анатомических резекций легких

Volume of consecutive bilateral anatomical lung resections

Пациент/ Patient	Операция №1/Surgery №1		Операция №2/Surgery №2		Кол-во удаленных сегментов/ Number of resected segments
	Торакотомия/ Thoracotomy	BTC/VATS	Торакотомия/ Thoracotomy	BTC/VATS	
1	ВД справа/Right UL	–	–	S1–3 слева/Left S1–3	6
2	–	ВД справа/Right LL	–	S1–3 слева/Left S1–3	6
3	НД справа/Right LL	–	S1–3 слева/Left S1–3	–	8
4	–	СД справа/Right ML	–	S2 слева/Left S2	3
5	–	НД слева/Left LL	–	ВД справа/Right UL	7
6	НД справа/Right LL	–	–	S6 слева/Left S6	6
7	–	ВД слева/Left UL	–	S6 справа*/Right S6*	6
8	–	ВД слева/Left UL	–	S1 справа/Right S1	6
9	–	ВД справа/Right UL	–	S6 слева/Left S6	4
10	–	ВД справа/Right UL	–	S1–3 слева/Left S1–3	6
11	НД справа/Right LL	–	–	ВД слева/Left UL	10
12	ВД справа/Right UL	–	–	S1–3 слева/Left S1–3	6
13	–	ВД справа/Right UL	–	S6 слева/Left S6	4
14	–	ВД справа**/Right UL**	–	S6 слева/Left S6	4
Итого	5	10	1	14	

Примечания: ВД – верхняя доля; НД – нижняя доля; СД – средняя доля; * – BTC бронхопластическая сегментэктомия S6 справа;

** – BTC бронхопластическая верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией правого главного и промежуточного бронхов; таблица составлена авторами.

Notes: UL – upper lobe; LL – lower lobe; ML – middle lobe; * – VATS right sleeve segmentectomy S6; ** – VATS right sleeve upper lobectomy; created by the authors.

(ппоОФВ1) и уровня максимального потребления кислорода (VO_2 max). Расчет ппоОФВ1 производили по формуле

ппоОФВ1 = предоперационный ОФВ1 $\times$ (1 – количество удаляемых функционирующих сегментов/общее количество функционирующих сегментов).

Анатомические резекции легких выполнялись под эндотрахеальным наркозом с отдельной интубацией бронхов и однологочной вентиляцией в положении больного на здоровом боку. Анестезиологическое обеспечение при второй операции сопровождалось дополнительными трудностями, так как после выполненной ранее резекции контралатерального легкого требовалось обеспечение газообмена в условиях даже не однологочной, а односторонней вентиляции. В этой ситуации широко применялись методики дополнительной оксигенации (CPAP, апноэтическая оксигенация). Кроме того, для уменьшения болевого синдрома и риска осложнений после подобных операций в рамках мультимодальной анальгезии использовалась продленная паравerteбральная блокада. Оперативные вмешательства выполнялись либо из стандартной боковой торакотомии в V межреберье, либо видеоторакоскопически (BTC). BTC операции выполнялись согласно консенсусу для BTC лобэктомий (размер кожного разреза 4–6 см в IV–V межреберье по средне-подмышечной линии, дополнительный торакопорт для видеокамеры в VII межреберье по

средней подмышечной линии, ранорасширитель не использовался, визуализация операционного поля осуществлялась при помощи монитора, выполнялись раздельная обработка элементов корня легкого и лимфодиссекция). Операция начиналась с выполнения систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции.

Всем больным во время первой операции выполнены лобэктомии. Причем 2 пациентам осуществлена BTC бронхопластическая верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией правого главного и промежуточного бронхов, что предопределило возможность безопасного выполнения последующей анатомической резекции на контралатеральном легком. Во время второй операции 2 больным выполнены лобэктомии, 5 пациентам – трисегментэктомия (S1–3) слева, 7 пациентам – различные варианты сегментэктомий (табл. 2). При этом одной пациентке выполнена BTC бронхопластическая сегментэктомия S6 нижней доли правого легкого по поводу центрального карциноида V6 правого легкого.

Изменения в противоположном легком выявлены либо во время первичного обследования и расценены как первично-множественный синхронный рак, либо при контрольном обследовании в период динамического наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде (первично-множественный метакронный рак). Сроки между последовательными анатомическими резекциями легких – от

Таблица 3/Table 3

Временной интервал между последовательными билатеральными анатомическими резекциями
легких

Time interval between consecutive bilateral anatomical lung resections

Пациент/ Patient	Операция №1/ Surgery №1	Мес/ Months	Операция №2/ Surgery №2	Тип рака/ Type of cancer
1	ВД справа/Right UL	62	S1–3 слева/Left S1–3	Метахронный/Metachronous
2	ВД справа/Right UL	66	S1–3 слева/Left S1–3	Метахронный/Metachronous
3	НД справа/Right LL	4	S1–3 слева/Left S1–3	Синхронный/Synchronous
4	СД справа/Right ML	8	S2 слева/Left S2	Метахронный/Metachronous
5	НД слева/Left LL	35	ВД справа/Right UL	Метахронный/Metachronous
6	НД справа/Right LL	39	S6 слева/Left S6	Метахронный/Metachronous
7	ВД слева/Left UL	4	S6 справа/Right S6	Синхронный/Synchronous
8	ВД слева/Left UL	14	S1 справа/Right S1	Метахронный/Metachronous
9	ВД справа/Right UL	12	S6 слева/Left S6	Метахронный/Metachronous
10	ВД справа/Right UL	6	S1–3 слева/Left S1–3	Метахронный/Metachronous
11	НД справа/Right LL	173	ВД слева/Left UL	Метахронный/Metachronous
12	ВД справа/Right UL	1	S1–3 слева/Left S1–3	Синхронный/Synchronous
13	ВД справа/Right UL	6	S6 слева/Left S6	Метахронный/Metachronous
14	ВД справа/Right UL	28	S6 слева/Left S6	Метахронный/Metachronous

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Характеристика пациентов в исследуемых группах

Characteristics of patients in the study groups

Параметры/Parameteres	Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2	p
Пол (муж/жен)/Gender (male/female)	5/0	6/3	0,146
Средний возраст (лет)/Mean age (y.o.)	62,8 ± 4,02	59,6 ± 10,56	0,652
Курение в анамнезе/Smoking	5 (100 %)	7 (78 %)	
Стаж курения (пачка лет)/Smoking experience	35,6 ± 7,7	27,6 ± 15,8	0,235
Индекс Чарльсон (CCI)/Charlson Comorbidity Index	6,4	5,3	0,581
CCI<5	1	2	
CCI>5	4	7	
ОФВ1/FEV1	83,58 ± 12,09 %	79,51 ± 21,81 %	0,661
ЖЕЛ/FVC	89,28 ± 22,17 %	96,32 ± 15,49 %	0,266
Индекс массы тела /Body mass index	26,66 ± 14,8 %	26,71 ± 4,99 %	0,944
Гистотип/Hystotype			
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	3	2	0,512
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	2	5	
Карциноид /Carcinoid	0	2	
Стадия/Stage			
I	4	6	0,662
II	0	2	
III	1	1	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

1 до 173 мес (табл. 3). У трети пациентов первая анатомическая резекция выполнена из боковой торакотомии, из них у 1 пациента вторая операция выполнена также из торакотомного доступа, у 4 – из двухпортового ВТС доступа. Всем пациентам, у которых первая анатомическая резекция выполнена из ВТС доступа, вторая операция выполнена также видеоторакоскопически. В зависимости от хирургического доступа во время первой операции паци-

енты разделены на 2 группы: группа 1 включала 5 больных, которым первая анатомическая резекция выполнялась из торакотомного доступа, группа 2 – 9 больных, которым обе операции выполнены из ВТС двухпортового доступа. Сравнимые группы были однородными по полу, возрасту, стажу курения, индексам массы тела, сопутствующей патологии, показателям ФВД, гистотипу и стадии заболевания (табл. 4) ($p>0,05$).

Таблица 5/Table 5

Основные показатели контралатеральных анатомических резекций легких

Main indicators of contralateral anatomical pulmonary resections

Тип операции/Type of surgery	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	p
Время операции (мин)/Duration of surgery (min)	231 ± 80	178 ± 37	0,119
Объем кровопотери (мл)/Blood loss volume (ml)	300 ± 145	120 ± 63	0,007
Сроки дренирования плевральной полости (сут)/Drainage days	9,8 ± 10,3	6 ± 3	0,348
Послеоперационный койко-день (сут)/Postoperative bed day	16,6 ± 12,3	10,9 ± 4,4	0,223
Количество удаленных групп лимфоузлов/Number of removed lymph node groups	4,6 ± 1,1	5,2 ± 0,4	0,163

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета для обработки информации SPSS (версия 23). Для определения показателя вариабельности у ряда параметров рассчитывалось среднее квадратичное отклонение. Для сравнения статистической значимости различий средних величин при нормальном распределении выборки использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок, не отвечающих критериям нормального распределения, использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Общая выживаемость больных оценивалась методом Каплана–Мейера (для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости применялся Logrank-тест). Для сравнения интра- и послеоперационных показателей у пациентов, перенесших билатеральные и односторонние анатомические резекции легких, использовался метод псевдорандомизации, который выполнялся путем отбора статистически однородных наблюдений по полу, возрасту, ИМТ, индексу Чарльсон, функциональным показателям, размеру образования в легком, объему оперативного вмешательства.

Результаты

Послеоперационные осложнения, оцененные в соответствии с классификацией Clavien–Dindo, после первой операции развились у 2 больных из первой группы и 3 больных из второй группы. Эти осложнения относились к так называемым малым осложнениям (до IIIA класса), они потребовали дополнительного дренирования плевральной полости под местной анестезией у 2 пациентов. «Большим» осложнениям (выше IIIA класса) и летальных исходов после первой анатомической резекции не было. Наибольший интерес представляла оценка возможности и безопасности выполнения последовательных билатеральных анатомических резекций легких. Именно поэтому ближайшие и отдаленные результаты оценены в двух группах после анатомической резекции контралатерального легкого.

У пациентов, которым первая анатомическая резекция выполнена из торакотомного доступа, операция на контралатеральном легком занимала больше времени и сопровождалась большими объемами кровопотери, сроками дренирования плевральной полости и длительностью госпитализации (табл. 5). Однако значимые различия в сравниваемых группах получены только при оценке объема интраоперационной кровопотери, что, наиболее вероятно, обусловлено ограниченным количеством выборки.

Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo после анатомической резекции контралатерального легкого развились у 3 (60 %) больных из группы 1 и у 3 (30 %) – из группы 2 (рис. 1). Среди послеоперационных осложнений преобладал продленный сброс воздуха (более 5 дней), причем у 2 пациентов группы 2 дополнительного лечения не потребовалось, а одному пациенту выполнено дополнительное дренирование плевральной полости под местной анестезией. С другой стороны, одному пациенту группы 1 с этим осложнением потребовалось повторное оперативное вмешательство под наркозом. В группе 1 у одного пациента ранний послеоперационный период осложнился ОНМК и ТЭЛА мелких ветвей, что привело к единственному летальному исходу в исследуемых группах (табл. 6).

Отдаленные результаты лечения пациентов после операции на контралатеральном легком оценены у 100 % пациентов в период от 2 до 97 мес. Общая пятилетняя выживаемость в исследуемых группах составила 86 и 60 % соответственно (log-rank test $p < 0,05$).

При необходимости выполнения последовательных двусторонних анатомических резекций легких с естественной потерей значительного объема легочной паренхимы важным является определение функциональной операбельности. Несмотря на большой стаж курения, у большинства пациентов в обеих группах средние показатели ФВД составили ЖЕЛ $93,81 \pm 17,12$ %, ОФВ1 $80,96 \pm 17,92$ %. Одному из пациентов исследование ФВД перед первой операцией не выполнялось в связи с нали-

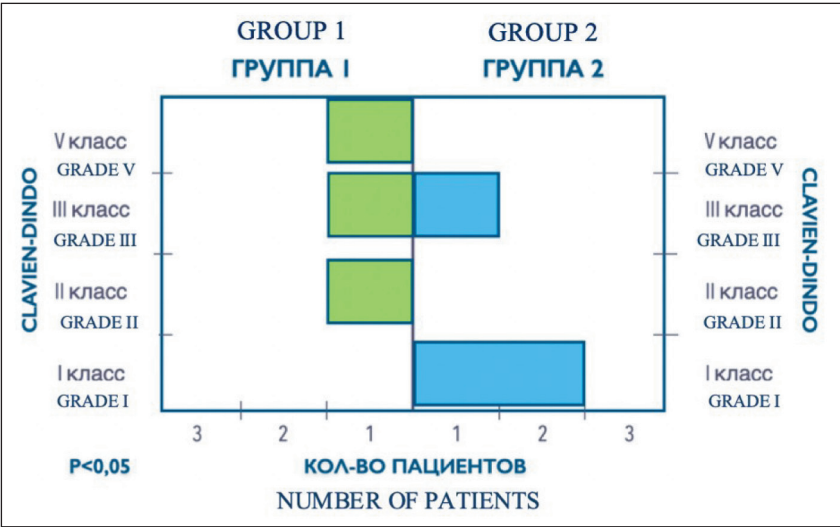


Рис. 1. Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo (p<0,05). Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 1. Postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification (p<0.05).
Note: created by the authors

Таблица 6/ Table 6

Варианты послеоперационных осложнений Postoperative complications		
Осложнения/Complications	Группа 1, кол-во/класс осложнения/ Group 2/Grade of complications	Группа 2, кол-во/класс осложнения / Group 2/Grade of complications
Продленный сброс воздуха (более 5 дней)/ Extended air leak (more than 5 days)	1/III B	3/(2 – I, 1 – IIIA)
Нарушения сердечного ритма/Arrhythmias	1/II	0
ОНМК/Stroke	1*/V	0
ТЭЛА мелких ветвей/Pulmonary embolism	1*/V	0

Примечания: * – осложнения развились у одного больного; таблица составлена авторами.

Notes: * – complications developed in one patient; created by the authors.

Таблица 7/ Table 7

Показатели ОФВ1 у больных во время выполнения первой анатомической резекции легких FEV1 in patients during the first anatomical lung resection						
Пациент/ Patient	Операция №1/ Surgery №1	Кол-во удаленных сегментов легких/ Number of resected segments	ОФВ1/ FEV1	ппОФВ1/ ppoFEV1	апоОФВ1 (не менее чем через 1 мес)/ apoFEV1 (more than one month)	ХОБЛ или бронхиальная астма в анамнезе/ A history of COPD or asthma
1	ВД справа/Right UL	3	3,68	3,1	3,0	–
2	ВД справа/Right UL	3	2,16	1,82	2,35	+
3	НД справа/Right LL	5	2,8	2,06	2,08	+
4	СД справа/Right ML	2	4,11	3,68	3,67	–
5	НД слева/Left LL	4	2,7	2,13	1,89	–
6	НД справа/Right LL	5	2,48	1,83	2,4	–
7	ВД слева/Left UL	5	2,69	1,98	2,04	–
8	ВД слева/Left UL	5	1,45	1,07	2,0	+
9	ВД справа/Right UL	3	2,76	2,32	2,44	+
10	ВД справа/Right UL	3	1,74	1,47	1,47	–
11	НД справа/Right LL	5	–*	–*	3,16	+
12	ВД справа/Right UL	3	–*	–*	2,83	–
13	ВД справа/Right UL	3	3,16	2,66	2,66	+
14	ВД справа/Right UL	3	–**	–**	2,23	+

Примечания: * – нет данных, первая операция выполнена в другом стационаре; ** – ФВД не выполнялась, пациент поступал с пневмотораксом, выполнялось дренирование плевральной полости; апоОФВ1 – актуальный послеоперационный ОФВ1; таблица составлена авторами.

Notes: * – there is no data, the first surgery was performed in another hospital, ** – was not performed, patients were admitted with pneumothorax, drainage of the pleural cavity was performed, apoFEV1– is the actual postoperative FEV1; created by the authors.

чием дренажа в плевральной полости со стороны операции (поступал в экстренном порядке с рецидивирующим спонтанным пневмотораксом). Для определения ожидаемого снижения показателей ФВД после анатомической резекции легкого используется прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ппоОФВ1), который считается возможным предиктором послеоперационных осложнений.

Расчетный ппоОФВ1 практически полностью соответствовал уровню актуального послеоперационного ОФВ1, оцененному не менее чем через 1 мес после операции (апоОФВ1), и мог быть несколько заниженным у пациентов с обструк-

тивными нарушениями вентиляции (ХОБЛ, бронхиальная астма), которые в послеоперационном периоде продолжали получать базисную бронхолитическую терапию. Также можно отметить, что через 1 мес после операции значимого влияния варианта хирургического доступа на уровень снижения ОФВ1 не наблюдалось (табл. 7 и 8).

При оценке динамики функциональных показателей оказалось, что, несмотря на большее количество удаляемых сегментов при первой операции (среднее количество удаленных сегментов – 3,7), показатели ФВД снижались в меньшей степени, чем при второй операции (среднее количество удаленных сегментов – 2,1), а потери ОФВ1 при

Таблица 8/Table 8

Показатели ОФВ1 у больных во время выполнения второй анатомической резекции легких
FEV1 in patients during the second anatomical lung resection

Пациент/ Patient	Операция №2/ Surgery №2	Кол-во удаленных сегментов легких/ Number of resected segments	ОФВ1/ FEV1	ппоОФВ1/ ppoFEV1	апоОФВ1 (не менее чем через 1 мес)/ apoFEV1 (more than one month)	ХОБЛ или бронхиаль- ная астма в анамнезе/ A history of COPD or asthma
1	S1–3 слева/Left S1–3	3	3,0	2,44	2,79	–
2	S1–3 слева/Left S1–3	3	2,35	1,91	1,94	+
3*	S1–3 слева/Left S1–3	3	2,08	1,63	–*	+
4	S2 слева/Left S2	1	3,67	3,45	3,43	–
5	ВД справа/Right UL	3	1,89	1,51	1,54	–
6	S6 слева/Left S6	1	2,4	2,23	2,31	–
7	S6 справа/Right S6	1	2,04	1,89	1,76	–
8	S1 справа/Right S1	1	2,0	1,86	1,87	+
9	S6 слева/Left S6	1	2,44	2,29	2,32	+
10	S1–3 слева/Left S1–3	3	1,47	1,19	1,18	–
11	ВД слева/Left UL	5	3,16	2,03	2,32	+
12	S1–3 слева/Left S1–3	3	2,83	1,95	1,99	–
13	S6 слева/Left S6	1	2,66	2,49	2,47	+
14	S6 слева/Left S6	1	2,23	2,09	2,12	+

Примечания: * – умер в раннем послеоперационном периоде; апоОФВ1 – актуальный послеоперационный ОФВ1; таблица составлена авторами.

Notes: * – died in the early postoperative period, apoFEV1 – actual postoperative FEV1; created by the authors.

Таблица 9/Table 9

Предоперационные показатели больных, перенесших билатеральные и односторонние анатомические резекции легких

Preoperative parameters of patients who underwent bilateral and unilateral anatomical lung resections

Показатели/Parameters	Билатеральные резекции/ Bilateral resections	Односторонние резекции/ Unilateral resections	p
Пол (м/ж)/Gender (male/female)	12/3	12/3	>0,05
Средний возраст (лет)/Mean age (y.o.)	61 ± 9	63 ± 9	>0,05
Индекс Чарльсон/Charlson Comorbidity Index	5,7	5,7	>0,05
CCI < 5	2	2	>0,05
CCI > 5	13	13	>0,05
ОФВ1 (л)/FEV1(l)	81,73 ± 17,91	81,91 ± 30,65	>0,05
ЖЕЛ (л)/VC(l)	96,51 ± 13,74	99,38 ± 32,13	>0,05
Индекс массы тела/Body mass index	27,1 ± 4,2	27,0 ± 4,9	>0,05
Размер образования (мм)/Tumor size (mm)	15,53 ± 8,73	16,27 ± 10,23	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 10/Table 10

Интра- и послеоперационные показатели больных, перенесших билатеральные и односторонние анатомические резекции легких
Intra- and postoperative parameters of patients who underwent bilateral and unilateral anatomical lung resections

Показатели/Parameters	Билатеральные резекции/ Bilateral resections	Односторонние резекции/ Unilateral resections	p
Время операции (мин)/Surgery duration (min)	186,64 ± 50,17	191,78 ± 64,7	>0,05
Объем кровопотери (мл)/Bleeding (ml)	152,14 ± 30,19	156,42 ± 37,2	>0,05
Сроки послеоперационного дренирования (дни)/ Drainage days	7,1 ± 6,8	4,2 ± 1,8	>0,05
Послеоперационный койко-день/Postoperative bed day	11,2 ± 2,1	13,3 ± 8,1	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 11/Table 11

Послеоперационные осложнения у больных, перенесших билатеральные и односторонние анатомические резекции легких
Postoperative complications in patients who underwent bilateral and unilateral anatomical lung resections

Осложнения/Complications	Билатеральные резекции/ Bilateral resections	Односторонние резекции/ Unilateral resections	p
Продленный сброс воздуха/Extended air leak	4 (26 %)	1 (6 %)	<0,05
Нарушения ритма/Arrhythmias	1 (6,5 %)	2 (12 %)	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

первой и второй операции составили 258 и 360 мл соответственно.

Для оценки безопасности билатеральной анатомической резекции легкого методом псевдорандомизации мы сопоставили и сравнили ближайшие результаты лечения больных, перенесших двусторонние анатомические резекции легких, с группой больных, оперированных с одной стороны по поводу первичного рака легкого. Исследуемые группы были идентичны по полу, возрасту, ИМТ, индексу Чарльсон, функциональным показателям, размеру образования в легком, объему вмешательства (табл. 9). При анализе интра- и послеоперационных показателей значимых различий по времени оперативного вмешательства, объему интраоперационной кровопотери, послеоперационному койко-дню в исследуемых группах не выявлено (табл. 10).

Анализируя течение послеоперационного периода следует отметить, что выполнение билатеральной анатомической резекции легкого не сопровождалось увеличением количества «больших» осложнений, по сравнению с пациентами, перенесшими стандартную одностороннюю резекцию легкого. Отмечено увеличение длительности сброса воздуха у больных, перенесших билатеральные резекции, что, наиболее вероятно, обусловлено анатомо-физиологическими изменениями за счет ранее перенесенной операции (табл. 11).

Обсуждение

Одним из актуальных вопросов современной торакальной онкологии являются диагностика и

выбор оптимальной лечебной тактики у больных ПМРЛ. Если при метакронном раке легкого описаны различные временные критерии, позволяющие с большой вероятностью исключить метастатическую природу изменений в противоположном легком, то при одновременном выявлении опухолей в обоих легких основной проблемой, оказывающей существенное влияние на выбор лечебной тактики, является трактовка результатов обследования [9]. Ситуация еще больше усугубляется при одинаковом гистотипе опухолей в легких. В таком случае в клинической практике мы стараемся придерживаться классических критериев ПМРЛ, а именно: наличие фоновой предопухолевой трансформации, возникновение второй опухоли в другом легком при отсутствии общих лимфатических коллекторов и отдаленных внелегочных метастазов [1].

Частота ПМРЛ у пациентов, проходивших лечение на базе ЦИПиТХ СПбГБУЗ «ГМПБ № 2», составила около 3 %, причем в большинстве случаев опухоли диагностированы на ранних стадиях. Полученные результаты соответствуют данным литературы [9]. При определении плана лечения у пациентов с ПМРЛ, особенно синхронным, возникает большое количество вопросов: какой объем операции выбрать, с какой стороны выполнять первое оперативное вмешательство, выбрать последовательную и одномоментную резекцию, как оценить функциональные резервы кардио-респираторной системы при необходимости билатеральной анатомической резекции легких и т.д. Учитывая ранние стадии рака легкого, диагностированные в данном

исследовании, первым этапом комплексного лечения был выбран хирургический метод – различные варианты последовательных анатомических резекций легких. Описанные варианты одномоментных билатеральных резекций легких, в том числе из субсифоидального доступа, нами не использовались [10]. По нашему мнению, минимальным объемом радикальной операции при раке легкого ранних стадий является анатомическая резекция легких с ипсилатеральной лимфаденэктомией, в связи с чем мы не выполняли неанатомические (атипичные, краевые, клиновидные) резекции у данной категории больных.

Не вызывает сомнения тот факт, что использование ВТС технологий при анатомических резекциях легких позволяет значительно снизить риск послеоперационных осложнений по сравнению с операциями из торакотомного доступа [11]. По результатам нашего исследования оказалось, что выполнение первой анатомической резекции легких из торакотомного доступа у больных, которым требовались последовательные билатеральные резекции, приводило к увеличению риска послеоперационных осложнений при вмешательстве на контралатеральном легком, в связи с чем ВТС доступ при анатомических резекциях легких, кроме прочих известных преимуществ, позволяет в случае необходимости относительно безопасно осуществить анатомическую резекцию контралатерального легкого.

Потребность выполнения анатомической резекции на обоих легких, анестезиологические сложности при обеспечении газообмена во время второй операции диктуют необходимость расширенной оценки функционального состояния кардио-респираторной системы, включая анализ прогнозируемого ппоОФВ1 и уровня максимального потребления кислорода ($VO_2 \max$). По мнению авторов, имеющих большой опыт двусторонних последовательных анатомических резекций по поводу ПМРЛ, послеоперационная летальность достигает 26 %, что может быть связано с низкими функциональными резервами пациентов [12]. Использование расчета ппоОФВ1 в нашем исследовании показало довольно высокую точность прогнозирования послеоперационных показателей ФВД. Возможное занижение уровня ппоОФВ1 мы наблюдали лишь у части больных, страдающих бронхообструктивным синдромом на фоне бронхиальной астмы и ХОБЛ. Этот факт, описанный в литературе, в нашей серии наблюдений не был причиной отказа от планируемой операции [13]. Мы не наблюдали развития тяжелой дыхательной недостаточности или необходимости в постоянной кислородотерапии у больных, перенесших двусторонние последовательные анатомические резекции легких.

В настоящее время в литературе активно обсуждается оптимальный объем резекции легкого

при ранней стадии НМРЛ [14–16]. Развитие современных рентгенологических методов приводит к увеличению частоты выявления ранних стадий НМРЛ, первично-множественных синхронных и метастатических опухолей легких [17]. При этом лобэктомия остается «золотым стандартом» хирургического лечения, однако в течение последних лет многие авторы рассматривают анатомическую сегментэктомию как альтернативный вариант операции у больных с ограниченными резервами кардио-респираторной системы, а также при размерах первичной опухоли менее 2 см [15, 16, 18, 19]. Выбор объема анатомической сегментэктомии позволяет сохранить большую часть функционирующей паренхимы легкого, а также расширить сферу применения и продлить перспективу повторного хирургического лечения у пациентов с первично-множественными синхронными и метастатическими опухолями легких. Данный подход при выборе лечебной тактики особенно актуален при необходимости выполнения последовательных билатеральных анатомических резекций легких при ПМРЛ. По результатам нашего исследования всем пациентам во время первой операции была выполнена резекция легкого в объеме лобэктомии. При вмешательстве на контралатеральном легком практически у всех больных диагностирован НМРЛ I стадии, что позволило выполнить различные варианты сегментэктоми и минимизировать функциональные потери. Дополнительным аргументом в пользу анатомических сублобарных резекций являются данные метаанализа Y. Zheng et al., в котором показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости были сопоставимы у больных, перенесших сегментэктомию и лобэктомию по поводу НМРЛ IA стадии [20].

Для оценки безопасности билатеральной анатомической резекции легкого методом псевдорандомизации мы сопоставили и сравнили непосредственные результаты лечения больных, перенесших двусторонние анатомические резекции легких, с группой больных, оперированных с одной стороны по поводу первичного рака легкого. Небольшое количество наблюдений не позволило выявить значимые различия в развитии осложнений у больных, однако, по нашим данным, отмечается тенденция к увеличению сброса воздуха и сроков дренирования в группе билатеральных анатомических резекций легких.

Сведения об эффективности хирургического лечения больных ПМРЛ варьируют в широких пределах. Так, по данным S.A. Adebajo et al. (1997), 5-летняя выживаемость после оперативного лечения метастатического рака легких достигла 37 %, тогда как при синхронном поражении легких – 0 % [3]. В нашей серии наблюдений общая 5-летняя выживаемость в группе 1 составила 60 %, в группе 2 – 86 % ($p < 0,05$).

Заключение

Проблема лечения больных первично-множественным раком легкого является актуальной, что зачастую диктует необходимость выполнения двухсторонних анатомических резекций легких. При определении показаний к последовательным билатеральным анатомическим резекциям легких по поводу ПМРЛ необходимо использовать комплексную оценку функционального статуса с использованием современных методов, а также учитывать, что второе хирургическое вмешательство сопровождается увеличением риска продленного сброса воздуха и большими функциональными потерями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antakli T., Schaefer R.F., Rutherford J.E., Read R.C. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(4): 863–6. doi: 10.1016/0003-4975(95)00067-u.
2. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975; 70(4): 606–12.
3. Adebajo S.A., Moritz D.M., Danby C.A. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest.* 1997; 112(3): 693–701. doi: 10.1378/chest.112.3.693.
4. Trousse D., Barlesi F., Loundou A., Tasei A.M., Doddoli C., Giudicelli R., Astoul P., Fuentes P., Thomas P. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(5): 1193–200. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.012.
5. Vansteenkiste J., De Ruysscher D., Eberhardt W.E., Lim E., Senan S., Felip E., Peters S.; ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24s6: 89–98. doi: 10.1093/annonc/mdt241.
6. Амиральев А.М., Пикин О.В., Мамонтов А.С., Волченко Н.Н., Гоева Н.С. Десятилетнее наблюдение больного после сегментэктомии и лобэктомии по поводу синхронного билатерального периферического рака легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019; 8(6): 440–2. [Amiraliyev A.M., Pikin O.V., Mamontov A.S., Volchenko N.N., Goeva N.S. Ten-year follow-up of a patient after segmentectomy and lobectomy for synchronous bilateral peripheral lung cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019; 8(6): 440–2. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20198061440.
7. Licker M.J., Widikler I., Robert J., Frey J.G., Spiltopoulos A., Ellenberger C., Schweizer A., Tschopp J.M. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(5): 1830–7. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.11.048.
8. Wei S., Chen F., Liu R., Fu D., Wang Y., Zhang B., Ren D., Ren F., Song Z., Chen J., Xu S. Outcomes of lobectomy on pulmonary function for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorac Cancer.* 2020; 11(7): 1784–9. doi: 10.1111/1759-7714.13445.
9. Борисова Т.Н., Бредер В.В., Назаренко А.В., Иванов С.М., Ткачев С.И., Алексеева Т.Р. Первично-множественные злокачественные опухоли легких. Данные литературы и клиническое наблюдение. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018; 1(2): 90–5. [Borisova T.N., Breder V.V., Nazarenko A.V., Ivanov S.M., Tkachev S.I., Alekseeva T.R. Multiple Primary Lung Cancer. Literature Reviews and Clinical Observations. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2018; 1(2): 90–5. (in Russian)]. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-2-90-95.
10. Zhang Y., Wang Y., Lv C., Shu X., Wang J., Yang Q. Clinical analysis of 56 cases of simultaneous bilateral video-assisted thoracoscopic surgery for bilateral synchronous multiple primary lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2018; 10(12): 6452–7. doi: 10.21037/jtd.2018.11.10.
11. Yun J.K., Park I., Kim H.R., Choi Y.S., Lee G.D., Choi S., Kim Y.H., Kim D.K., Park S.I., Cho J.H., Shin S., Kim H.K., Kim J., Zo J.I., Kim K.,

Помимо общеизвестных преимуществ миниинвазивных доступов в хирургии рака легкого, выполнение первой операции из ВТС-доступа уменьшает риски последующего вмешательства на контралатеральном легком при ПМРЛ. С учетом ограниченных функциональных резервов у пациентов после ранее перенесенной анатомической резекции легкого и при необходимости выполнения вмешательства на контралатеральном легком следует отдавать предпочтение выполнению анатомической сегментэктомии с соблюдением современных онкологических принципов.

Shim Y.M. Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy for clinical N1 non-small cell lung cancer: A propensity score-weighted comparison with open thoracotomy. *Lung Cancer.* 2020; 150: 201–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.014.

12. van Rens M.T., Zanen P., Brutel de La Rivière A., Elbers H.R., van Swieten H.A., van Den Bosch J.M. Survival in synchronous vs. single lung cancer: upstaging better reflects prognosis. *Chest.* 2000; 118(4): 952–8. doi: 10.1378/chest.118.4.952.

13. Яблонский П.К., Петрунькин А.М., Николаев Г.В., Мосин И.В. Изменение функциональной способности легких после лобэктомии у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2009; 168(3): 26–30. [Yablonsky P.K., Petrunkin A.M., Nikolaev G.V., Mosin I.V. Changed functional ability of the lungs after lobectomy in patients with concomitant chronic obstructive disease of the lungs. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2009; 168(3): 26–30. (in Russian)].

14. Darras M., Ojanguren A., Forster C., Zellweger M., Perentes J.Y., Krueger T., Gonzalez M. Short-term local control after VATS segmentectomy and lobectomy for solid NSCLC of less than 2 cm. *Thorac Cancer.* 2021; 12(4): 453–61. doi: 10.1111/1759-7714.13766.

15. Chen J., Soultanis K.M., Sun F., Gonzalez-Rivas D., Duan L., Wu L., Jiang L., Zhu Y., Jiang G. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 162(6): 1619–28. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.08.027.

16. Komatsu H., Izumi N., Tsukioka T., Inoue H., Hara K., Miyamoto H., Nishiyama N. Prognosis associated with synchronous or metachronous multiple primary malignancies in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2019; 49(4): 343–9. doi: 10.1007/s00595-018-1738-4.

17. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D., National Lung Screening Trial Research Team, Mendenhall R.F. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N. Engl J Med.* 2011; 365(5): 395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.

18. Dai C., Shen J., Ren Y., Zhong S., Zheng H., He J., Xie D., Fei K., Liang W., Jiang G., Yang P., Petersen R.H., Ng C.S., Liu C.C., Rocco G., Brunelli A., Shen Y., Chen C., He J. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤1 cm or >1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(26): 3175–82. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6729.

19. Zhou D., Yao T., Huang X., Wu F., Jiang Y., Peng M., Qian B., Liu W., Yu F., Chen C. Real-world comprehensive diagnosis and “Surgery + X” treatment strategy of early-stage synchronous multiple primary lung cancer. *Cancer Med.* 2023; 12(12): 12996–3006. doi: 10.1002/cam4.5972.

20. Zheng Y.Z., Zhai W.Y., Zhao J., Luo R.X., Gu W.J., Fu S.S., Wu D., Yuan L.X., Jiang W., Tsutani Y., Liao H.Y., Li X.Q. Oncologic outcomes of lobectomy vs. segmentectomy in non-small cell lung cancer with clinical T1N0M0 stage: a literature review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2020; 12(6): 3178–87. doi: 10.21037/jtd-19-3802.

Поступила/Received 05.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 22.05.2024

Принята к публикации/Accepted 17.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Атюков Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5409-8822. ORCID: 0000-0001-6686-6999.

Земцова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; торакальный хирург, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5153-2500. Author ID (Scopus): 57879100700. ORCID: 0000-0002-4587-601X.

Петров Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; торакальный хирург, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8090-2550. Author ID (Scopus): 7401779995. ORCID: 0000-0001-8422-1342.

Жемчугова-Зеленова Ольга Александровна, аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; торакальный хирург, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9538-243X.

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; первый проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; торакальный хирург, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3433-2624. Author ID (Scopus): 57221806762. ORCID: 0000-0003-4385-9643.

ВКЛАД АВТОРОВ

Атюков Михаил Александрович: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Земцова Ирина Юрьевна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Петров Андрей Сергеевич: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Жемчугова-Зеленова Ольга Александровна: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Яблонский Петр Казимирович: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Финансирование

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 Городской многопрофильной больницы № 2 (Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., 5), протокол № 9 от 14.10.2022 г.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Atyukov, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Head of Thoracic Surgery Department, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6686-6999.

Irina Yu. Zemtsova, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57879100700. ORCID: 0000-0002-4587-601X.

Andrey S. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7401779995. ORCID: 0000-0001-8422-1342.

Olga A. Zhemchugova-Zelenova, MD, Postgraduate, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9538-243X.

Petr K. Yablonskiy, MD, Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; First Vice-Rector for Medical Activities, Head of the Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57221806762. ORCID: 0000-0003-4385-9643.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mikhail A. Atyukov: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Irina Yu. Zemtsova: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Andrey S. Petrov: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Olga A. Zhemchugova-Zelenova: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Petr K. Yablonskiy: study conception, data collection and analysis, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of City Multidisciplinary Hospital No. 2 (5, Uchebny per., Saint Petersburg, 194354, Russia), protocol No. 9 dated October 14, 2022.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Цхай В.О., Балацкая Л.Н. Особенности коррекции звукопроизношения пациентов после глоссэктомии. Сравнительное проспективное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-57-63

For citation: Krasavina E.A., Choynzonov E.L., Kulbakin D.E., Tskhai V.O., Balatskaya L.N. Sound pronunciation correction in patients after glossectomy. Comparative prospective study. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-57-63

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ЗВУКОПРОИЗНОШЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГЛОССЭКТОМИИ. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Красавина^{1,2}, Е.Л. Чойнзонов¹, Д.Е. Кульбакин¹, В.О. Цхай¹,
Л.Н. Балацкая¹

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

²ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет»
Россия, 634061, г. Томск, ул. Киевская, 60

Аннотация

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности коррекции звукопроизношения пациентов после типичных операций в объеме глоссэктомии и глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом. **Материал и методы.** В исследование включено 56 больных с морфологически верифицированным раком органов полости рта и ротоглотки III–IV стадии, которые разделены на 2 группы в зависимости от объема хирургического вмешательства. Данные о динамике восстановления звукопроизношения оценивались на этапах реабилитации и в отдаленные сроки после окончания логопедических занятий (через 6 и 12 мес). Показатели оценивались в баллах от 0 до 4, где 0 указывает на отсутствие нарушений, 4 – на максимальное число нарушений. **Результаты.** После операции у всех обследуемых отмечались абсолютные нарушения произношения изучаемых групп звуков (4 балла). В результате речевой реабилитации у пациентов после глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом отмечено выраженное улучшение произношения заднеязычных [К], [Г], [Кь], [Гь] и свистящих (язычно-зубных) [С], [Сь], [З], [Зь] звуков, а также значимое улучшение произношения переднеязычных [Т], [Ть], [Д], [Дь] и шипящих [Ш], [Ж] звуков ($p < 0,05$). У пациентов после глоссэктомии без реконструктивно-пластического компонента значимая динамика показателей восстановления звуков отмечена при коррекции заднеязычных твердых звуков [К], [Г] ($p < 0,05$). **Заключение.** Полученные результаты подчеркивают важность реконструктивно-пластического компонента при глоссэктомии для достижения лучших результатов функционального восстановления и улучшения качества речевой функции оперированных больных.

Ключевые слова: рак органов полости рта и ротоглотки, глоссэктомия, реконструктивно-пластические операции, речевая реабилитация, коррекция звукопроизношения.

SOUND PRONUNCIATION CORRECTION IN PATIENTS AFTER GLOSSECTOMY. COMPARATIVE PROSPECTIVE STUDY

Е.А. Krasavina^{1,2}, Е.Л. Choynzonov¹, D.E. Kulbakin¹, V.O. Tskhai¹,
L.N. Balatskaya¹

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

²Tomsk State Pedagogical University
60, Kievskaya St., Tomsk, 634061, Russia

Abstract

The purpose of the study was to compare the effectiveness of correction of sound pronunciation in patients after glossectomy without reconstructive surgery and glossectomy with reconstructive surgery. **Material and Methods.** The study included 56 patients with histologically verified stage III–IV oral cavity and oropharyngeal cancer. All patients were divided into two groups: those undergoing reconstructive surgery after glossectomy and those not undergoing reconstructive surgery after glossectomy. Data on the dynamics of sound pronunciation correction were assessed during the rehabilitation period, as well as 6 and 12 months after completion of speech therapy. The parameters were scored from 0 to 4, where 0 indicated no speech sound disorders, and 4 indicated maximum disorders. **Results.** All patients showed absolute (4 points) speech sound disorders after surgery. Speech rehabilitation in patients, who underwent reconstructive surgery after glossectomy, resulted in a significant improvement in the pronunciation of posterior lingual sounds: [K], [G], [K'], [G'], whistling (lingual-dental) sounds: [S], [S'], [Z], [Z'], front-lingual sounds: [T], [T'], [D], [D'] and hissing sounds: [Sh], [Zh] ($p < 0.05$). In patients, who underwent glossectomy without reconstructive surgery, a statistically significant improvement in sound pronunciation was observed only after correcting posterior lingual hard sounds: [K], [G] ($p < 0.05$). **Conclusion.** The results obtained highlight the importance of reconstructive surgery after glossectomy to achieve better results of functional restoration and improve the quality of speech function of patients.

Key words: cancer of the oral cavity and oropharynx, glossectomy, reconstructive surgery, speech rehabilitation, sound pronunciation correction.

Актуальность

Несмотря на доступность визуального осмотра, диагностика запущенных случаев рака органов полости рта и ротоглотки – нередкое явление, что часто связано с отсутствием осведомленности о рисках, недостаточным обследованием и задержкой с обращением к врачу. Анатомические особенности данной области вынуждают хирургов-онкологов при злокачественных новообразованиях (ЗНО) III–IV стадии выполнять обширные оперативные вмешательства с тотальной или субтотальной глоссектомией. После глоссектомии возникают функциональные нарушения, которые существенно ухудшают качество жизни пациента, поскольку язык играет ключевую роль в ряде жизненно важных функций, таких как речевая, акты жевания и глотания пищи. В целом, функциональные нарушения после глоссектомии требуют интенсивных реабилитационных мероприятий со стороны специалистов. Логовосстановительная терапия является ключевым компонентом медицинской реабилитации после удаления языка, помогая пациенту адаптироваться к новым условиям и максимально использовать свои возможности для коммуникации и взаимодействия в социальной среде. По мнению авторов, занимающихся коррекцией речи пациентов после глоссектомии, реабилитационные возможности в плане восстановления речи весьма и весьма ограничены, поскольку отсутствует подвижная часть языка, страдает произнесение всех групп согласных звуков, кроме губных, произнесение гласных звуков частично нарушено. Для улучшения разборчивости устной речи логопеды предлагают работать над темпо-ритмической составляющей речевого высказывания, уточнением контура гласных звуков и плавной голосоподачей [1, 2]. Пациентам предлагается пройти обучение использования альтернативных способов комму-

никации с применением различных компьютерных программ и мобильных приложений для синтеза речи [3].

В данное время реконструктивно-пластические операции в онкологии становятся приоритетным направлением. Пластические операции после глоссектомии имеют ключевое значение для восстановления качества жизни пациентов, так как они направлены на замещение анатомических структур и создание условий для восстановления функций, которые были утрачены или нарушены в результате удаления языка. Таким образом, оперативным путем создается функциональная основа для восстановления речевой функции, которая требует разработки или усовершенствования реабилитационных технологий. Клинические исследования для оценки эффективности новых методик в реальных условиях позволяют получить научное подтверждение и оптимизировать существующие методики.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности коррекции звукопроизношения пациентов после типичных операций по поводу ЗНО полости рта и ротоглотки в объеме глоссектомии и глоссектомии с реконструктивно-пластическим компонентом.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнялось на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2016 по 2023 г. Хирургическое лечение и речевую реабилитацию прошли 56 пациентов, из них мужчин – 32 (57,1%), женщин – 24 (42,9%). У всех исследуемых был морфологически верифицирован плоскоклеточный рак органов полости рта и ротоглотки III–IV стадии. Возраст варьировал от 31 до 70 лет ($M = 47,3$) ($IQR = 35–49$). В плане комбинированного лечения выполнялось оперативное вмешатель-

ство в объеме глоссэктомии или глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом. В зависимости от объема хирургического лечения пациенты разделены на 2 сравниваемые группы. В I группу включено 24 больных, которым в плане комбинированного лечения выполнена операция в объеме глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом, при этом объем хирургического пособия включал тотальное удаление тканей языка без корня, с резекцией мышц дна полости рта с одной или двух сторон и одномоментным реконструктивно-пластическим компонентом. Для пластики использовались пекторальный лоскут или кожно-мышечный переднебоковой лоскут бедра. Во II группу вошли 32 пациента: 27 больных, перенесших глоссэктомию без реконструктивно-пластического компонента, который включал тотальное удаление тканей языка без корня, с резекцией мышц дна полости рта с одной или двух сторон, и 5 пациентов, которым выполнена глоссэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом, с послеоперационным некрозом аутотрансплантата, вызванным хирургическими осложнениями. Независимо от объема реконструктивно-пластического компонента всем больным, включенным в исследование, по показаниям выполнялась лимфодиссекция шеи с двух или с одной стороны.

Логопедические занятия по восстановлению речевой функции осуществлялись по методикам коррекции произношения заднеязычных и переднеязычных звуков, разработанным в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ [4]. Эффективность речевой реабилитации определялась путем сравнения динамики показателей уровня сохранности звукопроизношения групп звуков: свистящих (язычно-зубных) [с], [сь], [з], [зь], [ц]; шипящих (язычно-переднеязычных) [ш], [ж], [щ], [ч]; сонорных (язычно-альвеолярных) [л], [ль], [р], [рь]; заднеязычных (язычно-заднеязычных) [к], [г], (язычно-среднеязычных) [кь], [гь]; переднеязычных (язычно-зубных) [т], [ть], [д], [дь] (оценка логопеда).

Для оценки степени выраженности нарушений применялась балльная система: 0 баллов – нет нарушений, 1 балл – легкие нарушения, 2 балла – умеренные нарушения, 3 балла – тяжелые нарушения, 4 балла – абсолютные нарушения. Указанные показатели оценивались в сравнительном аспекте на этапах комбинированного лечения, речевой реабилитации, а также через 6 и 12 мес после окончания речевой реабилитации.

Показатели представлены в виде среднего арифметического и диапазона изменения: минимальное – максимальное значение. Количественная оценка в ряде случаев представлена в виде относительной величины (%). Для оценки различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Для характеристики возраста и сроков исследования

использовались медианная оценка (Me) и интерквартильный размах (IQR).

Результаты

Нарушения звукопроизношения у пациентов после глоссэктомии и глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом были схожими, их показатели приближались к абсолютным значениям уровня нарушений (табл. 1) и выражались в полном отсутствии в речи звуков исследуемых групп или их замене на губные или ротовые, фрикативные [X] и [Xь] звуки. Шипящие звуки [Ш] и [Ж] заменялись на глухой губно-зубной [Ф] или звонкий губно-зубной [Вь]; звуки [Щ], [К] и [Г] – на ротовой, фрикативный твердый [X]; звуки [Ч], [Кь] и [Гь] – на мягкий [Xь]. Переднеязычные фонемы [Т], [ТЬ], [Д], [Дь] заменялись сочетанием звуков [ПФ]. В результате при произнесении этих фонем формировался артикуляционный уклад, включающий движение верхней челюсти и губ вверх.

Пациенты поступали на логовосстановительную терапию после совместного осмотра оперирующим хирургом и логопедом. Для активизации и координации артикуляционного аппарата больного выполняли дыхательные, артикуляционные и мимические упражнения для мышц щек, губ и языка [4]. К коррекции звукопроизношения переходили, когда объем движений органов артикуляции позволял выполнить близкий к базовому артикуляционный уклад. Сроки начала логовосстановительной терапии варьировали от 10 до 28 дней в I группе – Me=21,4 (IQR 12–27), во II группе – Me=12,9 (IQR 13–27), различия между группами статистически значимые (табл. 2). Сроки зависели от заживления послеоперационной раны и наличия послеоперационных осложнений.

В табл. 1 представлены данные о динамике показателей нарушения звукопроизношения больных в сравниваемых группах после глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом и без реконструкции. Динамика показателей имеет общую тенденцию к восстановлению звукопроизношения, но существенно отличается в степени восстановления. В обеих группах на этапе до начала речевой реабилитации нарушения произношения всех изучаемых нами групп согласных звуков имели максимальные значения (4 балла). После этапа речевой реабилитации в I группе наблюдается улучшение произношения всех согласных звуков. Наиболее выраженную динамику восстановления показали группы свистящих – с 4,0 до 1,9 (0,9–3,7), заднеязычных – с 4,0 до 1,6 (0,8–3,1) звуков ($p<0,05$). Коррекция произношения шипящих и переднеязычных групп звуков возможна только в компенсаторном артикуляционном укладе. Динамика восстановления групп шипящих звуков с 4,0 до 2,4 (1,8–4,0) и переднеязычных с 4,0 до 2,8 (1,9–4,0) не была ярко выраженной, но

**Динамика показателей нарушения звукопроизношения на этапах речевой реабилитации в баллах
(от 0 до 4 баллов)**
**Changes in parameters of sound pronunciation impairment at the stages of speech rehabilitation in points
(from 0 to 4 points)**

Примечания: * – статистически значимые отличия между группами ($p < 0,05$); таблица составлена авторами.
Notes: * – values have statistically significant differences between groups ($p < 0.05$); created by the authors.

разумевают положение органов артикуляционного аппарата (голосовые складки, небная занавеска язык, зубы, губы) при произнесении того или иного звука речи, характерного для конкретного языка [6]. Компенсаторный артикуляционный уклад – это такое положение органов артикуляции, которое позволяет воспроизвести звук речи, по своим акустическим характеристикам близкий к норме произнесения, принятой в конкретном языке.

В процессе хирургического вмешательства пациенту формируется реконструированный язык по форме, близкой к анатомической. Поскольку удаляются большие объемы собственных тканей языка и других структур полости рта и кожно-мышечный аутотрансплантат фиксируется к оставшимся тканям корня языка и дна полости рта, то подвижность реконструированного языка, которую можно достичь с помощью коррекции

В логопедии коррекцию произношения звуков возможно выполнять либо в базовом (нормальном), либо в компенсаторном артикуляционном укладе. Под базовым артикуляционным укладом под-

Таблица 2/Table 2

Сроки речевой реабилитации
Terms of speech rehabilitation

Критерий/Criterion	I группа (n=24)/ Group 1 (n=24)	II группа (n=32)/ Group 2 (n=32)
Количество дней от операции до начала логопедических занятий/ Number of days from surgery to the start of speech therapy sessions	Me=21,4 (IQR 17–28)*	Me=12,9 (IQR 11–24)
Длительность курса логопедических занятий/ Duration of speech therapy course	Me=17,1 (IQR 12–27)	Me=16,8 (IQR 13–27)

Примечания: Me – медиана выборки; IQR – интерквартильный размах выборки; * – статистически значимые отличия между показателями групп ($p<0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: Me – median of the sample, IQR – interquartile range of the sample, * – values have statistically significant differences ($p<0.05$); created by the authors.

онного воздействия, крайне ограничена. Также у данных пациентов невозможно добиться динамического изменения формы реконструированного языка. Коррекция произношения звуков основана на моторном моделировании артикуляционных движений. По нашей оценке, амплитуда движений реконструированного языка, которую можно достичь посредством выполнения артикуляционных упражнений, находится в зависимости от объема сохраненных тканей задней трети языка.

У пациентов I группы в базовом артикуляционном укладе удалось восстановить произношение заднеязычных (язычно-задненебные) [К], [Г] и (язычно-переднеязычные) [Кь], [Гь] звуков. Следует отметить, что коррекция мягких звуков [Кь], [Гь] вызывала большую трудность, так как произнесение мягких звуков данной группы согласных требует большего смещения реконструированного органа вперед и вверх, что не всегда можно достичь у больных с данным объемом хирургического вмешательства.

Базовый уклад свистящих звуков предусматривает прохождение направленной ротовой воздушной струи по середине (желобку) языка [6]. С применением артикуляционных и дыхательных упражнений у большинства больных после глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом удалось сформировать данный базовый артикуляционный уклад и восстановить произношение свистящих звуков [С], [Сь], [З], [Зь]. Коррекция произношения звука [Ц] у этой группы больных не доступна, так как для произношения звука [Ц] необходимо переднюю часть спинки языка приподнять и прижать к верхним зубам.

Также у больных I группы удалось добиться небольшой, но значимой ($p<0,05$) положительной динамики при коррекции произношения группы шипящих звуков. Коррекционное воздействие выполнялось в компенсаторном артикуляционном укладе, который предусматривал динамическую координацию направленной ротовой воздушной струи с движением губ и щек.

Во II группе (больные после глоссэктомии без реконструктивно-пластического компонента) значимых результатов коррекции звукопроизношения удалось добиться только при коррекции произношения заднеязычных звуков. Логопедические занятия по разработанной нами методике [5] позволили скорректировать лишь произношение звуков [К], [Г]. Коррекция нарушения произношения мягких звуков [Кь] и [Гь] недоступна. Также не удалось добиться значимого улучшения произношения свистящих, шипящих, переднеязычных и сонорных групп звуков. Полученные результаты позволяют поддержать мнение о том, что у больных после глоссэктомии без реконструктивно-пластического компонента невозможно существенно улучшить звукопроизношение с помощью логопедической терапии [1, 2]. Реабилитационный потенциал таких больных ограничен.

Заключение

Сравнительный анализ динамики показателей восстановления произношения звуков позволил выявить, что курс речевой реабилитации у пациентов после глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом способствовал выраженному улучшению произношения заднеязычных [К], [Г], [Кь], [Гь] и свистящих (язычно-зубных) [С], [Сь], [З], [Зь] звуков, а также значимо улучшал произношение переднеязычных [Т], [Ть], [Д], [Дь] и шипящих [Ш], [Ж]. У пациентов после глоссэктомии без реконструктивно-пластического компонента значимая динамика показателей восстановления звуков отмечена только при коррекции заднеязычных твердых звуков [К], [Г]. Реконструктивно-пластический компонент за счет использования кожно-мышечных лоскутов при глоссэктомии является основой для увеличения реабилитационных возможностей коррекции звукопроизношения у больных ЗНО органов полости рта и ротоглотки. Разработка новых реабилитационных технологий коррекции произношения с учетом анатомических особенностей больных позволяет существенно улучшить качество речевой функции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Письменный В.И., Кулакова Н.М., Письменный И.В. Логопедическая помощь после хирургического лечения злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны. Известия Самарского научного центра РАН. 2015; 17 (2): 622–7. [Pismenny V.I., Kulakova N.M., Pismenny I.V. Speech therapy assistance after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. Heralds of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2015; 17 (2): 622–7. (in Russian)].
2. Шахмаева Л.Ф. Речевая реабилитация больных с опухолями орорфарингеальной зоны после проведенного лечения. Эпидемиология, диагностика и лечение больных раком полости рта, языка и глотки. Ростов н/Д, 1999. 145–50. [Shakhmaeva L.F. Speech rehabilitation of patients with tumors of the oropharyngeal zone after treatment. Epidemiology, diagnosis and treatment of patients with cancer of the oral cavity, tongue and pharynx. Rostov-on-Don, 1999. 145–50. (in Russian)].
3. Middag C., Clapham R., van Son R., Martens J.P. Robust automatic intelligibility assessment techniques evaluated on speakers treated for head and neck cancer. Comput Speech Lang. 2014; 28(2): 467–82. doi: 10.1016/j.csl.2012.10.007.
4. Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Зангиева К.А. Возможности речевой реабилитации больных раком

полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций. Сибирский онкологический журнал 2020; 19(5): 35–43. [Krasavina E.A., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E., Balackaja L.N., Zangieva K.A. Speech rehabilitation of patients with oral cavity and oropharyngeal cancers after reconstructive surgery. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 35–43. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-35-43.

5. Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н. Способ исправления дефектов произношения заднеязычных звуков, возникших после хирургического лечения у больных раком органов полости рта и ротоглотки. Патент РФ на изобретение № 2760173C1. Заявл. 17.11.2020; Опубл. 22.11.2021. [Krasavina E.A., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E., Balackaja L.N. A method for correcting defects in the pronunciation of posterior lingual sounds that arose after surgical treatment in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx. The patent of the Russian Federation No 2760173C1. 22/11/2021. (in Russian)].

6. Филичева Т.Б. Логопедия. Теория и практика. М., 2021. 608 с. [Filicheva T.B. Speech therapy. Theory and practice. Moscow, 2021. 608 p. (in Russian)].

Поступила/Received 03.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 17.06.2024

Принята к публикации/Accepted 20.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красавина Елена Александровна, кандидат биологических наук, логопед отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент, ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2111-3721. Researcher ID (WOS): D-1154-2012. Author ID (Scopus): 57210973147. ORCID: 0000-0002-8553-7039.

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

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

Цхай Владислав Олегович, аспирант отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6296-4573. Researcher ID (WOS): JWP-7896-2024. ORCID: 0009-0003-3257-9002.

Балацкая Лидия Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1894-4904. Researcher ID (WOS): C-8989-2012. Author ID (Scopus): 6505716404. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Красавина Елена Александровна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, написание статьи.

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

Кульбакин Денис Евгеньевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Цхай Владислав Олегович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Балацкая Лидия Николаевна: 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 Чойнзонов 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

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 10 от 15.09.2020.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Krasavina, PhD, Speech Therapist, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Tomsk State Pedagogical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1154-2012. Author ID (Scopus): 57210973147. ORCID: 0000-0002-8553-7039.

Evgeny L. Choinzonov, MD, 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.

Denis E. Kulbakin, MD, DSc, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012. Author ID (Scopus): 55534205500. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Vladislav O. Tskhai, MD, Postgraduate, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): JWP-7896-2024. ORCID: 0009-0003-3257-9002.

Lidiya N. Balatskaya, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8989-2012. Author ID (Scopus): 6505716404. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena A. Krasavina: concept development of the paper, material collection and analysis, paper manuscript drafting.

Evgeny L. Choinzonov: analysis and critical review of the paper.

Denis E. Kulbakin: analysis and critical review of the paper.

Vladislav O. Tskhai: analysis and critical review of the paper.

Lidiya N. Balatskaya: analysis and critical review of the paper.

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. Choinzonov E.L. is the editor-in-chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 15, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: *Таширева Л.А., Калинин А.Ю., Алифанов В.В., Григорьева Е.С., Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Попова Н.О., Перельмутер В.М.* Субпопуляционный состав PD-L1-позитивных лимфоцитов в первичной опухоли у больных люминальными формами рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-64-72

For citation: *Tashireva L.A., Kalinchuk A.Yu., Alifanov V.V., Grigoryeva E.S., Andriukhova E.S., Krakhmal N.V., Popova N.O., Perelmuter V.M.* Subpopulation composition of PD-L1-positive lymphocytes in the primary tumour in luminal breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-64-72

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ PD-L1-ПОЗИТИВНЫХ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ЛЮМИНАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Таширева, А.Ю. Калинин, В.В. Алифанов, Е.С. Григорьева,
Е.С. Андрюхова, Н.В. Крахмаль, Н.О. Попова, В.М. Перельмутер

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

Аннотация

Взаимосвязь между опухолью и ее микроокружением представляет большой интерес, поскольку может определять эффективность новых агентов лекарственного лечения РМЖ, нацеленных на модуляцию противоопухолевых иммунных реакций, например, ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). При назначении ИИКТ при раке молочной железы оценка PD-L1-статуса должна проводиться в иммунных клетках. Это подчеркивает важность изучения особенностей опухолевого микроокружения, основным подходом к которому является раскрытие его гетерогенности. **Цель исследования** – изучение субпопуляционного состава PD-L1-положительных лимфоцитов опухолевого микроокружения отдельно в каждом из подтипов люминальных форм РМЖ и его сравнение в зависимости от PD-L1-статуса опухоли. **Материал и методы.** Были получены 52 образца опухоли из первичного очага от пациенток с инвазивной карциномой молочной железы люминального А, люминального В HER2- и люминального В HER2+ подтипов (T1–2N0–1M0). Ни одна пациентка не получала лекарственную терапию до операции. Оценка содержания цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), В-лимфоцитов, Т-хелперных лимфоцитов, Т-регуляторных лимфоцитов и экспрессия ими PD-L1 в образцах опухолевой ткани была выполнена с помощью проточной цитофлуориметрии, а статус PD-L1 в опухоли был определен с помощью иммуногистохимического теста Ventana SP142. **Результаты.** Все определяемые нами основные популяции лимфоцитов обнаруживались практически у всех пациенток. Количество PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов в образцах люминального А и люминального В HER2- РМЖ было значимо большим по сравнению с люминальными В HER2+ случаями ($p=0,0240$ и $p=0,0092$, соответственно). При расчете доли PD-L1-положительных клеток оказалось, что доля PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов значимо меньше у больных люминальным В HER2- по сравнению с люминальным А РМЖ. Цитотоксические лимфоциты, Th2-лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты составляли большую часть PD-L1-положительных иммунных клеток в микроокружении рака молочной железы и в большем количестве присутствовали в PD-L1-положительных опухолях люминального В HER2-. **Заключение.** В микроокружении рака молочной железы соседствуют различные популяции лимфоцитов, в том числе экспрессирующих PD-L1, причем существуют различия в их количестве между различными люминальными формами РМЖ. Возможно, этим объясняется противоречивая прогностическая и предиктивная значимость микроокружения при люминальных формах РМЖ, когда их рассматривают как один молекулярный подтип.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроокружение, лимфоциты, PD-L1-статус.

SUBPOPULATION COMPOSITION OF PD-L1-POSITIVE LYMPHOCYTES IN THE PRIMARY TUMOUR IN LUMINAL BREAST CANCER PATIENTS

L.A. Tashireva, A.Yu. Kalinchuk, V.V. Alifanov, E.S. Grigoryeva,
E.S. Andriukhova, N.V. Krakhmal, N.O. Popova, V.M. Perelmuter

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

Abstract

The relationship between the tumour and the microenvironment is of great interest because it may determine the efficacy of new agents aimed at targeting the anti-tumour immune response, such as immune checkpoint inhibitors (ICIs), which have been used to treat breast cancer. PD-L1 status in immune cells should be examined when prescribing ICIs for breast cancer. This highlights the importance of studying the characteristics of the tumour microenvironment, the main approach being to uncover its heterogeneity. **The aim of this study** was to investigate the subpopulation composition of PD-L1-positive lymphocytes in the tumour microenvironment, separately in each luminal subtype of BC, and to compare it according to the PD-L1 status of the tumour. **Material and Methods.** Fifty-two primary tumour samples were obtained from patients with invasive luminal A, luminal B HER2- and luminal B HER2+ subtypes of breast cancer (T1–2N0–1M0). No drug therapy was administered prior to surgery to any patient in this study. Cytotoxic lymphocytes (CTLs), B lymphocytes, T helper lymphocytes, T regulatory lymphocytes and their PD-L1 expression in tumour tissue samples were assessed by flow cytometry, and tumour PD-L1 status was determined by Ventana SP142 immunohistochemistry. **Results.** All of the key lymphocyte populations we identified were present in almost all patients. The number of PD-L1-positive Th2 lymphocytes was significantly higher in the luminal A and luminal B HER2- BC samples compared to the luminal B HER2+ cases ($p=0.0240$ and $p=0.0092$, respectively). When the proportion of PD-L1-positive cells was calculated, the proportion of PD-L1-positive Th2 lymphocytes and T regulatory lymphocytes was significantly lower in luminal B HER2- compared to luminal A BC. Cytotoxic lymphocytes, Th2 lymphocytes and T-regulatory lymphocytes represented the predominant PD-L1-positive immune cells in the breast cancer microenvironment and were present in higher numbers in PD-L1-positive luminal B HER2-. **Conclusions.** Different lymphocyte populations, including those expressing PD-L1, can be found in the breast cancer microenvironment and there are differences in their numbers between different luminal breast cancers. This may explain the discordant prognostic and predictive value of the microenvironment in luminal breast cancer when considered as a single molecular subtype.

Key words: breast cancer, microenvironment, lymphocytes, PD-L1 status.

Введение

В микроокружении опухоли лимфоциты преобладают среди мононуклеарных клеток и считаются проявлением местного иммунного ответа. Наиболее многочисленной популяцией опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) являются Т-клетки, которые включают множество субпопуляций, различающихся по своим функциям. Среди них Tbet+ Т-хелперные (Th) клетки 1 типа и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), которые характеризуются своей цитолитической активностью, в том числе против опухолевых клеток. Напротив, GATA3+ Th2 клетки и FOXP3+ Т-регуляторные лимфоциты (Tregs) модифицируют противоопухолевый иммунный ответ, нарушая презентацию антигена, активность и цитотоксичность других иммунных клеток, что способствует росту опухоли и иммунной толерантности [1].

С момента открытия молекулярно-биологических подтипов, различающихся по генетическим сигнатурам и агрессивности течения, утвердилось представление, что инвазивный рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным

заболеванием [2]. В определенной степени взаимодействие между злокачественными клетками и ОИЛ зависит от генетики и биологии опухоли [3]. Более того, появляется все больше доказательств того, что прогностическая и предсказательная значимость ОИЛ варьирует при РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов. Высокий уровень ОИЛ связан с благоприятным исходом у больных тройным негативным и HER2+ подтипами и с неблагоприятным исходом у больных люминальными подтипами РМЖ [4]. Взаимосвязь между опухолью и ее микроокружением представляет большой интерес, поскольку в практику лекарственного лечения РМЖ вошли новые агенты, нацеленные на модуляцию противоопухолевых иммунных реакций, например ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) [5]. В России данная группа препаратов зарегистрирована для терапии метастатического тройного негативного РМЖ, а главным показанием является положительный PD-L1- статус, который имеет неопределенное прогностическое значение при РМЖ и определяется по иммунным клеткам [6]. Однако в настоящее время

нет универсальности в оценке PD-L1-статуса. Для его определения существует четыре валидированных теста, различающиеся алгоритмами подсчета (в иммунных или опухолевых клетках) и пороговыми значениями при разных локализациях рака, а также адаптированные для соответствующих анти-PD-L1/PD-1-препаратов и полученные путем эмпирических наблюдений [6]. Это указывает на неравнозначность вовлеченности иммунных клеток в формирование резистентности к ИИКТ и подчеркивает ценность изучения популяций иммунных клеток, несущих PD-L1 при РМЖ.

Целью исследования явилось изучение субпопуляционного состава PD-L1-положительных лимфоцитов опухолевого микроокружения отдельно в каждом из подтипов люминальных форм РМЖ и его сравнение в зависимости от PD-L1-статуса опухоли.

Материал и методы

Пятьдесят два образца опухоли из первичного очага было получено от пациенток с инвазивной карциномой молочной железы люминального А, люминального В HER2- и люминального В HER2+ подтипов. Ни одна пациентка в этом исследовании не получала лекарственную терапию до операции. Клинико-патологические данные, включая менопаузальный статус, гистологический тип, молекулярно-биологический подтип, стадию, были собраны при изучении историй болезни.

Экспрессию PD-L1 оценивали методом иммуногистохимии с использованием кроличьего моноклонального анти-PD-L1 клона SP142 (Spring Bioscience, Pleasanton, CA, США) и автоматического иммунофлуоресценции Ventana Benchmark ULTRA. Опухоли с ≥ 1 % иммунных клеток с цитоплазматическим и/или мембранным окрашиванием PD-L1 от площади всей опухоли считались PD-L1-положительными.

Оценка содержания субпопуляций лимфоцитов в образцах опухолевой ткани больных была выполнена с помощью проточной цитофлуориметрии, как описано ранее [7]. Использовались следующие антитела: BV570-анти-CD45 (клон HI30, мышиные IgG1, Sony Biotechnology), PerCP/Cy5.5-анти-CD3 (клон UCHT1, Mouse IgG1, Sony Biotechnology), BV650-анти-CD8 (клон SK1, Mouse IgG1, Sony Biotechnology), APC/Cy7-анти-CD20 (клон 2H7, Mouse IgG2b, Sony Biotechnology), BV421-анти-CD274 (PD-L1) (клон M1H3, Mouse IgG1, Sony Biotechnology), AF647-анти-CD326 (EpCAM) (клон 9C4, Mouse IgG2b, Sony Biotechnology), PE/Cy7-анти-T-bet (клон 4B10, Mouse IgG1, Sony Biotechnology), PE-анти-FOXP3 (клон 259D, Mouse IgG1, Sony Biotechnology), AF488-анти-GATA3 (клон 16E10A23, Mouse IgG2b, κ, Sony), AF647-анти-pan-Cytokeratin (клон AE-1/AE-3, Mouse IgG1, Novus). Количество лимфоцитов различных субпопуляций в общей популяции

лейкоцитов выражалось в % от общего количества CD45+EpCAM-pan-Cytokeratin-клеток.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism ver. 9.1.0. Значения изучаемых параметров представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (Q1-Q3)). Для сравнения двух непарных групп использовался U-тест Манна-Уитни, для множества непарных групп – критерий Крускаллы-Уоллиса. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Состав лимфоцитарного инфильтрата при различных молекулярных подтипах рака молочной железы.

Использование проточной цитометрии для анализа гомогенатов свежих тканей позволяет иметь информацию, которую трудно получить из архивных тканей. Этот подход был использован для определения частоты встречаемости субпопуляций лимфоцитов в общей популяции лейкоцитов и расчета относительного количества отдельных PD-L1-положительных субпопуляций, чтобы полностью отразить композицию иммунного инфильтрата опухоли. Все определяемые нами основные популяции лимфоцитов, инфильтрирующих ткань первичной опухоли, обнаруживались у большинства пациенток (рис. 1А). Отмечается, что доли PD-L1-положительных клеток каждой изучаемой субпопуляции не различаются и составляют от 80 до 100 % как в люминальных А ($p=0,2343$), так и в люминальных В HER2- ($p=0,0948$) и HER2+ ($p>0,9999$) опухолях (рис. 1Б).

Оценка соотношения PD-L1-положительных клеток различных субпопуляций лимфоцитов в образцах опухолей различных молекулярных подтипов

Мы наблюдали значимые различия количества PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Так, количество PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов в образцах люминального А (6,90 (1,62–10,38) %) и люминального В HER2- (6,74 (2,61–11,40) %) РМЖ было значимо большим по сравнению с люминальными В HER2+ случаями (0,75 (0,02–1,78) %, $p=0,0240$ и $p=0,0092$, соответственно) (рис. 2А). Значимых различий количества цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), В-лимфоцитов, Th1-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов в микроокружении опухоли в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы не обнаружено (рис. 2А). При расчете доли PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов от общего количества Th2-лимфоцитов оказалось, что доля PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов значимо меньше у больных люминальным В HER2- по сравнению с люминальным

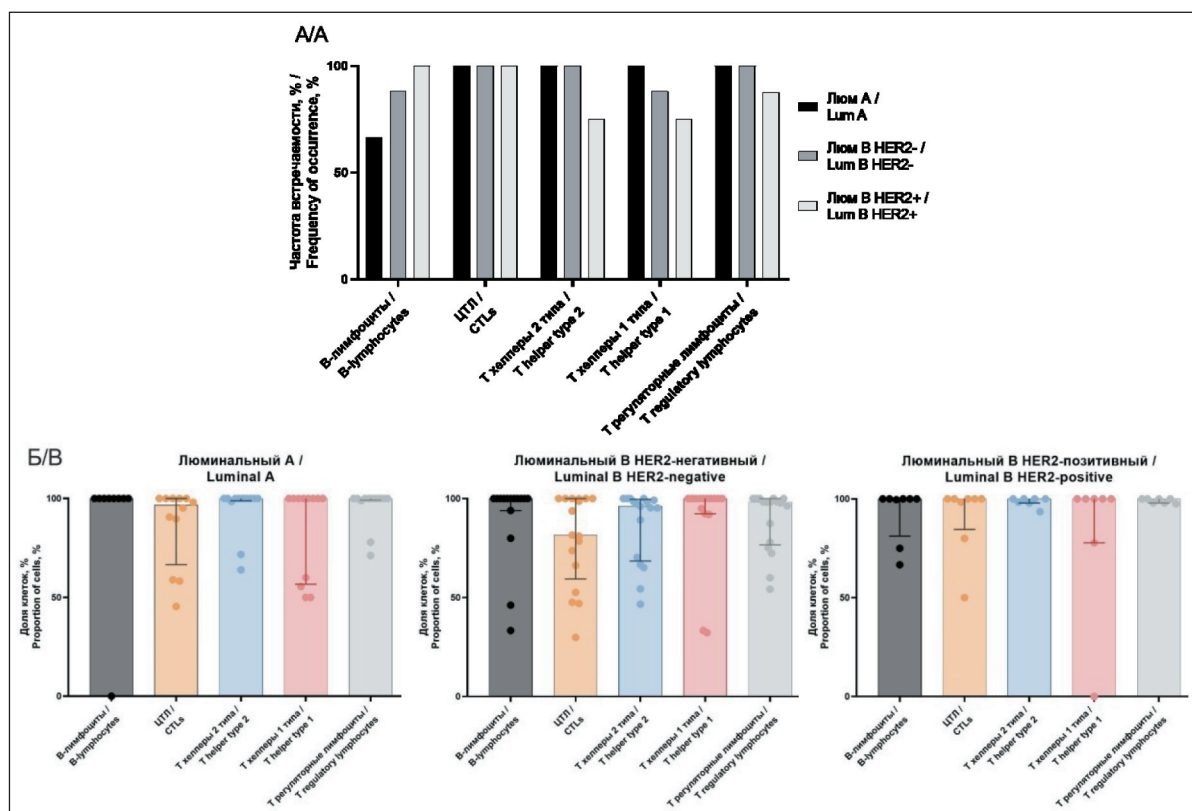


Рис. 1. Представленность изучаемых субпопуляций клеток в микроокружении РМЖ с учетом молекулярно-биологического подтипа: А – частота встречаемости цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), В-лимфоцитов, Т-хелперных лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов в микроокружении РМЖ люминальных подтипов; Б – доля PD-L1-положительных клеток от количества всех клеток изучаемой субпопуляции в микроокружении РМЖ люминальных подтипов.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Representation of the studied cell subpopulations in the microenvironment of breast cancer taking into account the molecular biological subtype: A – the frequency of occurrence of cytotoxic lymphocytes (CTLs), B-lymphocytes, T-helper lymphocytes and T-regulatory lymphocytes in the microenvironment of luminal breast cancer; B – the proportion of PD-L1-positive cells in the number of all cells of the studied subpopulation in the microenvironment of luminal breast cancer. Note: created by the authors

А РМЖ (рис. 2Б). Кроме того, аналогичная закономерность существует и относительно доли Т-регуляторных лимфоцитов.

Оценка соотношения PD-L1-положительных клеток различных субпопуляций лимфоцитов в образцах опухолей с различным PD-L1-статусом

В нашем исследовании 62,2 % (23/37) опухолей имели PD-L1+ статус. Далее все больные РМЖ были разделены на 2 подгруппы на основании их различного статуса экспрессии PD-L1. Мы оценили вариабельность экспрессирующих PD-L1 лимфоцитов в опухолях с положительным PD-L1-статусом. Цитотоксические лимфоциты, Th2-лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты составляли большую часть PD-L1-положительных иммунных клеток в микроокружении рака молочной железы, и их количество в PD-L1-положительных опухолях люминального В HER2- значимо превышало соответствующие показатели в PD-L1-отрицательных опухолях. Прочих существенных различий в составе иммунных субпопуляций между PD-L1-позитивными и PD-L1-негативными опухолями

других люминальных подтипов не выявлено (рис. 3).

Обсуждение

Разработка подходов к терапии РМЖ, основанных на модуляции иммунной системы, началась более 25 лет назад. Однако резкое увеличение количества клинических исследований, в которых бы тестировались иммунотерапевтические стратегии, связано с открытием ИИКТ [8]. К январю 2022 г. зарегистрировано 450 исследований, включающих проведение терапии ИИКТ, посвященных РМЖ.

При люминальном РМЖ первые попытки сочетания ИИКТ и химиотерапии у больных с метастатическим раком были неутешительными [9]. Однако при ранних формах люминального РМЖ терапия пембролизумабом приводила к увеличению частоты полного морфологического ответа с 13 до 30 % [10]. При тройном негативном подтипе РМЖ частота полного морфологического ответа при терапии пембролизумабом составила 60 %, при стандартной химиотерапии – 20 % [10]. Таким образом, несмотря на скромную эффективность, активность пембролизумаба при

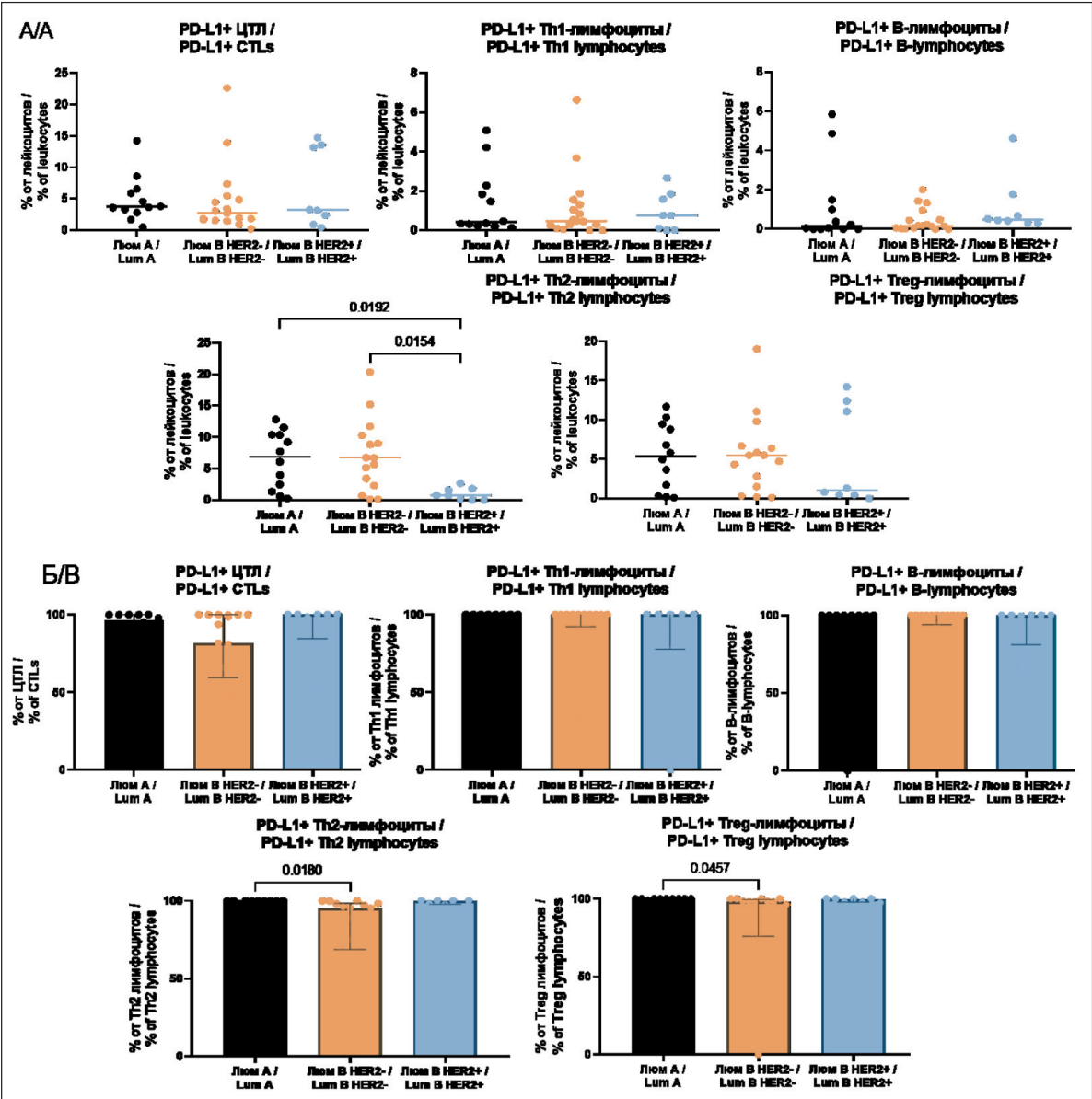


Рис. 2. Количество PD-L1-положительных клеток изучаемых субпопуляций в микроокружении РМЖ различных люминальных подтипов в расчете на общее количество лейкоцитов (А) и на количество клеток данной популяции (Б).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The number of PD-L1-positive cells of the studied subpopulations in the microenvironment of luminal breast cancer among the total number of leukocytes (A) and the number of cells in this population (B). Note: created by the authors

PD-L1-положительных люминальных РМЖ обнаруживается, клинические исследования в этом направлении продолжаются.

Экспрессия PD-L1 при РМЖ может обнаруживаться как в опухолевых, так и в иммунных клетках. Однако при назначении ИИКТ у больных РМЖ оценка PD-L1-статуса должна проводиться в иммунных клетках. Это подчеркивает важность изучения особенностей опухолевого микроокружения, основным подходом к которому является раскрытие его гетерогенности [11], в частности субпопуляций PD-L1-положительных лимфоцитов. В нашем исследовании мы выявили существенное разнообразие субпопуляционного состава лимфоцитов опухолевого микроокружения в образцах

всех изучаемых нами молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Действительно, все изучаемые нами клетки встречались в микроокружении опухоли в подавляющем большинстве случаев, и среди клеток каждой субпопуляции преимущественно встречались PD-L1-положительные (рис. 1). PD-L1 обычно не экспрессируется в нормальной ткани молочной железы ни в эпителиальных, ни в иммунных клетках [12]. Иными словами, появление PD-L1-положительных лимфоцитов в опухолевой ткани вызвано протекающим патологическим процессом. Считается, что главным аутокринным индуктором экспрессии PD-L1 является IFN- γ , главными продуцентами которого называют CD8+ Т-клетки и CD4+Th1-клетки [13]. Однако

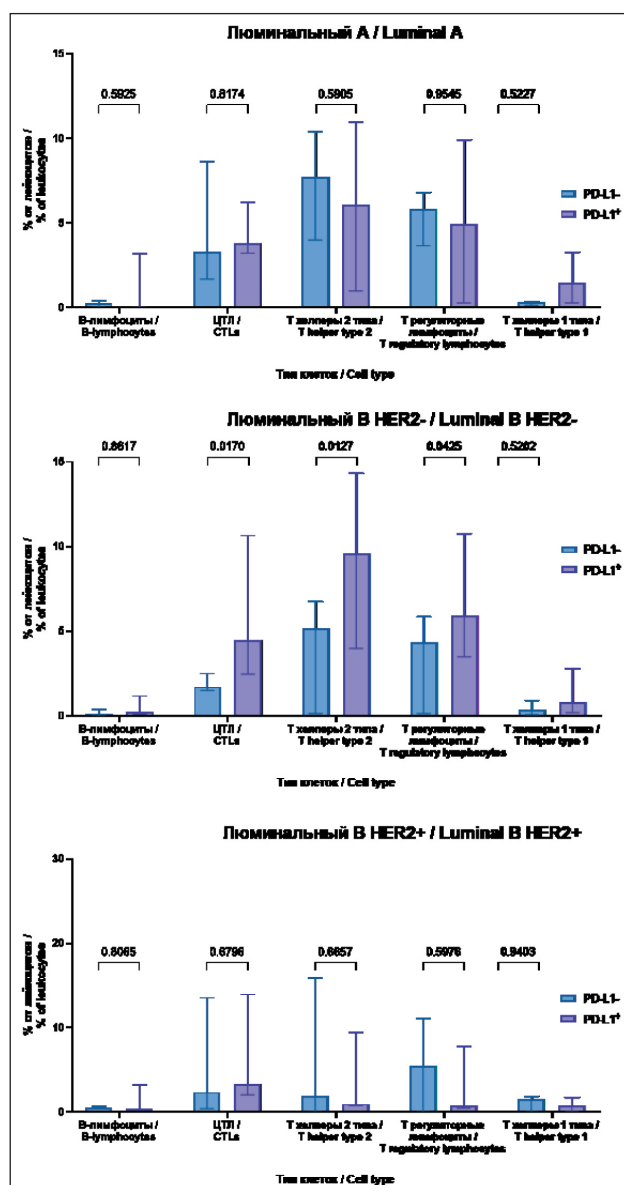


Рис. 3. Количество PD-L1-положительных клеток различных субпопуляций лимфоцитов в образцах опухолей с различным PD-L1-статусом у больных люминальными формами РМЖ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. The number of PD-L1-positive cells of various subpopulations of lymphocytes in tumor samples with different PD-L1 status in patients with luminal breast cancer. Note: created by the authors

исследования показывают, что опухоли с высоким содержанием клеток Th2-подобной иммуновоспалительной реакции имеют высокий уровень IFN- γ [14]. В нашем исследовании наличие в микроокружении опухоли PD-L1-положительных Th2-клеток, В-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов согласуется с наблюдениями авторов, поскольку доля PD-L1-положительных клеток среди всех перечисленных популяций преобладала.

По нашим данным, в опухоли соседствовали иммунные клетки, формирующие различные типы иммуновоспалительных реакций: Th1-лимфоциты

и цитотоксические лимфоциты, Th2-лимфоциты и В-лимфоциты (рис. 1). Возможность такого события обсуждалась и ранее [15]. Однако наше исследование дополняет эти данные, указывая на то, что гетерогенным является и состав PD-L1-положительных лимфоцитов.

По нашим данным, клеточный состав PD-L1-положительных лимфоцитов различается между люминальными подтипами РМЖ только по количеству Th2-лимфоцитов – значимо меньшее их количество определяется в люминальном В HER2+ подтипе (рис. 2). Возможно, этим отчасти объясняется противоречивая прогностическая и предиктивная значимость микроокружения при люминальных формах РМЖ, когда их рассматривают как один молекулярный подтип [4]. Насколько нам известно, ранее экспрессия PD-L1 на Th2-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, отдельно от общей популяции CD4+ лимфоцитов в ткани РМЖ не оценивалась. В классическом понимании Th2-лимфоциты связаны с неблагоприятным исходом при РМЖ, но последние работы все же содержат некоторые противоречия. В исследовании L. Le et al. люминальные опухоли с высоким уровнем Th2 демонстрировали большую частоту полного патологического ответа [14]. В другой работе показаны критическая положительная роль CD4+ Th2-лимфоцитов в иммунном ответе против рака молочной железы, которая опосредуется переходом клеток опухоли в терминальное состояние эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), и подавление пролиферативной активности под действием IL-3, IL-5, и GM-CSF [16]. Экспрессия PD-L1 на лимфоцитах защищает последние от гибели, в том числе и от снижения способности синтезировать цитокины. Показано, что применение ИИКТ не приводит к восстановлению дисбаланса Th1/Th2 и Th17/Treg лимфоцитов, которое могло иметься перед началом терапии, а также не приводит к снижению уровня таких цитокинов, как IL-4, TGF- β и IL-17 [17]. Th2-подобная «противовоспалительная» фаза воспаления является «пререгенераторным» процессом, для которого характерны не столько эффекторные иммунные реакции, сколько стимуляция фибробластов/миофибробластов к продукции компонентов межклеточного матрикса и эпителия к регенерации. Эпителий, включая клетки карцином, под влиянием цитокинов иммуновоспалительных реакций Th2-типа, прежде всего TGF β , претерпевает ЭМП, при этом пролиферативная способность ингибируется. В нашем исследовании уровень PD-L1-положительных Th2-лимфоцитов был значимо ниже при люминальном В HER2+ подтипе, по сравнению с более благоприятными люминальным А и люминальным В HER2- подтипами. Интересно, что при пересчете не на абсолютное количество лимфоцитов, а на количество лимфоцитов изучаемой популяции мы наблюдали другие закономерности – сниженную долю PD-L1-положительных

Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов у больных люминальным В HER2-подтипом по сравнению с люминальным А. Каждая из исследуемых нами популяций лимфоцитов может быть в опухоли в двух состояниях – с экспрессией PD-L1 и без. Что касается функционального состояния, то на данный момент нет убедительных данных, говорящих о том, сопряжена ли экспрессия PD-L1 с большей функциональной активностью клетки. Вероятнее, активность клеток будет в большей степени зависеть от микроокружения. Конечно, представляет интерес более тщательная оценка различной функциональной активности каждой популяции и не только в модельных системах, но и на клиническом материале.

Мы наблюдали сопоставимое количество различных субпопуляций PD-L1-положительных лимфоцитов в опухолях с различным PD-L1-статусом люминального А и люминального В HER2+ подтипов РМЖ (рис. 3). В свою очередь, только в люминальных В HER2-опухолях разного PD-L1-статуса количество PD-L1-положительных лимфоцитов значительно различалось. В PD-L1-положительных опухолях было большее количество цитотоксических лимфоцитов, Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов. Интересно, но существуют данные о том, что высокий уровень Th2-лимфоцитов связан с высокой мутационной нагрузкой, а также с

выраженной инфильтрацией Th1-лимфоцитами и CD8-лимфоцитами при люминальном РМЖ [14]. Для интерпретации этих данных важен PD-L1-статус иммунитов, который в исследовании не учитывался. Наши результаты подчеркивают необходимость учета принадлежности РМЖ к конкретному молекулярно-биологическому подтипу при использовании параметров микроокружения в качестве маркеров прогноза или предсказания эффектов терапии.

Заключение

Результаты исследования позволяют рассуждать о том, в каких случаях использование ИИКТ у больных люминальными подтипами РМЖ будет эффективно. Можно предполагать, что ответы будут разными у больных люминальным А и люминальным В HER2+ подтипами по сравнению с люминальным В HER2-подтипом. Основываясь на явной связи экспрессии PD-L1 с высоким уровнем как цитотоксических лимфоцитов, так и Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов, следует говорить о выраженной гетерогенности иммунновоспалительной реакции. Данный факт не позволяет однозначно предполагать, в каких случаях ИИКТ окажет положительный эффект. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mezheyeuski A., Backman M., Mattsson J., Martin-Bernabé A., Larsson C., Hrynchuk I., Hammarström K., Ström S., Ekström J., Mauchanski S., Khelashvili S., Lindberg A., Agnarsdóttir M., Edqvist P.H., Huvila J., Segersten U., Malmström P.U., Botling J., Nodin B., Hedner C., Borg D., Brändstedt J., Sartor H., Leandersson K., Glimelius B., Portyanko A., Ponten F., Jirström K., Mücke P., Sjöblom T. An immune score reflecting pro- and anti-tumoural balance of tumour microenvironment has major prognostic impact and predicts immunotherapy response in solid cancers. *EBioMedicine*. 2023; 88. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104452.
2. Löönd F., Tiede S., Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *Br J Cancer*. 2021; 125(2): 164–75. doi: 10.1038/s41416-021-01328-7.
3. Archetti M., Pienta K.J. Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19(2): 110–7. doi: 10.1038/s41568-018-0083-7.
4. Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 1150. doi: 10.1186/s12885-020-07654-y.
5. Debien V., De Caluwé A., Wang X., Piccart-Gebhart M., Tuohy V.K., Romano E., Buisseret L. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. *NPJ Breast Cancer*. 2023; 9(1): 7. doi: 10.1038/s41523-023-00508-3.
6. Badve S.S., Penault-Llorca F., Reis-Filho J.S., Deurloo R., Sizopikou K.P., D'Arrigo C., Viale G. Determining PD-L1 Status in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Lessons Learned From IMpassion130. *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(5): 664–75. doi: 10.1093/jnci/djab121.
7. Таширева Л.А., Калинин А.Ю., Геращенко Т.С., Савельева О.Е., Перельмутер В.М. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных раком молочной железы в зависимости от статуса PD-L1. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023; 22(1): 88–95. [Tashireva L.A., Kalinchuk A.Yu. Gerashchenko T.S., Savelyeva O.E., Perelmutter V.M. Subpopulations of B lymphocytes in patients with breast cancer depending on the PD-L1 status. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023; 22(1): 88–95. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-1-88-95.
8. Esteva F.J., Hubbard-Lucey V.M., Tang J., Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3): 175–86. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30026-9.
9. Tolaney S.M., Barroso-Sousa R., Keenan T., Li T., Trippa L., Vaz-Luis I., Wulf G., Spring L., Sinclair N.F., Andrews C., Pittenger J., Richardson E.T., Dillon D., Lin N.U., Overmoyer B., Partridge A.H., Van Allen E., Mittendorf E.A., Winer E.P., Krop I.E. Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(10): 1598–605. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3524.
10. Nanda R., Liu M.C., Yau C., Shatsky R., Pusztai L., Wallace A., Chien A.J., Forero-Torres A., Ellis E., Han H., Clark A., Albain K., Boughey J.C., Jaskowiak N.T., Elias A., Isaacs C., Kemmer K., Helsten T., Majure M., Stringer-Reasor E., Parker C., Lee M.C., Haddad T., Cohen R.N., Asare S., Wilson A., Hirst G.L., Singhrao R., Steeg K., Asare A., Matthews J.B., Berry S., Sanil A., Schwab R., Symmans W.F., van 't Veer L., Yee D., DeMichele A., Hylton N.M., Melisko M., Perlmutter J., Rugo H.S., Berry D.A., Esserman L.J. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(5): 676–84. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650.
11. Bareche Y., Buisseret L., Gruosso T., Girard E., Venet D., Dupont F., Desmedt C., Larsimont D., Park M., Rothé F., Stagg J., Sotiriou C. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(7): 708–19. doi: 10.1093/jnci/djz208.
12. Núñez Abad M., Calabuig-Fariñas S., Lobo de Mena M., Torres-Martínez S., García González C., García García J.A., Iranzo González-Cruz V., Camps Herrero C. Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) as Immunotherapy Biomarker in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(2): 307. doi: 10.3390/cancers14020307.
13. Chen S., Crabill G.A., Pritchard T.S., McMiller T.L., Wei P., Pardoll D.M., Pan F., Topalian S.L. Mechanisms regulating PD-L1 expression on tumor and immune cells. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 305. doi: 10.1186/s40425-019-0770-2.
14. Le L., Tokumaru Y., Oshi M., Asaoka M., Yan L., Endo I., Ishikawa T., Futamura M., Yoshida K., Takabe K. Th2 cell infiltrations predict neoadjuvant chemotherapy response of estrogen receptor-positive breast cancer. *Gland Surg*. 2021; 10(1): 154–65. doi: 10.21037/gs-20-571.
15. Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Mansikh V.N., Savelyeva O.E., Kaygorodova E.V., Zavyalova M.V. Heterogeneity and Plasticity of Immune Inflammatory Responses in the Tumor Microenvironment: Their Role in the Antitumor Effect and Tumor Aggressiveness. *Biol Bull Rev*. 2018; 8: 431–48. doi: 10.1134/S2079086418050055.

16. Boieri M., Malishkevich A., Guennoun R., Marchese E., Kroon S., Trerice K.E., Awad M., Park J.H., Iyer S., Kreuzer J., Haas W., Rivera M.N., Demehri S. CD4+ T helper 2 cells suppress breast cancer by inducing terminal differentiation. *J Exp Med.* 2022; 219(7). doi: 10.1084/jem.20201963.

17. Wu D., Liu Y., Pang N., Sun M., Wang X., Haridia Y., Zhao F., Qin Y., Fan W., Guo X., Ding J. PD-1/PD-L1 pathway activation restores

the imbalance of Th1/Th2 and treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(43). doi: 10.1097/MD.00000000000017608.

Поступила/Received 02.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 20.06.2023

Принята к публикации/Accepted 03.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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.

Калинчук Анна Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3763-0291. Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Алифанов Владимир Валерьевич, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7943-5548. Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

Григорьева Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Андрюхова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1543-6546. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

Попова Наталия Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Таширева Любовь Александровна: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация результатов, написание статьи.

Калинчук Анна Юрьевна: сбор материала исследования.

Алифанов Владимир Валерьевич: сбор материала исследования.

Григорьева Евгения Сергеевна: сбор материала исследования.

Андрюхова Елена Сергеевна: сбор материала исследования.

Крахмаль Надежда Валерьевна: сбор материала исследования, анализ научной работы.

Попова Наталия Олеговна: сбор материала исследования, анализ научной работы.

Перельмутер Владимир Михайлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

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

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10033).
Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 7 от 25.08.2020.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

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

Anna Yu. Kalinchuk, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Vladimir V. Alifanov, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

Evgeniya S. Grigoryeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Elena S. Andriukhova, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023, Author ID (Scopus): 57345049300, ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Nadezhda V. Krakhmal, MD, PhD, Assistant of Professor, 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): S-3799-2016. Author ID (Scopus): 56678622400. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lyubov A. Tashireva: development of the concept and design, analysis and interpretation of the results, writing the manuscript.

Anna Yu. Kalinchuk: data collection.

Vladimir V. Alifanov: data collection.

Evgeniya S. Grigoryeva: data collection.

Elena S. Andriukhova: data collection.

Nadezhda V. Krakhmal: data collection and analysis.

Natalia O. Popova: data collection and analysis.

Vladimir M. Perelmutter: critical revision with valuable intellectual content, final editing and approval of the 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 work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10033). The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk National Research Medical Center.

Conflict of interests

Prof. Perelmutter 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 Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 7 dated August 25, 2020.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костянко М.В. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 73–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85

For citation: Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordееva L.A., Bayramov P.V., Verzhbitskaya N.E., Antonov A.V., Kolpinsky G.I., Kostyanko M.V. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 73–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85

АНТИТЕЛА И АНТИ-АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ, И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Глушков¹, Е.Г. Поленок¹, Л.А. Гордеева¹, П.В. Байрамов²,
Н.Е. Вержбицкая², А.В. Антонов², Г.И. Колпинский^{3,4}, М.В. Костянко⁴

¹Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии
СО РАН»

Россия, 650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10

²ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»

Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35

³ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»

Россия, 650066, г. Кемерово, пр-т Октябрьский, 53/1

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

Аннотация

Цель исследования – выявление взаимосвязей уровней антител, специфичных к эстрадиолу и прогестерону (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg), и соответствующих антиидиотипических антител (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в сыворотке крови у больных раком молочной железы (РМЖ) с содержанием в опухоли Ki67-положительных клеток. **Материал и методы.** Содержание антител в сыворотке крови больных РМЖ I стадии (n=522) и II–IV стадий (n=578) исследовали с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, используя в качестве адсорбированных антигенов конъюгаты E2 и Pg с белком-носителем и моноклональные антитела против E2 и Pg соответственно. Уровень Ki67 в опухолях исследовали с помощью иммуногистохимического метода. Статистический анализ результатов выполняли, используя программу Statistica 8.0. **Результаты.** У больных РМЖ I стадии искомым взаимосвязей не выявлено. У больных РМЖ II–IV стадий при совместном повышении уровней IgA₁-E2 и IgA₁-Pg опухоли с высоким содержанием Ki67+ клеток (>20,0 %) встречались чаще, чем у больных с их низкими уровнями (68,8 vs 58,0 %, p=0,02). Напротив, при одновременном повышении уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg опухоли с Ki67>20,0 % встречались реже, чем у больных с их высокими уровнями (49,6 vs 65,2 %, p=0,002). У больных с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в комбинации с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg опухоли с Ki67>20,0 % обнаруживали в 42,9 % случаев при I стадии и в 77,1 % при II–IV стадиях (p<0,001). У больных РМЖ с обратным соотношением исследуемых антител эта разница практически отсутствовала (46,7 и 48,2 % соответственно, p=0,985). **Заключение.** Антитела против E2 и Pg синергически стимулируют, а соответствующие антиидиотипические антитела синергически угнетают пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ. Иммуноанализ антител и анти-антител к стероидным гормонам рекомендуется для исследования механизмов прогрессирования других гормонозависимых новообразований у человека.

Ключевые слова: антитела, эстрадиол, прогестерон, Ki67, рак молочной железы.

ANTIBODIES AND ANTI-ANTIBODIES SPECIFIC TO ESTRADIOL AND PROGESTERONE AND TUMOR PROLIFERATION IN BREAST CANCER PATIENTS

A.N. Glushkov¹, E.G. Polenok¹, L.A. Gordeeva¹, P.V. Bayramov²,
N.E. Verzhbitskaya², A.V. Antonov², G.I. Kolpinsky^{3,4}, M.V. Kostyanko⁴

¹Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS
10, Leningradsky Ave., Kemerovo, 650065, Russia

²Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after. M.S. Rappoport
35, Volgogradskaya St., Kemerovo, 650036, Russia

³Clinical Consultative and Diagnostic Center named after. I.A. Kolpinsky
53/1, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, 650066, Russia

⁴Kemerovo State University
6, Krasnaya St., Kemerovo, 650000, Russia

Abstract

The study was aimed to determine the interrelations between levels of serum antibodies specific to estradiol and progesterone (IgA₁-E2 and IgA₁-Pg) and corresponding antiidiotypic antibodies (IgG₂-E2 and IgG₂-Pg) and tumor Ki67 positive cells in breast cancer patients (BCP). **Material and Methods.** The content of these antibodies in the blood serum of BCP (522 at the I stage and 578 at the II–IV stages) was studied using non-competitive enzyme immunoassay. Ki67 was determined using immunohistochemical method. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 8.0 software. **Results.** There were no revealed the desired associations in BCP I stage. Tumors with high levels of Ki67 positive cells (>20,0 %) were found more often in BCP II–IV stages with high serum levels of IgA₁-E2 together with IgA₁-Pg than in BCP with low levels of these antibodies (68.8 vs 58.0 %, p=0.02). In contrast, tumors with Ki67>20,0 % were revealed less often in BCP with high levels of IgG₂-E2 together with IgG₂-Pg (49.6 vs 65.2 %, p=0.002). Tumors with high levels of Ki67 positive cells were revealed in 42.9 % BCP I stage and in 77.1 % BCP II–IV stages with high serum levels of IgA₁-E2 and IgA₁-Pg in combination with low serum levels of IgG₂-E2 and IgG₂-Pg (p<0.001). There were no such differences between BCP I and II–IV stages with low levels of IgA₁-E2 and IgA₁-Pg in combination with high levels of IgG₂-E2 and IgG₂-Pg (46.7 vs 48.2 %, accordingly, p=0.985). **Conclusion.** Antibodies against E2 and Pg synergistically promoted, but corresponding antiidiotypic antibodies synergistically inhibited the tumors proliferation in BCP. Immunoassay of antibodies and anti-antibodies to steroids is recommended for research of human hormone-dependent neoplasms progression.

Key words: antibodies, estradiol, progesterone, Ki67, breast cancer.

Введение

Основной причиной онкологической смертности женского населения России и других экономически развитых стран остается рак молочной железы (РМЖ) [1]. Выявление и широкое клиническое применение внутриклеточных биологических маркеров диагностики и прогнозирования роста опухоли способствуют повышению эффективности лечения и сдерживанию роста смертности от РМЖ. Одним из таких маркеров является протеин Ki67, экспрессия которого в злокачественных клетках отражает пролиферативную активность опухоли и служит важным критерием в определении молекулярно-биологического подтипа РМЖ [2, 3].

Известное влияние на возникновение и рост РМЖ оказывают внеклеточные факторы сыворотки крови: стероидные гормоны и стероид-связывающий глобулин [4, 5]. Гораздо менее исследованным остается участие антител, специфичных к стероидным гормонам и к их клеточным

рецепторам, в патогенезе гормонозависимых опухолей. Ранее в экспериментах показано, что иммунизация животных против стероидных гормонов приводила к повышению их концентрации в сыворотке крови [6–8]. Прививаемость и последующий рост мышинной аденокарциномы молочной железы после трансплантации клеток МТ/W9А замедлялись у животных, иммунизированных конъюгатом эстрадиола (Е2) с белком-носителем, по мнению авторов, за счет связывания Е2 специфическими антителами в сыворотке крови [9]. У больных РМЖ повышенные уровни антител против Е2 встречались чаще, чем у здоровых женщин [10]. Совместное влияние Е2 и прогестерона (Pg) на прогрессирование РМЖ предполагает вероятное совместное участие специфических к ним антител в модуляции пролиферативной активности опухоли. Однако до сих пор такое участие не было исследовано. Еще меньше данных о роли антител против стероидных рецепторов в канцерогенезе молочной железы. В модельных экспериментах

in vitro показаны внегеномные эффекты антител против рецепторов E2 и Pg, блокирующие или имитирующие действие соответствующих гормонов на различные клетки-мишени [11–14], в том числе на культивируемые клетки опухоли молочной железы [15–18]. Агонистическое или антагонистическое действие в зависимости от условий эксперимента проявляли *in vitro* и *in vivo* антиидиотипические антитела, распознающие гормон-связывающие сайты моноклональных антител против E2 и реагирующие с E2-рецептором [19, 20].

Аутоантитела против E2-рецептора у больных РМЖ описаны в единственной работе [21], их уровень в сыворотке превышал таковой у здоровых женщин и прямо коррелировал с экспрессией Ki67 в опухоли. Одновременное повышение уровней антиидиотипических антител к E2 и Pg у больных РМЖ обнаруживали чаще, чем у здоровых женщин [22]. Согласно известной теории Йерне [23], образование антиидиотипических антител происходит в ответ на появление идиотипических антител, индуцируемых чужеродным агентом. Поэтому можно предположить, что аутоантитела против E2 и Pg индуцируют синтез соответствующих антиидиотипических антител и их уровни в сыворотке крови больных РМЖ должны быть взаимосвязанными. Однако справедливость этого предположения остается неподтвержденной.

Одновременное влияние идиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, и соответствующих антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ ранее не было исследовано. Изучение указанных антител во взаимодействии с внутриклеточными опухолевыми маркерами представляется актуальным ввиду перспективности их анализа в сыворотке крови в качестве дополнительных маркеров прогноза роста и метастазирования РМЖ и других гормонозависимых новообразований.

Цель исследования – выявление предполагаемых взаимосвязей антител класса А, специфичных к E2 и Pg (IgA₁-E2 и IgA₁-Pg), и соответствующих антиидиотипических антител класса G (IgG₂-E2 и IgG₂-Pg) в сыворотке крови больных РМЖ с содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток.

Материал и методы

Исследовали сыворотку крови 1100 женщин в постменопаузе с диагнозом: Инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа. Все обследуемые женщины впервые поступили на лечение в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. До обращения к онкологу пациентки не получали специального противоопухолевого лечения, в том числе гормонозаместительной терапии. По классификации TNM рак молочной железы I стадии диагностирован в 47,5 %, II стадии – в 38,4 %, III стадии – в 12,9 %, IV стадии – в 1,2 % случаев. Медиана возраста

составила 65 лет (интерквартильный размах 59–71 год).

Маркер пролиферативной активности опухолевой клетки Ki67 в опухолевых клетках определили с помощью стандартного иммуногистохимического (ИГХ) метода. Материалом для исследования служили трепан-биоптаты, ИГХ-анализ Ki67 выполнялся с помощью кроличьих антител против Ki67 (клон 30-9 CONFIRM, Ventana, США).

Периферическую кровь для исследования забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013) и согласно «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003). Забор крови осуществлялся до начала противоопухолевого лечения. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН. Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Идиотипические антитела класса А, специфичные к эстрадиолу и прогестерону (IgA₁-E2, IgA₁-Pg), определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа по методике [24], где в качестве антигена на пластике были иммобилизованы конъюгаты E2 или Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Комплекс антиген-антитело выявляли с помощью козьих антител против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/10000. Оптическую плотность ферментативной реакции измеряли на фотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, Финляндия) при длине волны 450 нм. Уровни IgA₁-E2 и IgA₁-Pg выражали в условных единицах и рассчитывали по формуле

$$\text{IgA}_1\text{-X} = (\text{OD}_{\text{X-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}},$$

где X=E2 или Pg, OD_{X-BSA} – связывание идиотипических антител с конъюгатом гаптен-BSA; OD_{BSA} – фоновое связывание с белком-носителем BSA.

Антиидиотипические антитела класса G, специфичные к E2 и Pg (IgG₂-E2, IgG₂-Pg), определяли методом неконкурентного полуколичественного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 или Pg по методике [24]. Связавшиеся с моноклональными антителами IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выявляли с помощью козьих антител против IgG человека, меченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000. Уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg выражали в условных единицах и рассчитывали по формуле

$$\text{IgG}_2\text{-X} = (\text{OD}_{\text{X-МАТ}} - \text{OD}_{\text{фон}}) / \text{OD}_{\text{фон}},$$

Таблица 1/Table 1

Частота низких ($\leq 20\%$) и высоких ($>20\%$) уровней Ki67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ I, II и III–IV стадий

Frequencies of low ($\leq 20\%$) and high ($>20\%$) levels of Ki67 positive cells in tumor in BCP I, II and III–IV stages						
Ki67 в опухоли/ Tumor Ki67	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)	РМЖ II стадия/ BCP II stage (n=422)	РМЖ III–IV стадии/ BCP III–IV stages (n=156)	χ^2 , (p) df=1 I–II стадии/ I–II stages	χ^2 , (p) df=1 I – (III–IV) стадии/ I – (III–IV) stages	χ^2 , (p) df=1 II – (III–IV) стадии/ II – (III–IV) stages
Ki67 $\leq 20\%$	304 (58,2 %)	167 (39,6 %)	55 (35,3 %)	31,8	39,9	0,7
Ki67 $>20\%$	218 (41,8 %)	255 (60,4 %)	101 (64,7 %)	(<0,001)	(<0,001)	(0,395)
χ^2 , (p) df=2	44,1 (<0,001)					

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

где X=E2 или Pg, OD_{X-МАТ} – связывание антиидиотипических антител с моноклональными антителами (МАТ) против E2 или Pg; OD_{фон} – фоновое связывание меченных пероксидазой хрена козьих антител против IgG человека с моноклональными антителами против E2 или Pg без добавления сывотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Тип распределения исследуемых показателей оценили с помощью W-критерий Шапиро–Уилка. Поскольку показатели имели ненормальный характер распределения, для их оценки в дальнейшем использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p<0,05$. Оптимальные пороги отсечения (cut-off value) уровней исследуемых антител были рассчитаны с помощью ROC-анализа между больными РМЖ I стадии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($>20\%$) процентным содержанием Ki67 положительных клеток в опухоли [25].

Результаты

Сначала исследовали распределение больных РМЖ по стадиям в соответствии с низким ($\leq 20\%$) и высоким ($>20\%$) содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток (табл. 1). Выяснилось, что у больных РМЖ II и III–IV стадий новообразования с низкими уровнями Ki67 экспрессирующих клеток встречалось реже (39,6 и 35,3 %), чем при опухоли с высокими уровнями Ki67 (60,4 и 64,7 %), по сравнению с больными РМЖ I стадии (58,2 и 41,8 % соответственно). Таким образом, пролиферативная активность опухоли у больных РМЖ II и III–IV стадиями была выше, чем у больных РМЖ I стадии. Отсутствие значимых различий между больными со II и III–IV стадиями по удельному весу опухолей и с низкой, и с высокой пролиферативной активностью послужило основанием условного объединения их в отдельную подгруппу при дальнейшем анализе.

Далее рассчитали пороговые значения уровней исследуемых антител (cut-off), по которым больные РМЖ I стадии с высоким и низким содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток имели наибольшие различия. Таковыми оказались: для IgG₂-E2=4,0; IgG₂-Pg=2,5; IgA₁-E2=3,0; IgG₂-Pg=2,0. После этого провели анализ распределения больных РМЖ по высоким и низким уровням антител при разных стадиях заболевания.

В табл. 2 приведены результаты такого анализа по уровням IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, каждого по отдельности (позиции 1 и 2) и в четырех возможных индивидуальных сочетаниях их низких и высоких уровней. Выяснилось, что по соотношениям низких и высоких уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, равно как и по удельному весу их сочетаний, больные РМЖ I, II и III–IV стадий не имели существенных различий. Аналогичные результаты получены при анализе IgA₁-E2 и IgA₁-Pg (табл. 3), то есть образование исследуемых идиотипических и антиидиотипических антител не зависело от стадии заболевания. Отсутствие различий между больными РМЖ II и III–IV стадий позволяет объединить их в отдельную подгруппу (как и в предыдущем разделе) для дальнейшего поиска наиболее общих закономерностей в соответствии с целью исследования.

При изучении кооперативного участия идиотипических и антиидиотипических антител к стероидным гормонам необходимо, прежде всего, выяснить, взаимосвязано ли их образование в конкретной ситуации у больных РМЖ. По результатам, представленным в табл. 4, стало очевидным, что высоким уровням IgG₂-E2 соответствуют только высокие уровни IgG₂-Pg, но не IgA₁-E2 и IgA₁-Pg. И наоборот, высоким уровням IgA₁-E2 соответствуют высокие уровни IgA₁-Pg, но не IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. Выявленные особенности оказались одинаковыми у пациенток с РМЖ I и II–IV стадий. Иными словами, образование антиидиотипических антител не зависит от уровня идиотипических антител, как можно было бы предположить, исходя из общеизвестной теории

Таблица 2/Table 2

Частота низких и высоких уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg и их индивидуальных комбинаций у больных РМЖ I, II и III–IV стадий

Frequencies of low and high levels of IgG₂-E2 and IgG₂-Pg and their personal combinations in BCP I, II and III–IV stages

Антитела и их комбинации/ Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)	РМЖ II стадия/ BCP II stage (n=422)	РМЖ III–IV стадии/ BCP III–IV stages (n=156)	χ^2 , (p) df=1 I–II стадии/ I–II stages	χ^2 , (p) df=1 I – (III–IV) стадии/ I – (III–IV) stages	χ^2 , (p) df=1 II – (III–IV) стадии/ II – (III–IV) stages
1.1 IgG ₂ -E2≤4	279 (53,4 %)	250 (59,2 %)	100 (64,1 %)	2,9	5,1	0,9
1.2 IgG ₂ -E2>4	243 (46,6 %)	172 (40,8 %)	56 (35,9 %)	(0,086)	(0,016)	(0,334)
2.1 IgG ₂ -Pg≤2,5	274 (52,5 %)	208 (49,3 %)	76 (48,7 %)	0,8	0,5	0,01
2.2 IgG ₂ -Pg>2,5	248 (47,5 %)	214 (50,7 %)	80 (51,3 %)	(0,361)	(0,462)	(0,977)
3.1 IgG ₂ -E2≤4 + IgG ₂ -Pg≤2,5	168 (32,2 %)	138 (32,7 %)	53 (34,0 %)	0,01	0,1	0,04
				(0,921)	(0,748)	(0,849)
3.2 IgG ₂ -E2>4 + IgG ₂ -Pg≤2,5	106 (20,3 %)	70 (16,6 %)	23 (14,7 %)	1,1	1,5	0,2
				(0,298)	(0,225)	(0,692)
3.3 IgG ₂ -E2≤4 + IgG ₂ -Pg>2,5	111 (21,3 %)	112 (26,5 %)	47 (30,1 %)	1,2	1,3	0,1
				(0,281)	(0,255)	(0,799)
3.4 IgG ₂ -E2>4 + IgG ₂ -Pg>2,5	137 (26,2 %)	102 (24,2 %)	33 (21,2 %)	0,2	0,9	0,3
				(0,633)	(0,338)	(0,589)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Частота низких (≤) и высоких (>) уровней IgA₁-E2 и IgA₁-Pg и их индивидуальных комбинаций у больных РМЖ I, II и III–IV стадий

Frequencies of low (≤) and high (>) levels of IgA₁-E2 and IgA₁-Pg and their personal combinations in BCP I, II and III–IV stages

Антитела и их комбинации/ Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)	РМЖ II стадия/ BCP II stage (n=422)	РМЖ III–IV стадии/ BCP III–IV stages (n=156)	χ^2 , (p) df=1 I–II стадии/ I–II stages	χ^2 , (p) df=1 I – (III–IV) стадии/ I – (III–IV) stages	χ^2 , (p) df=1 II – (III–IV) стадии/ II – (III–IV) stages
1.1 IgA ₁ -E2≤3	290 (55,6 %)	231 (54,75)	87 (55,8 %)	0,03	0,01	0,01
1.2 IgA ₁ -E2>3	232 (44,4 %)	191 (45,3 %)	69 (44,2 %)	(0,853)	(0,964)	(0,899)
2.1 IgA ₁ -Pg≤2	287 (54,9 %)	223 (52,8 %)	78 (50,0 %)	0,3	1,0	0,3
2.2 IgA ₁ -Pg>2	235 (45,1 %)	199 (47,2 %)	78 (50,0 %)	(0,556)	(0,316)	(0,607)
3.1 IgA ₁ -E2≤3 + IgA ₁ -Pg≤2	233 (44,6 %)	170 (40,3 %)	63 (40,4 %)	1,6	0,7	0,01
				(0,201)	(0,396)	(0,941)
3.2 IgA ₁ -E2>3 + IgA ₁ -Pg≤2	54 (10,3 %)	53 (12,6 %)	15 (9,6 %)	1,6	0,01	0,4
				(0,210)	(0,936)	(0,505)
3.3 IgA ₁ -E2≤3 + IgA ₁ -Pg>2	57 (11,0 %)	61 (14,5 %)	24 (15,4 %)	2,9	2,0	0,01
				(0,085)	(0,152)	(0,944)
3.4 IgA ₁ -E2>3 + IgA ₁ -Pg>2	178 (34,1 %)	138 (32,7 %)	54 (34,6 %)	0,1	0,2	0,02
				(0,746)	(0,659)	(0,888)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Йерне об идиотип-антиидиотипических иммунологических сетях.

Исходя из очевидной способности антиидиотипических антител напрямую связываться с мембранными E2 и Pg рецепторами и таким образом оказывать внегеномное воздействие на прогрессирование РМЖ, в первую очередь исследовали взаимосвязи содержания в опухоли Ki67 экспрессирующих клеток с уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в

сыворотке крови. При этом учитывали вероятность того, что такие взаимосвязи могут различаться у больных в начале и при продолжающемся росте опухоли (табл. 5). Оказалось, что у больных РМЖ I стадии искомые взаимосвязи отсутствовали. Опухоли с низким или с высоким содержанием Ki67 положительных клеток встречались с одинаковой частотой как при низких, так и при высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в сыворотке крови (позиции

Таблица 4/Table 4

Взаимосвязи низких и высоких уровней исследуемых антител у больных РМЖ I и II–IV стадий						
Interrelations between low and high levels of studied antibodies in BCP I and II–IV stages						
Антитела/ Antibodies	IgG ₂ –Pg		IgA ₁ –E2		IgA ₁ –Pg	
	≤2,5	>2,5	≤3	>3	≤2	>2
РМЖ I стадия/BCP I stage (n=522)						
IgG ₂ –E2≤4	168 (60,2 %)	111 (39,8 %)	160 (57,3 %)	119 (42,7 %)	164 (58,8 %)	115 (41,2 %)
IgG ₂ –E2>4	106 (43,6 %)	137 (56,4 %)	130 (53,5 %)	113 (46,5 %)	123 (50,6 %)	120 (49,4 %)
χ ² , (p) df=1	13,7 (<0,001)		0,6 (0,427)		3,2 (0,074)	
IgG ₂ –Pg≤2,5	–	–	141 (51,5 %)	133 (48,5 %)	139 (50,7 %)	135 (49,3 %)
IgG ₂ –Pg>2,5	–	–	149 (60,1 %)	99 (39,9 %)	148 (59,7 %)	100 (40,3 %)
χ ² , (p) df=1			3,6 (0,059)		3,9 (0,049)	
IgA ₁ –E2≤3	–	–	–	–	233 (80,3 %)	57 (19,7 %)
IgA ₁ –E2>3	–	–	–	–	54 (23,3 %)	178 (76,7 %)
χ ² , (p) df=1					167,3 (<0,001)	
РМЖ II–IV стадии/BCP II–IV stages (n=578)						
IgG ₂ –E2≤4	191 (54,6 %)	159 (45,4 %)	186 (53,1 %)	164 (46,9 %)	173 (49,4 %)	177 (50,6 %)
IgG ₂ –E2>4	93 (40,8 %)	135 (59,2 %)	132 (57,9 %)	96 (42,1 %)	128 (56,1 %)	100 (43,9 %)
χ ² , (p) df=1	9,9 (0,002)		1,1 (0,299)		2,2 (0,135)	
IgG ₂ –Pg≤2,5	–	–	149 (52,5 %)	135 (47,5 %)	154 (54,2 %)	130 (45,8 %)
IgG ₂ –Pg>2,5	–	–	169 (57,5 %)	125 (42,5 %)	147 (50,0 %)	147 (50,0 %)
χ ² , (p) df=1			1,3 (0,259)		0,9 (0,351)	
IgA ₁ –E2≤3	–	–	–	–	233 (73,3 %)	85 (26,7 %)
IgA ₁ –E2>3	–	–	–	–	68 (26,2 %)	192 (73,8 %)
χ ² , (p) df=1					125,4 (<0,001)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Частота низких и высоких уровней IgG₂–E2 и IgG₂–Pg и их индивидуальных комбинаций соответственно низким и высоким уровням Ki67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ I и II–IV стадий

Frequencies of low and high levels of IgG₂–E2 and IgG₂–Pg and their personal combinations according to low and high levels of tumors Ki67 in BCP I and II–IV stages

Антитела и их комбинации/ Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)		РМЖ II–IV стадии/ BCP II–IV stages (n=578)		χ ² , (p) df=1
	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	
1.1 IgG ₂ –E2≤4	162 (58,1 %)	117 (41,9 %)	127 (36,3 %)	223 (63,7 %)	28,8 (<0,001)
1.2 IgG ₂ –E2>4	142 (58,4 %)	101 (41,6 %)	95 (41,7 %)	133 (58,3 %)	12,6 (<0,001)
χ ² (p), df=1	0,01 (0,998)		1,5 (0,225)		
2.1 IgG ₂ –Pg ≤2,5	156 (56,9 %)	118 (43,1 %)	95 (33,5 %)	189 (66,5 %)	30,1 (<0,001)
2.2 IgG ₂ –Pg>2,5	148 (59,7 %)	100 (40,3 %)	127 (43,2 %)	167 (56,8 %)	13,9 (<0,001)
χ ² (p), df=1	0,3 (0,585)		5,4 (0,020)		
3.1 IgG ₂ –E2≤4 + IgG ₂ –Pg≤2,5	96 (57,1 %)	72 (42,9 %)	68 (35,6 %)	123 (64,4 %)	15,9 (<0,001)
3.2 IgG ₂ –E2>4 + IgG ₂ –Pg≤2,5	60 (56,6 %)	46 (43,4 %)	27 (29,0 %)	66 (71,0 %)	14,2 (<0,001)
3.3 IgG ₂ –E2≤4 + IgG ₂ –Pg>2,5	66 (59,5 %)	45 (40,5 %)	59 (37,1 %)	100 (62,9 %)	12,3 (<0,001)
3.4 IgG ₂ –E2>4 + IgG ₂ –Pg>2,5	82 (59,9 %)	55 (40,1 %)	68 (50,4 %)	67 (49,6 %)	2,1 (0,147)
3.5 (3.1 + 3.2 + 3.3)	222 (57,7 %)	163 (2,3 %)	154 (34,8 %)	289 (65,2 %)	42,7 (<0,001)
χ ² (p), df=3	0,4 (0,938)		12,4 (0,007)		
χ ² (p3.1–3.4), df=1	0,1 (0,718)		6,5 (0,011)		
χ ² (p3.2–3.4), df=1	0,1 (0,705)		9,5 (0,002)		
χ ² (p3.3–3.4), df=1	0,01 (0,946)		4,7 (0,030)		
χ ² (p3.5–3.4), df=1	0,1 (0,729)		10,0 (0,002)		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

1 и 2). Не обнаружили и различий по удельному весу опухолей с различным содержанием Ki67 между больными с отдельными индивидуальными сочетаниями низких и высоких уровней исследуемых антител (позиции 3.1–3.4).

Иная ситуация проявилась у больных РМЖ II–IV стадии. Удельный вес больных с большим количеством Ki67 положительных клеток был несколько ниже при высоких уровнях IgG₂-E2, чем при низких уровнях (позиции 1.2–1.1: 58,3 vs 63,7 %, $p=0,225$). Эти различия оказались статистически значимыми между больными с низкими и высокими уровнями IgG₂-Pg (позиции 2.2–2.1: 66,5 vs 56,8 %, $p=0,02$).

У больных с одновременно низкими уровнями исследуемых антиидиотипических антител (позиция 3.1) опухоли с высокой пролиферативной активностью обнаруживали в 64,4 %. Аналогичные показатели у больных с низким уровнем одного из антител в сочетании с высокими уровнями другого (позиции 3.2–3.3) составили 71,0 и 62,9 %. В подгруппе 3.5, объединяющей больных с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg и больных с низкими уровнями одного из них при высоком другом, этот показатель оказался равным 65,2 %. Значительно реже опухоли с высоким содержанием Ki67 положительных клеток встречались у больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиция 3.4, 49,6 %, $p<0,05$ по сравнению с каждой из подгрупп 3.1, 3.2 и 3.3 по отдельности и $p=0,002$ по сравнению с объединенной подгруппой 3.5).

Значимое ($p<0,001$) возрастание удельного веса больных с высоким содержанием Ki67 экспрессирующих клеток с РМЖ II–IV стадии по сравнению с РМЖ I стадии (табл. 1) имело место и при низких, и при высоких уровнях IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиции 1 и 2). Такое же возрастание (более чем на 20 %) наблюдалось у больных с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиция 3.1) или у больных с низким уровнем одного из них при высоком уровне другого (позиции 3.2 и 3.3). Напротив, у больных с одновременно высокими уровнями исследуемых антител (позиция 3.4) удельный вес случаев с высоким содержанием Ki67 положительных клеток при РМЖ II–IV стадии незначительно превышал таковой при РМЖ I стадии (49,6 vs 40,1 %, $p=0,147$).

В табл. 6 приведены результаты исследования взаимосвязей пролиферативной активности опухолей с содержанием в сыворотке идиотипических антител против E2 и Pg. Искомые взаимосвязи не обнаружены у больных РМЖ I стадии. У больных РМЖ II–IV стадии незначительное превышение случаев с высоким содержанием в опухоли Ki67 экспрессирующих клеток наблюдалось при высоких уровнях IgA₁-E2 и IgA₁-Pg (позиции 1 и 2). У больных с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg (позиция 3.4) удельный вес слу-

чаев с высоким содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток оказался выше (68,8 %), чем у больных с одновременно низкими их уровнями (позиция 3.1, 60,9 %, $p=0,04$) и у больных с низким уровнем одного из них при высоком другом (позиции 3.2 и 3.3: 52,9 % и 54,1 %; $p=0,03$). При этом у больных с одновременно низкими уровнями этих антител этот показатель был достаточно высок (60,9 %). У больных в объединенной подгруппе 3.5 с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg или одного из них (3.1 + 3.2 + 3.3) опухоли с Ki67>20 встречались реже (58,0 %), чем у больных с одновременно высокими уровнями этих антител ($p=0,016$).

Возрастание удельного веса больных с активно пролиферирующей опухолью от I до II–IV стадий имело место при любой из индивидуальных комбинаций исследуемых антител, но достигало высокой статистической значимости только в случаях с одновременно низкими и одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg ($p<0,001$). Таким образом, по содержанию в сыворотке исследуемых антител среди больных РМЖ можно условно выделить следующие группы:

1) ассоциированные с высокой пролиферативной активностью опухоли: по антиидиотипическим антителам – с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg или с низким уровнем одного из них в сочетании с высоким другим (позиции 3.1 + 3.2 + 3.3 в табл. 5); по идиотипическим антителам – с одновременно высокими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg (позиция 3.4 в табл. 6);

2) ассоциированные с низкой пролиферативной активностью опухоли: по антиидиотипическим антителам – с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg (позиция 3.4 в табл. 5); по идиотипическим антителам – с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg или с низким уровнем одного из них при высоком другом (3.1 + 3.2 + 3.3 в табл. 6).

В табл. 7 приведены результаты анализа комбинированного влияния идиотипических и антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ. Удельный вес больных РМЖ II–IV стадий с высоким содержанием Ki67 положительных клеток (>60 % – как в табл. 1) имел место при комбинациях: IgG₂, ассоциированных с высокой пролиферативной активностью опухоли, и IgA₁, ассоциированных с низкой пролиферативной активностью (позиция 1, 61,9 %) или IgA₁, ассоциированных с высокой пролиферативной активностью (позиция 2, 73,2 %). При этом возрастание удельного веса больных с Ki67>20 от I к II–IV стадиям было значительным ($p<0,001$).

Напротив, при комбинациях IgG₂, ассоциированных с низкой пролиферативной активностью опухоли, и IgA₁, ассоциированных с низкой или высокой пролиферативной активностью (позиции 3 и 4), удельный вес больных II–IV стадий с высо-

Таблица 6/Table 6

Частота низких и высоких уровней IgA₁-E2 и IgA₁-Pg и их индивидуальных комбинаций соответственно низким и высоким уровням Ki67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ I и II-IV стадий

Frequencies of low and high levels of IgA₁-E2 and IgA₁-Pg and their personal combinations according to low and high levels of tumors Ki67 in BCP I and II-IV stages

Антитела и их комбинации/ Antibodies and their combinations	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)		РМЖ II-IV стадии/ BCP II-IV stages (n=578)		χ^2 , (p) df=1
	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	
1.1 IgA ₁ -E2≤3	172 (44,1 %)	118 (55,9 %)	130 (40,9 %)	188 (59,1 %)	19,9 (<0,001)
1.2 IgA ₁ -E2>3	132 (56,9 %)	100 (43,1 %)	92 (35,4 %)	168 (64,6 %)	22,0 (<0,001)
χ^2 (p), df=1	0,2 (0,641)		1,6 (0,206)		
2.1 IgA ₁ -Pg≤2	172 (60,0 %)	115 (40,0 %)	123 (40,9 %)	178 (59,1 %)	20,8 (<0,001)
2.2 IgA ₁ -Pg>2	132 (56,2 %)	103 (43,8 %)	99 (35,7 %)	178 (64,3 %)	20,6 (<0,001)
χ^2 (p), df=1	0,6 (0,437)		1,4 (0,238)		
3.1 IgA ₁ -E2≤3 + IgA ₁ -Pg≤2	138 (59,2 %)	95 (40,8 %)	91 (39,1 %)	142 (60,9 %)	18,2 (<0,001)
3.2 IgA ₁ -E2>3 + IgA ₁ -Pg≤2	34 (63,0 %)	20 (37,0 %)	32 (47,1 %)	36 (52,9 %)	2,5 (0,117)
3.3 IgA ₁ -E2≤3 + IgA ₁ -Pg>2	34 (59,6 %)	23 (40,4 %)	39 (45,9 %)	46 (54,1 %)	2,1 (0,151)
3.4 IgA ₁ -E2>3 + IgA ₁ -Pg>2	98 (55,1 %)	80 (44,9 %)	60 (31,2 %)	132 (68,8 %)	20,4 (<0,001)
3.5 (3.1 + 3.2 + 3.3)	206 (59,9 %)	138 (40,1 %)	162 (31,2 %)	224 (58,0 %)	22,6 (<0,001)
χ^2 (p), df=3	1,4 (0,711)		8,4 (0,040)		
χ^2 (p3.1-3.4), df=1	0,6 (0,455)		2,5 (0,116)		
χ^2 (p3.2-3.4), df=1	0,8 (0,384)		4,8 (0,028)		
χ^2 (p3.3-3.4), df=1	0,2 (0,649)		4,9 (0,027)		
χ^2 (p3.5-3.4), df=1	0,9 (0,334)		5,8 (0,016)		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Частота персональных стимулирующих и угнетающих пролиферацию опухоли комбинаций исследуемых IgA₁ и IgG₂ соответственно низким и высоким уровням Ki67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ I и II-IV стадий

Frequencies of personal proliferation promoting and inhibiting studied antibodies combinations according to low and high levels of tumors Ki67 in BCP I and II-IV stages

Комбинации антител/ Antibodies combinations	РМЖ I стадия/ BCP I stage (n=522)		РМЖ II-IV стадии/ BCP II-IV stages (n=578)		χ^2 , (p) df=1
	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	Ki67≤20 %	Ki67>20 %	
1. [IgG ₂ 3.1 + 3.2 + 3.3] + [IgA ₁ 3.1 + 3.2 + 3.3]	151 (60,2 %)	100 (39,8 %)	110 (38,1 %)	179 (61,9 %)	25,4 (<0,001)
2. [IgG ₂ 3.1 + 3.2 + 3.3] + [IgA ₁ 3.4]	71 (52,9 %)	63 (47,1 %)	44 (26,8 %)	110 (73,2 %)	16,8 (<0,001)
3. [IgG ₂ 3.4] + [IgA ₁ 3.1 + 3.2 + 3.3]	55 (59,1 %)	38 (40,9 %)	52 (53,6 %)	45 (46,4 %)	0,4 (0,534)
4. [IgG ₂ 3.4] + [IgA ₁ 3.4]	27 (61,4 %)	17 (38,6 %)	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	2,3 (0,129)
5. [IgG ₂ 3.1] + [IgA ₁ 3.4]	36 (57,1 %)	27 (42,9 %)	16 (22,9 %)	54 (77,1 %)	14,9 (<0,001)
6. [IgG ₂ 3.4] + [IgA ₁ 3.1]	32 (53,3 %)	28 (46,7 %)	29 (51,8 %)	27 (48,2 %)	0,001 (0,985)
χ^2 , (p1-3) df=1	0,01 (0,962)		6,6 (0,010)		
χ^2 , (p2-3) df=1	0,6 (0,434)		14,8 (<0,001)		
χ^2 , (p5-6) df=1	0,06 (0,808)		10,0 (0,001)		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ким содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток был ниже (46,4 % и 57,9 %, соответственно). При этом не наблюдалось значительного возрастания удельного веса больных с активно пролиферирующими опухолями от I ко II–IV стадиям ($p=0,534$ и $p=0,129$ соответственно).

Максимальное выраженное возрастание удельного веса больных с высоким содержанием в опухоли Ki67 положительных клеток от I стадии к II–IV (от 42,9 % до 77,1 %, $p<0,001$) имело место при одновременно высоких уровнях IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в комбинации с одновременно низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg. И наоборот, незначительное возрастание (от 46,7 % до 48,2 %, $p=0,985$) – при одновременно низких уровнях IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в комбинации с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg.

Следует отметить, что удельный вес больных с каждой из четырех комбинаций исследуемых антител, указанных в табл. 7, при РМЖ I стадии отличался от такового при РМЖ II–IV стадии не более чем на 2 %, т. е. был практически одинаковым. Это позволяет утверждать, что индивидуальный иммунологический фенотип (комбинация идиотипических и антиидиотипических антител E2 и Pg), присущий больным в начале опухолевого роста, сохранялся при дальнейшем опухолевом прогрессировании, но его влияние на пролиферацию опухоли проявлялось только при РМЖ II–IV стадии.

Обсуждение

Исследование аутоантител, специфичных к стероидным гормонам, и соответствующих антиидиотипических аутоантител, способных к связыванию с мембранными стероидными рецепторами, представляется актуальным в связи с их потенциальным участием в возникновении и прогрессировании гормонозависимых опухолей у человека, показанным ранее в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В настоящей работе впервые изучены взаимосвязи пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ с различными индивидуальными сочетаниями уровней идиотипических аутоантител, специфичных к E2 и Pg, и соответствующих антиидиотипических аутоантител в сыворотке крови.

Появление антител против E2 (возможно, и против Pg за счет кросс-реактивности) можно объяснить образованием аддуктов E2 с ДНК [26–28], в которых низкомолекулярный E2 выступал в роли гаптена. В свою очередь, антитела против стероидных гормонов могли бы служить индукторами образования специфичных к ним анти-антител по теории идиотип-антиидиотипических сетей [23]. Однако в настоящей работе у больных РМЖ не обнаружено никаких взаимосвязей между уровнями исследованных идиотипических и антиидиотипических антител.

Вероятной причиной образования антиидиотипических антител, способных по определению связываться со стероидными рецепторами, могут быть мутации в генах, кодирующих эти рецепторы. В частности, показано, что аминокислотные замены в E2-связывающем участке E2 рецептора вследствие определенных точечных мутаций приводят к повышению E2-независимой активности E2 рецептора и резистентности опухолевых клеток к антиэстрогеновым препаратам [29, 30]. Вместе с тем, структурные изменения в E2 связывающем домене вполне могли бы индуцировать образование антител против E2 рецептора, которые в нашем варианте исследований проявлялись как антиидиотипические. Противоречат этому предположению ранее полученные данные о наличии в сыворотке крови не только больных РМЖ, но и здоровых женщин аутоантител, специфичных к E2 рецептору [21] и антиидиотипических IgG₂-E2 и IgG₂-Pg [22]. Кроме того, в настоящей работе показано (табл. 2), что уровни IgG₂-E2 и IgG₂-Pg и их индивидуальные сочетания у больных РМЖ I, II и III–IV стадий практически не отличались. Если бы их образование зависело от структурных изменений стероидных рецепторов, то и вероятность повышения их содержания в сыворотке крови возрастала бы с увеличением количества мутаций по мере роста и метастазирования опухоли.

Поэтому не исключено, что образование описанных антиидиотипических (возможно, и идиотипических) антител является конституциональной особенностью иммунной системы индивидуума. То есть они представляют собой натуральные (natural occurrence) аутоантитела, биологическое действие которых на опухолевые клетки проявляется по-разному в начале заболевания и при его прогрессировании, нарастании молекулярно-биологической гетерогенности, росте количества мутаций и соответствующих структурных изменений стероидных рецепторов и повышении чувствительности некоторых опухолевых клонов к этим натуральным аутоантителам.

В работе впервые обнаружены синергические эффекты идиотипических и антиидиотипических антител к стероидным гормонам на пролиферацию опухоли при РМЖ. Одновременное повышение уровней IgA₁-E2 и IgA₁-Pg, но не каждого из них по отдельности, оказалось ассоциированным с возрастанием количества Ki67 положительных клеток в опухоли при ее прогрессировании. И наоборот, совместное повышение уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg, но не каждого из них по отдельности, было ассоциировано с торможением пролиферативной активности опухоли при ее прогрессировании.

Последний результат косвенно противоречил ранее полученным данным о положительной взаимосвязи уровней аутоантител против E2 рецептора в сыворотке крови больных РМЖ с количеством Ki67 экспрессирующих клеток в опухоли [21], по-

видимому, вследствие различий в методах исследований. А. Maselli et al. [21] использовали в ELISA E2 α рецептор в качестве адсорбированного антигена, т. е. выявляли моноспецифические антитела именно против этого рецептора. Анализ антител против Pg рецептора не проводили. В число обследованных женщин входило только 72 больных РМЖ без учета стадий и гормонального статуса. Мы использовали моноклональные антитела против стероидных гормонов в качестве адсорбированных антител, т. е. выявляли антиидиотипические антитела, по определению с более широким спектром связывания. В исследование было включено 1100 больных РМЖ в постменопаузе. Описанный антипролиферативный эффект проявлялся при одновременном повышении уровней IgG₂-E2 и IgG₂-Pg и у больных РМЖ II–IV стадий.

Опираясь в основном на результаты исследования А. Maselli et al. [21], G. Leclercq [31] представил гипотетические механизмы стимуляции пролиферации опухолевых клеток антителами против E2 рецептора, в том числе антиидиотипическими анти-антителами против идиотипических, специфичных к E2. Признавая вслед за ним явную умозрительность подобных гипотез, следует подчеркнуть множественность внеклеточных факторов, модулирующих процессы возникновения, роста и метастазирования опухолей, результирующий эффект которых зависит от их индивидуальных взаимодействий между собой и с клетками-мишенями. В частности, в настоящем исследовании показано, что максимально выраженный антипролиферативный эффект проявлялся

у больных с одновременно высокими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в комбинации с одновременно низкими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в сыворотке крови. И наоборот, наибольшая стимуляция пролиферативной активности опухоли при ее росте наблюдалась у больных с низкими уровнями IgG₂-E2 и IgG₂-Pg в комбинации с высокими уровнями IgA₁-E2 и IgA₁-Pg.

Заключение

Полученные результаты авторы рассматривают как предварительные, поскольку они описывают ассоциации антител и анти-антител к стероидным гормонам только с одним из молекулярных маркеров РМЖ – с Ki67. Дальнейшие исследования предполагаемых взаимосвязей с ER, PR, HER2/neu и с другими маркерами помогут установить реальное участие указанных антител в формировании биологических подтипов РМЖ в комплексном многофакторном анализе на большей репрезентативной выборке. Иммуноанализ идиотипических антител IgA₁-E2 и IgA₁-Pg в комплексе с антиидиотипическими IgG₂-E2 и IgG₂-Pg рекомендуется использовать в качестве дополнительного метода изучения пролиферативной активности опухоли при ее росте и метастазировании у больных РМЖ. Дальнейшее изучение молекулярно-биологических механизмов антипролиферативного действия описанных антиидиотипических антител позволит определить целесообразность их получения и применения в эндокринотерапии РМЖ наряду с известными антиэстрогеновыми препаратами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Семглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19(3): 16–24. [Merabishvili V.M., Semglazov V.F., Komakhov A.V., Semglazova T.Yu., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). Tumors of Female Reproductive System. 2023; 19(3): 16–24. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24.
2. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenkholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E., Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021; 113(7): 808–19. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
3. Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. J Clin Transl Pathol. 2022; 2(2): 53–6. doi: 10.14218/jctp.2022.00012.
4. Fortunati N., Catalano M.G., Boccuzzi G., Frairia R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2010; 316(1): 86–92. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.012.
5. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M.J., Travis R.C., Key T.J., Fortner R.T., Haycock P.C., Lewis S.J., Muir K., Martin R.M., Tsilidis K.K. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. Int J Epidemiol. 2019; 48(3): 807–16. doi: 10.1093/ije/dy107.
6. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. J Reprod Fertil. 1980; 58(1): 213–8. doi: 10.1530/jrf.0.0580213.
7. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. Theriogenology. 1987; 28(4): 417–26. doi: 10.1016/0093-691x(87)90246-9.
8. Bochkanski R., Thie M., Kirchner C. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. J Steroid Biochem. 1989; 33(3): 349–55. doi: 10.1016/0022-4731(89)90323-3.
9. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumours after immunization against oestrogens. Nature. 1971; 231(5298): 118–9. doi: 10.1038/231118a0.
10. Аверьянов А.В., Антонов А.В., Животовский А.С., Костяно М.В., Вафин И.А., Колпинский Г.И. Антитела класса G, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с колоректальным раком и раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 52–8. [Averianov A.V., Antonov A.V., Zhivotovsky A.S., Kostyanko M.V., Vafin I.A., Kolpinskiy G.I. Class G antibodies specific for benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in women with colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 52–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-52-58.
11. Norfleet A.M., Clarke C.H., Gametchu B., Watson C.S. Antibodies to the estrogen receptor-alpha modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. FASEB J. 2000; 14(1): 157–65. doi: 10.1096/fasebj.14.1.157.
12. Luconi M., Francavilla F., Porazzi I., Macerola B., Forti G., Baldi E. Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. Steroids. 2004; 69(8–9): 553–9. doi: 10.1016/j.steroids.2004.05.013.
13. Modi D.N., Shah C., Puri C.P. Non-genomic membrane progesterone receptors on human spermatozoa. Soc Reprod Fertil Suppl. 2007; 63: 515–29.
14. Schwartz N., Verma A., Bivens C.B., Schwartz Z., Boyan B.D. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. Biochim Biophys Acta. 2016; 1863(9): 2289–98. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.004.

15. Borkowski A., Gyling M., Muquardt C., Body J.J., Leslercq G. Estrogen-like activity of a subpopulation of natural antiestrogen receptor autoantibodies in man. *Endocrinology*. 1991; 128(6): 3283–92. doi: 10.1210/endo-128-6-3283.
16. Tassignon J., Haeseleer F., Borkowski A. Natural antiestrogen receptor autoantibodies in man with estrogenic activity in mammary carcinoma cell culture: study of their mechanism of action; evidence for involvement of estrogen-like epitopes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(10): 3464–70. doi: 10.1210/jcem.82.10.4313.
17. Chaudhri R.A., Schwartz N., Elbaradie K., Schwartz Z., Boyan B.D. Role of ERα 36 in membrane-associated signaling by estrogen. *Steroids*. 2014; 81: 74–80. doi: 10.1016/j.steroids.2013.10.020.
18. Ortona E., Pierdominici M., Berstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 144: 260–7. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.07.004.
19. Sömjen D., Amir-Zaltsman Y., Mor G., Gayer B., Lichter S., Barnard G., Kohen F. Anti-idiotypic antibody as an oestrogen mimetic in vivo: stimulation of creatin kinase specific activity in rat animal models. *J Endocrinol*. 1996; 149(2): 305–12. doi: 10.1677/joe.0.1490305.
20. Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. *J Cell Biochem*. 1997; 65(1): 53–66. doi: 10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y.
21. Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their levels correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2015; 5(2). doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.
22. Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(1): 27–40. [Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Bairamov P.V., Kolpinskiy G.I., Vafin I.A., Glushkov A.N. Cooperation of idiotype and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. *Russian Journal of Immunology*. 2023; 26(1): 27–40. (in Russian)]. doi: 10.46235/1028-7221-1177-COI.
23. Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol Rev*. 1984; 79: 5–24. doi: 10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x.
24. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(1): 44–52. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology*. 2019; 13(1): 44–52. (in Russian)]. doi: 10.31857/S102872210005019-5.
25. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med*. 2000; 45(1–2): 23–41. doi: 10.1016/S0167-5877(00)00115-x.
26. Pruthi S., Yang L., Sandhu N.P., Ingle J.N., Beseler C.L., Suman V.J., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Evaluation of serum estrogen-DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. *J Steroid Biochem. Mol Biol*. 2012; 132(1–2): 73–9. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.02.002.
27. Yang L., Zahid M., Liao Y., Rogan E.G., Cavalieri E.L., Davidson N.E., Yager J.D., Visvanathan K., Groopman J.D., Kensler T.W. Reduced formation of depurinating estrogen-DNA adducts by sulforaphane or KEAP1 disruption in human mammary epithelial MCF-10A cells. *Carcinogenesis*. 2013; 34(11): 2587–92. doi: 10.1093/carcin/bgt246.
28. Yager J.D. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015; 99: 56–60. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.006.
29. Alluri P.G., Speers C., Chinnaiyan A.M. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(6): 494. doi: 10.1186/s13058-014-0494-7.
30. Harrod A., Lai C.-F., Goldsbrough I., Simmons G.M., Oppermans N., Santos D.B., Györfy B., Allsopp R.C., Toghiani B.J., Balachandran K., Lawson M., Morrow C.J., Surakala M., Carnevali L.S., Zhang P., Guttery D.S., Shaw J.A., Coombes R.C., Buluwela L., Ali S. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. *Oncogene*. 2022; 41(44): 4905–15. doi: 10.1038/s41388-022-02483-8.
31. Leclercq G. Natural anti-estrogen receptor alpha antibodies able to induce estrogenic responses in breast cancer cells: hypotheses concerning their mechanisms of action and emergence. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 411. doi: 10.3390/ijms19020411.

Поступила/Received 27.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 24.05.2024

Принята к публикации/Accepted 31.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 9536-8530. Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. ORCID: 0000-0002-8560-6719.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). E-mail: egpolenok@mail.ru. SPIN-код: 3925-0185. Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016. ORCID: 0000-0002-9368-2340.

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6662-4616. Author ID (Scopus): 14052058500. Researcher ID (WOS): R-2781-2016. ORCID: 0000-0001-5870-7584.

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). ORCID: 0000-0002-4649-5892.

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). ORCID: 0000-0003-3860-825X.

Антонов Александр Витальевич, заведующий отделением опухолей молочной железы, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (г. Кемерово, Россия). ORCID: 0000-0003-0802-9759.

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач, ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6894-6419. Author ID (Scopus): 56677706300. ORCID: 0000-0002-5526-2687.

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры фундаментальной и прикладной химии, Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5953-6554. Author ID (Scopus): 6507008191. ORCID: 0000-0003-0053-1752.

ВКЛАД АВТОРОВ

Глушков Андрей Николаевич: разработка концепции научной работы, написание статьи.

Поленок Елена Геннадьевна: статистическая обработка результатов, критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Гордеева Людмила Александровна: статистический анализ данных, обсуждение результатов.

Байрамов Павел Валерьевич: планирование научной работы, критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Вержицкая Наталья Евгеньевна: планирование научной работы, критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Антонов Александр Витальевич: критический пересмотр с выявлением ценного интеллектуального содержания.

Колпинский Глеб Иванович: анализ и интерпретация результатов научной работы.

Костянюк Михаил Владимирович: планирование научной работы, критический пересмотр с выявлением 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 по государственному заданию (проект АААА-А21-121011590009-9) Министерства науки и образования Российской Федерации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института экологии человека (Россия, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10), протокол № 57/2 от 29.01.2024.

Информированное согласие

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

Благодарности

Авторы благодарят академика Л.И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Т.П. Аносову, М.П. Аносова, Е.А. Гурова за техническую поддержку настоящей работы.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Glushkov, MD, Professor, Chief Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. ORCID: 0000-0002-8560-6719.

Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). E-mail: egpolenok@mail.ru. Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016. ORCID: 0000-0002-9368-2340.

Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 14052058500. Researcher ID (WOS): R-2781-2016. ORCID: 0000-0001-5870-7584.

Pavel V. Bayramov, Head of the Pathological Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after. M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0002-4649-5892.

Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Pathologist, Pathological Department, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after. M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-3860-825X.

Alexander V. Antonov, Head of the Department of Breast Cancer, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after. M.S. Rappoport (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-0802-9759.

Gleb I. Kolpinsky, MD, Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course in Oncology, Kemerovo State University; Chief Physician, Clinical Consultative and Diagnostic Center named after. I.A. Kolpinsky (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 56677706300. ORCID: 0000-0002-5526-2687.

Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 6507008191. ORCID: 0000-0003-0053-1752.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey N. Glushkov: development of conception for scientific work, writing the manuscript.

Elena G. Polenok: statistical processing of results, critical revision to identify valuable intellectual content.

Lyudmila A. Gordeeva: statistical analysis of data, discussion of results.

Pavel V. Bayramov: planning of scientific work, critical revision to identify valuable intellectual content.

Natalia E. Verzhbitskaya: planning of scientific work, critical revision to identify valuable intellectual content.

Alexander V. Antonov: critical revision with identification of valuable intellectual content.

Gleb I. Kolpinsky: analysis and interpretation of the results of scientific work.

Mikhail V. Kostyanko: planning of scientific work, critical revision with identification 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 according to the state assignment (project AAAA-A21-121011590009-9) of the Ministry of Science and Education of the Russia.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS (10, Leningradsky Ave., Kemerovo, 650065, Russia), protocol No. 57/2 dated January 29, 2024.

Voluntary informed consent

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

Acknowledgments

The authors thank Academician L.I. Ivanova for support of the chosen direction of research, as well as employees of the laboratory of immunochemistry of the Institute of Human Ecology, T.P. Anosova, M.P. Anosov, E.A. Gurov, for technical support of this work.

Для цитирования: Пономарев А.В., Царапаев П.В., Барышникова М.А., Соколова З.А., Рудакова А.А., Миронова М.В., Гусев Д.В., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д., Косоруков В.С. Изучение Ридостина Про и Poly(I:C) в качестве адъювантов, усиливающих иммуногенность противоопухолевой вакцины. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 86–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-86-99

For citation: Ponomarev A.V., Tsarapaev P.V., Baryshnikova M.A., Sokolova Z.A., Rudakova A.A., Mironova M.V., Gusev D.V., Levagina G.M., Danilenko E.D., Kosorukov V.S. Study of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvants that enhance the immunogenicity of an antitumor vaccine. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 86–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-86-99

ИЗУЧЕНИЕ РИДОСТИНА ПРО И POLY(I:C) В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТОВ, УСИЛИВАЮЩИХ ИММУНОГЕННОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНЫ

А.В. Пономарев¹, П.В. Царапаев¹, М.А. Барышникова¹, З.А. Соколова¹,
А.А. Рудакова¹, М.В. Миронова¹, Д.В. Гусев¹, Г.М. Левагина²,
Е.Д. Даниленко², В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23

²Институт медицинской биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
Россия, 633010, г. Бердск, ул. Химзаводская, 9

Аннотация

Цель исследования – сравнить противоопухолевую эффективность и иммуногенность вакцин с одинаковыми антигенами, но разными адъювантами: Ридостин Про или Poly(I:C); оценить влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на цитокиновый профиль сыворотки и иммунофенотип клеток селезенки мышей. **Материал и методы.** Для оценки противоопухолевой эффективности вакцин с различающимися адъювантами применяли две перевиваемые линии опухолей: меланома B16-F10 и лимфома EG7-OVA (экспрессирующая овальбумин) для мышей C57BL/6. Против меланомы B16-F10 проводили вакцинацию пептидом TRP2 180–188 с исследуемыми адъювантами в смешанном (профилактический/терапевтический) и терапевтическом режимах. Против лимфомы EG7 проводили вакцинацию овальбумином с адъювантами в терапевтическом режиме. Иммуногенность вакцин с различающимися адъювантами на мышах без опухолей оценивали методом ELISPOT. Антигенами в данном случае также служили пептид TRP2 180–188 и белок овальбумин. С помощью проточной цитометрии исследовали цитокиновый профиль сыворотки крови и изменения иммунофенотипа клеток селезенки мышей после введения Ридостина Про или Poly(I:C). **Результаты.** На модели B16-F10 вакцинация в смешанном режиме защищала мышей от образования опухоли, мыши прожили более 100 дней. Для B16-F10 и EG7 вакцинация в терапевтическом режиме приводила только к торможению роста опухоли. Ридостин Про и Poly(I:C) показали схожую способность к развитию специфического иммунитета к пептиду TRP2 и овальбумину. Ридостин Про значительно повышал уровни цитокинов в сыворотке крови мышей по сравнению с Poly(I:C). Оба препарата вызывали схожие по тенденциям изменения иммунофенотипа клеток селезенки, но Ридостин Про сильнее повышал количество CD69⁺ Т-клеток, по сравнению с Poly(I:C). **Заключение.** В результате сравнения двух препаратов в качестве адъювантов для противоопухолевых вакцин можно отметить, что на мышиных моделях отечественный препарат Ридостин Про не уступает по эффективности препарату Poly(I:C). В связи с этим Ридостин Про может рассматриваться как перспективный адъювант для противоопухолевых вакцин и заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова: противоопухолевые вакцины, адъюванты, антигены, Ридостин, Poly(I:C), пептиды, доклинические исследования.

STUDY OF RIDOSTIN PRO AND POLY(I:C) AS ADJUVANTS THAT ENHANCE THE IMMUNOGENICITY OF AN ANTITUMOR VACCINE

A.V. Ponomarev¹, P.V. Tsarapaev¹, M.A. Baryshnikova¹, Z.A. Sokolova¹,
A.A. Rudakova¹, M.V. Mironova¹, D.V. Gusev¹, G.M. Levagina²,
E.D. Danilenko², V.S. Kosorukov¹

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

²Institute of Medical Biotechnology of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vektor"
9, Khimzavodskaya St., Berdsk, 633010, Russia

Abstract

Aim of the study: to compare the antitumor efficacy and immunogenicity of vaccines with the same antigens but different adjuvants: Ridostin Pro or Poly(I:C); to evaluate the effect of Ridostin Pro and Poly(I:C) on the cytokine profile of serum and the immunophenotype of mouse spleen cells. **Material and Methods.** To evaluate the antitumor efficacy of vaccines with different adjuvants, two transplantable tumor lines were used: melanoma B16-F10 and EG7-OVA lymphoma (expressing ovalbumin) for C57BL/6 mice. Against melanoma B16-F10, vaccination with the peptide TRP2 180–188 with the studied adjuvants was performed in a mixed (preventive/therapeutic) and therapeutic regimens. Ovalbumin with adjuvants was vaccinated against EG7 lymphoma in a therapeutic mode. The immunogenicity of vaccines with different adjuvants in mice without tumors was evaluated by the ELISPOT method. In this case, the peptide TRP2 180–188 and the protein ovalbumin also served as antigens. The cytokine profile of blood serum and changes in the immunophenotype of mouse spleen cells after administration of Ridostin Pro or Poly(I:C) were studied using flow cytometry. **Results.** In the B16-F10 model, vaccination in a mixed mode protected mice from tumor formation, and the mice lived for more than 100 days. For B16-F10 and EG7, vaccination in the therapeutic mode led only to inhibition of tumor growth. Ridostin Pro and Poly(I:C) showed a similar ability to develop specific immunity to the peptide TRP2 and ovalbumin. Ridostin Pro increased cytokine levels in the blood serum of mice more strongly than Poly(I:C). Both drugs caused similar changes in the immunophenotype of spleen cells, but Ridostin Pro increased the number of CD69+ T cells more strongly than Poly(I:C). **Conclusion.** The comparison of two drugs as adjuvants for antitumor vaccines showed that the domestic drug Ridostin Pro did not inferior in effectiveness to Poly(I:C) on mouse models. In this regard, Ridostin Pro can be considered as a promising adjuvant for antitumor vaccines and deserves further study.

Key words: antitumor vaccines, adjuvants, antigens, Ridostin, Poly(I:C), peptides, preclinical studies.

Введение

Вакцины на основе неоантигенов – новое направление в иммунотерапии рака [1, 2]. В последнее десятилетие значительно продвинулось вперед понимание функций иммунных клеток и взаимодействия их с растущими опухолями. При этом для неоангиогенных пептидных противоопухолевых вакцин существует значительная потребность в адъювантах, усиливающих иммунный ответ, и весьма перспективными кажутся лиганды толл-подобных рецепторов (TLR). При развитии иммунного ответа на вирусные или микробные антигены происходит связывание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) на их поверхности с рецепторами распознавания паттернов (PRR) в иммунных клетках. В число данных рецепторов входят TLR. В результате активируются системы врожденного иммунитета, что способствует развитию адаптивного иммунитета. Адъюванту, применяемому для усиления эффективности противоопухолевой вакцины, необходимо иметь

схожесть с PAMP по способности активировать иммунитет, а также важны такие его свойства, как безопасность и доступность [3].

Вирусное заражение ассоциировано с появлением в клетке двухцепочечных РНК (дцРНК), которые либо представляют собой собственно геном вируса, либо возникают в ходе вирусного репродуктивного цикла [4]. ДцРНК может распознаваться набором рецепторов врожденной иммунной системы, что запускает противовирусные и воспалительные иммунные ответы [5]. Полиинозиновая: полицитидиловая кислота (Poly(I:C)) представляет собой синтетический аналог вирусной дцРНК, является иммуностимулятором, способным вызывать секрецию интерферонов I типа [6]. Большое количество исследований посвящено изучению Poly(I:C) и его производных в иммунотерапии рака. На мышинных моделях отчетливо показано, что Poly(I:C) обладает свойствами адъюванта для пептидных вакцин [7–9]. Например, H. Sultan et al. сравнивали вакцины с одинаковым антигеном, но

несколькими разными адъювантами, являющимися агонистами TLR. В результате вакцины, включающие в качестве адъюванта Poly(I:C), индуцировали образование наибольшего количества антигенспецифичных CD8⁺ Т-клеток [9]. На мышинных моделях Poly(I:C) вызывает замедление роста опухоли [10, 11]. Но когда Poly(I:C) оценивался в клиническом исследовании, R.A. Robinson et al. не обнаружили объективного противоопухолевого ответа, вероятно, из-за короткого периода полураспада полинуклеотида [12]. Создана стабилизированная поли-L-лизином и карбоксиметилцеллюлозой форма Poly(I:C), названная Poly-ICLC. Полученный препарат был более устойчив к гидролизу в сыворотке приматов [13]. Но оказалось, что Poly-ICLC имеет более высокую токсичность. В дальнейших исследованиях авторам удалось снизить токсичность Poly-ICLC за счет снижения дозы препарата и изменения способа введения [14, 15]. На данное время уже имеется ряд публикаций, где Poly-ICLC (Хилтонол) применяется в качестве адъюванта для противоопухолевых пептидных вакцин в рамках клинических испытаний [16, 17].

Тем не менее в настоящее время количество одобренных для клинического применения в составе вакцин адъювантов невелико, и потребность в адъювантах, усиливающих эффективность противоопухолевых вакцин, остается острой. В ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора разработан препарат Ридостин Про, который представляет собой комплекс двухцепочечных и одноцепочечных рибонуклеиновых кислот из киллерного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Ранее на модели опухоли B16-F10 нами показано, что Ридостин Про в качестве адъюванта пептидной неантигенной вакцины имеет эффективность, сравнимую с Poly(I:C) [18]. Кроме того, Ридостин способствует формированию специфического гуморального иммунитета [19]. В данной работе мы продолжили исследование Ридостина Про в качестве адъюванта противоопухолевой вакцины, сравнивая его с Poly(I:C), но для иммунизации применяли пептид TRP2 [20] или овальбумин. Также мы сравнили влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на цитокиновый профиль сыворотки крови и иммунофенотип спленоцитов мышей для лучшего понимания иммунологических эффектов, вызываемых данными препаратами.

Цель исследования – сравнить противоопухолевую эффективность и иммуногенность вакцин с одинаковыми антигенами, но разными адъювантами: Ридостин Про или Poly(I:C); оценить влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на цитокиновый профиль сыворотки и иммунофенотип клеток селезенки мышей.

Материал и методы

Мыши и опухолевые модели

Исследование проводили на мышах-самках линии C57BL/6 весом 20–22 г (мыши предоставлены

экспериментально-биологической лабораторией (виварий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Мышей содержали в конвенциональном виварии при естественном освещении, комнатной температуре воздуха и постоянном доступе к воде и корму. Эксперименты проводили в соответствии с этическими требованиями к исследованиям на биологических моделях и экспериментальных животных, утвержденными в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для получения моделей опухолей использовали клеточные линии меланомы мышей B16-F10 и лимфомы мышей EG7-OVA из Биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клеточные линии культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10 % телячьей эмбриональной сыворотки, 2мМ L-глутамин (ПанЭко), антибиотики пенициллин – стрептомицин (ПанЭко), при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. Для открепления B16-F10 с пластика использовали раствор Версена. Перед введением животным клетки отмывали, подсчитывали и разводили до нужной концентрации в бессывороточной среде. Клетки меланомы B16-F10 инокулировали подкожно по 75 тыс. клеток на мыш. Клетки лимфомы EG7-OVA вводили подкожно по 2 млн клеток на мыш.

Адъюванты, пептиды

Ридостин Про – рибонуклеинат натрия, индуктор интерферона пролонгированного действия, иммуномодулятор – предоставлен Институтом медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Состав препарата Ридостин Про: комплекс двухцепочечных и одноцепочечных РНК из киллерного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с содержанием нуклеотидного материала от 70 до 90 %, двуспиральной РНК от 10 до 22 % (субстанция для изготовления лекарственных форм, ФСП № 002021/01 – 070420090769-08); поливинилпирролидон (стабилизатор, обеспечивающий пролонгацию биологических эффектов РНК). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения.

Poly(I:C) (polyinosinic-polycytidylic acid sodium salt, P1530-100MG, Sigma) является синтетическим аналогом дцРНК.

Пептиды TRP2 180–188 (SVYDFFVWL) и OVA 257-264 (SIINFELK) были предоставлены лабораторией химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Схемы противоопухолевой вакцинации

Для вакцинации против меланомы B16-F10 самкам мышей C57BL/6 соответствующего возраста вводили подкожно пептид TRP2 (100 мкг/мыш) с одним из адъювантов – Poly(I:C) (50 мкг/мыш)

или Ридостином Про (100 мкг/мышь), или отдельно адьюванты. Для вакцинации против лимфомы EG7-OVA самкам мышей C57BL/6 соответствующего возраста вводили подкожно рядом с опухолью Овальбумин (Sigma) в дозе 100 мкг/мышь с одним из исследуемых адьювантов – Poly(I:C) (50 мкг/мышь) или Ридостином Про (100 мкг/мышь), или отдельно адьюванты.

На модели опухоли B16-F10 исследовали вакцинацию TRP2 и/или адьювантами в смешанном (профилактическом/терапевтическом) и терапевтическом режимах. При смешанном режиме мышам четырехкратно подкожно вводили Ридостин Про (n=5), Poly(I:C) (n=4), Ридостин Про+TRP2 (n=5), Poly(I:C)+TRP2 (n=5), в 0, 7, 14 и 21-й дни эксперимента, на 10-й день от начала введения пептида и адьювантов мышам перевивали подкожно опухоль B16-F10. Мыши контрольной группы (n=8) не получали препараты.

Терапевтическую вакцинацию пептидом TRP2 и/или адьювантами проводили после введения опухоли. Мышам подкожно вводили клетки меланомы B16-F10, а на 4-е и 10-е сут после перевивки опухоли вводили пептид Trp2, Ридостин Про, Poly(I:C), Ридостин Про+Trp2, Poly(I:C)+Trp2, мыши контрольной группы не получали препаратов. В каждой группе было по 5 мышей.

На модели опухоли EG7-OVA исследовали вакцинацию только в терапевтическом режиме. Мышам на 7-е и 14-е сут после перевивки опухоли вводили Овальбумин и/или исследуемые адьюванты подкожно рядом с опухолью. В каждой группе было по 6 мышей. Мыши контрольной группы не получали препараты. Размеры опухолей измеряли 2–3 раза в нед и рассчитывали объемы опухолевых узлов по формуле

$$V = \pi/6 \times L \times W \times H,$$

где L, W, H – линейные размеры опухоли.

ELISpot

Иммуногенность вакцин оценивали методом ELISpot с помощью набора для определения мышиного IFN-γ (3321-2AW-Plus, Mabtech). Мышам-самкам C57BL/6 вводили подкожно TRP2 с Poly(I:C) (n=3), TRP2 с Ридостином Про (n=3), овальбумин с Poly(I:C) (n=3) и овальбумин с Ридостином Про (n=3) в 0-й и 7-й дни эксперимента. На 12-й день у мышей в каждой группе удаляли селезенки и выделяли спленоциты для определения количества IFN-γ-продуцирующих клеток. Выделенные спленоциты инкубировали 48 ч с пептидами TRP2 180–188 (SVYDFFVWL) или OVA 257-264 (SIINFEKL) (100 мкг/мл), конканавалин А (ПанЭко) использовали как положительный контроль. Через 48 ч подсчитывали количество IFN-γ-продуцирующих клеток.

Цитокиновый профиль сыворотки мышей

Мышам-самкам C57BL/6 подкожно вводили по 50 мкл физиологического раствора (n=3), 50 мкг Poly(I:C) (n=5) или 100 мкг Ридостина Про (n=5). Через 6 или 24 ч мышей умерщвляли и собирали кровь для получения сыворотки. Уровень цитокинов IL-12p70, TNF, IFN-γ, MCP-1, IL-10, IL-6 исследовали в сыворотке крови у каждой мыши в группе с помощью набора BD Cytometric Bead Array (CBA) Mouse Inflammation Kit (CatNo. 552364, BD).

Проточная цитофлуориметрия

Мышам-самкам C57BL/6 подкожно вводили по 50 мкл физиологического раствора (n=5), 50 мкг Poly(I:C) (n=5) или 100 мкг Ридостина Про (n=5). Через 24 ч мышей умерщвляли, забирали селезенку и готовили суспензию одиночных клеток. В полученной суспензии клеток селезенки проводили гипотонический лизис эритроцитов. Далее клетки окрашивали антителами (таблица).

Подсчет проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II с использованием

Таблица /Table

Антитела, применяемые в работе

Antibodies used in the study

Антитело/Name	Краситель/Dye	Клон/Clone	Производитель/Manufacturer
NKp46 (CD335)	eFluor450	29A1.4	eBioscience
CD62L	eFluor450	MEL-14	eBioscience
CD45	PerCP-Cy5.5	30-F11	Biolegend
CD4	PE-Cy7	GK1.5	Biolegend
CD44	APC-Cy7	IM7	Biolegend
PD-1 (CD279)	APC	29F.1A12	Biolegend
CD8	FITC	53-6.7	Biolegend
CD69	PE	H1.2F3	Biolegend
CD19	FITC	6D5	Biolegend
CD3	PE	17A2	Biolegend
CD3	APC	17A2	Biolegend

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

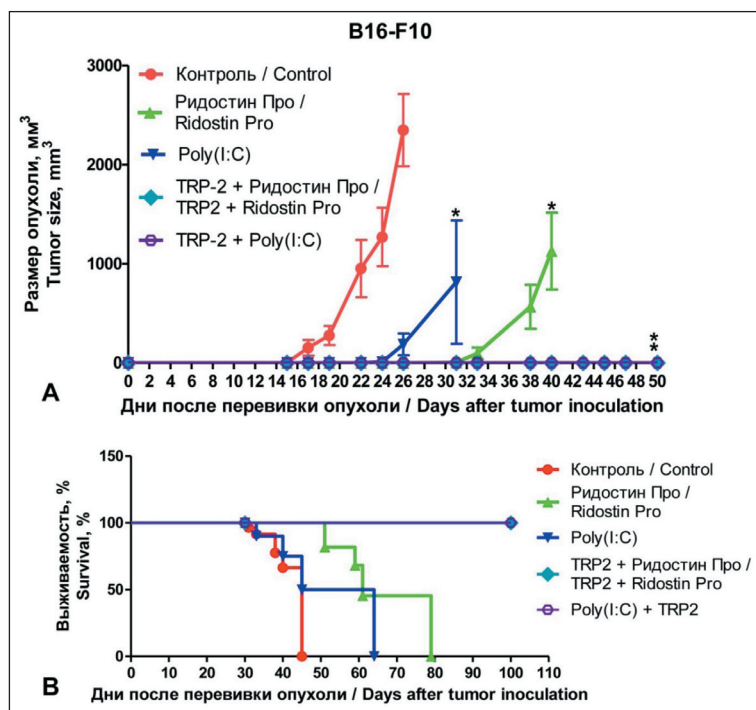


Рис. 1. Противоопухолевый эффект смешанного режима вакцинации мышей с меланомой B16-F10: размер опухоли $\pm$ SEM (A); графики выживаемости мышей (B). Примечания: * – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Antitumor effect of a mixed vaccination regimen in mice with B16-F10 melanoma.

Tumor size $\pm$ SEM (A); mouse survival schedules (B). Notes: * – $p < 0.01$ compared to the control; created by the authors

программного обеспечения FACSDiva™ (Becton Dickinson). Погибшие клетки исключали из анализа по окрашиванию Fixable Viability Stain 510 (BD Biosciences). Для блокирования неспецифического связывания использовали Mouse BD Fc Block (2.4G2) (BD Biosciences). Процент исследуемых клеток высчитывали от всех живых CD45⁺ клеток селезенки. Стратегия гейтирования представлена в [21].

Для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни и применяли программу STATISTICA v.7. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Противоопухолевый эффект

При применении адъювантов с TRP2 в смешанном (профилактическом/терапевтическом) режиме против меланомы B16-F10 обнаружили торможение роста опухолей и увеличение продолжительности жизни у мышей по сравнению с контролем (рис. 1). Ридостин Про и Poly(I:C) при введении без пептида замедляли рост опухолей статистически значимо по сравнению с контролем ($p < 0,01$) (рис. 1A), а при введении адъювантов с TRP2 опухоли не развились ни у одной из мышей. Отмечено увеличение продолжительности жизни мышей после применения адъювантов, причем положительный эффект был более выражен для Ридостина Про (рис. 1Б). После лечения пептидом TRP2 с Ридостином Про и с Poly(I:C) отсутствие опухолей у мышей детектировали более 100 дней (рис. 1Б).

Далее мы исследовали эффективность вакцинации пептидом TRP2 с адъювантами в терапев-

тическом режиме, что является более вероятным вариантом применения противоопухолевых вакцин в клинических условиях. После введения мышам клеток меланомы B16-F10 на 4-е и 10-е сут производилось введение адъювантов с пептидом TRP2 или без него, и одного пептида без адъювантов.

Пептид TRP2 при применении без адъювантов не оказывал противоопухолевого эффекта (рис. 2). Введение одних адъювантов, а также адъювантов с пептидами статистически значимо вызывало торможение роста опухоли у мышей по сравнению с контрольной группой и с группой, получавшей только TRP2 ($p < 0,05$) (рис. 2), однако при терапевтическом режиме применения не было достигнуто излечение мышей в группах, получавших TRP2 с адъювантами, как было показано при режиме, когда две вакцинации проводили до перевивки опухоли и две после.

Полученные нами результаты по противоопухолевой эффективности Poly(I:C) и TRP2 согласуются с имеющимися литературными данными. J. Castle et al. показано, что введение в терапевтическом режиме отдельно Poly(I:C) приводило к некоторому торможению роста опухоли, а введение Poly(I:C) с пептидом TRP2 вызывало более сильное торможение роста B16-F10 [22]. Исходя из имеющихся данных, вакцинация одним пептидом TRP2 с адъювантом в терапевтическом режиме хотя и давала некоторый положительный эффект, но он не был слишком значительным. В то же время H. Lam et al. показано, что добавление дополнительных иммуногенных пептидов к TRP2 при вакцинации с адъювантом в терапевтическом режиме приводило к достаточно выраженным положительным эффектам на модели меланомы B16-F10 [23].

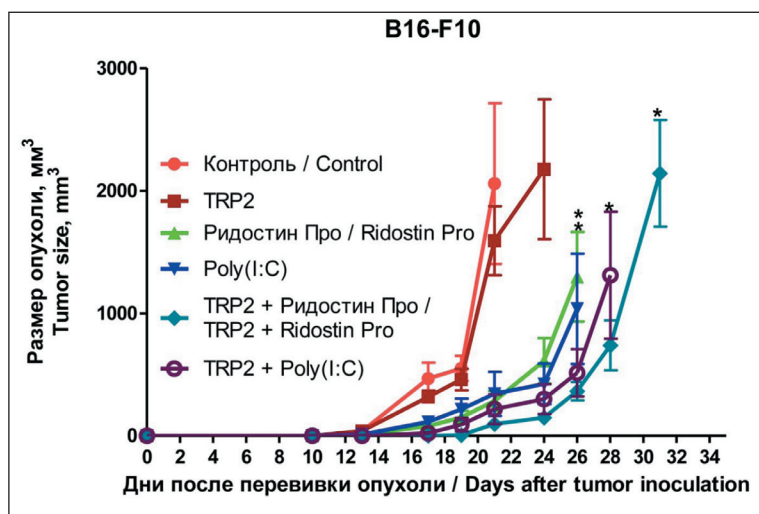


Рис. 2. Противоопухолевый эффект терапевтической вакцинации мышей с меланомой B16-F10. Размер опухоли $\pm$ SEM. Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Antitumor effect of mice therapeutic vaccination with B16-F10 melanoma. Tumor size $\pm$ SEM. Notes: * – $p < 0.05$ compared to the control; created by the authors

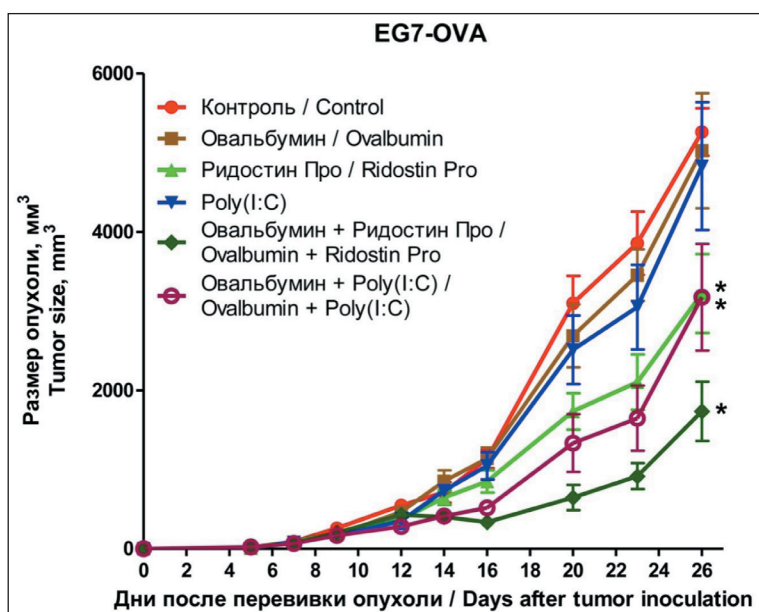


Рис. 3. Противоопухолевый эффект терапевтической вакцинации мышей с лимфомой EG7. Размер опухоли $\pm$ SEM. Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Antitumor effect of therapeutic mice vaccination with EG7 lymphoma. Tumor size $\pm$ SEM. Notes: * – $p < 0.05$ compared to the control; created by the authors

На модели опухоли EG7-OVA (клеточная линия лимфомы, экспрессирующая овальбумин) мы исследовали вакцинацию овальбумином с адъювантами также в терапевтическом режиме применения. Мышам перевивали подкожно по 2 млн клеток EG7, а на 7-е и 14-е сут после перевивки опухоли вводили исследуемые препараты. Овальбумин без адъювантов не вызывал торможения роста опухоли (рис. 3). Адъюванты без овальбумина вызывали торможение роста опухоли, причем Ридостин Про статистически значимо, по сравнению с контролем ($p = 0,01$). Введение адъювантов совместно с овальбумином также приводило к торможению роста уже имеющейся опухоли, статистически значимому по сравнению с контрольной группой, причем Ридостин Про ($p = 0,004$) в качестве адъюванта в данном случае был более эффективным, чем Poly(I:C) ($p = 0,03$) (рис. 3).

Можно отметить, что вакцины с Ридостином Про имели небольшое преимущество в противоопухолевой эффективности, по сравнению с вакци-

нами с Poly(I:C). Данное явление можно частично объяснить тем, что Ридостин Про включает в себя не только двухцепочечную РНК (лиганда TLR-3), но и одноцепочечную РНК. В результате чего дополнительно вовлекаются такие рецепторы, как TLR-7 и TLR-8 [24], что может усилить иммунный ответ.

Иммуногенность

Способность адъювантов усиливать Т-клеточный иммунный ответ исследовали при вакцинации мышей совместно с пептидом TRP2 или с овальбумином. Ридостин Про и Poly(I:C) повышали иммуногенность пептида TRP2 и овальбумина. Важно отметить, что адъюванты повышали иммуногенность только тех пептидов, которые входили в состав вакцины. Например, если мышам вакцинировали пептидом TRP-2 с адъювантами, то при культивировании спленоцитов *in vitro* добавление пептида OVA не повышало количество IFN- γ -продуцирующих клеток относительно кон-

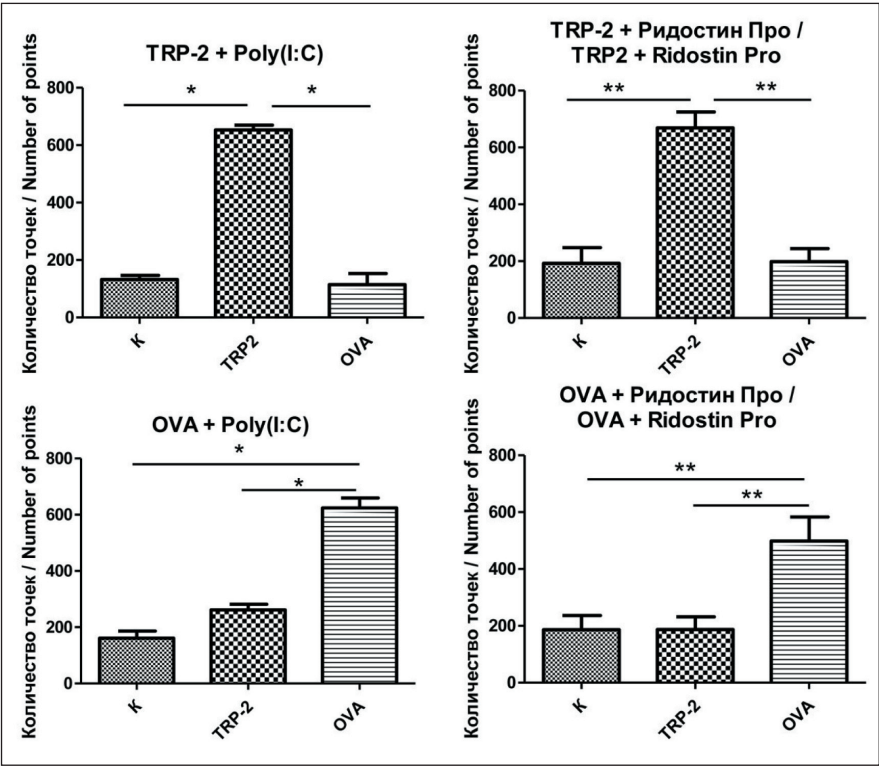


Рис. 5. Влияние стимуляции пептидами OVA или TRP2 на продукцию спленocyтaми IFN-γ в каждой группе вакцинированных мышей.
Примечания: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Impact of stimulation with OVA or TRP2 peptides on IFN-γ production by splenocytes in each group of vaccinated mice. Notes: * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; created by the authors

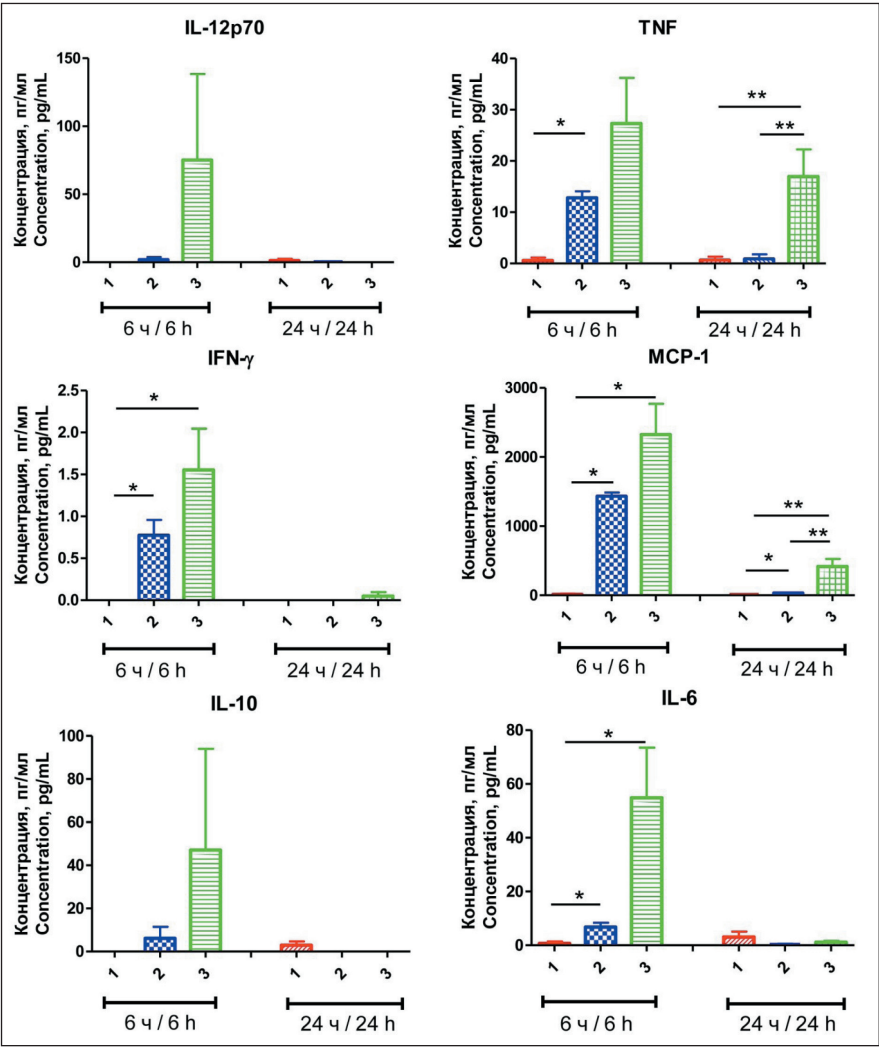


Рис. 6. Влияние адъювантов на уровень цитокинов в сыворотке крови мышей: 1 – физраствор; 2 – Poly(I:C); 3 – Ридостин Про.
Примечания: * – $p<0,05$; ** $p<0,01$; рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Impact of adjuvants on cytokine levels in mouse serum: 1 – saline; 2 – Poly(I:C); 3 – Ridostin Pro. Notes: * – $p<0.05$; ** $p<0.01$; created by the authors

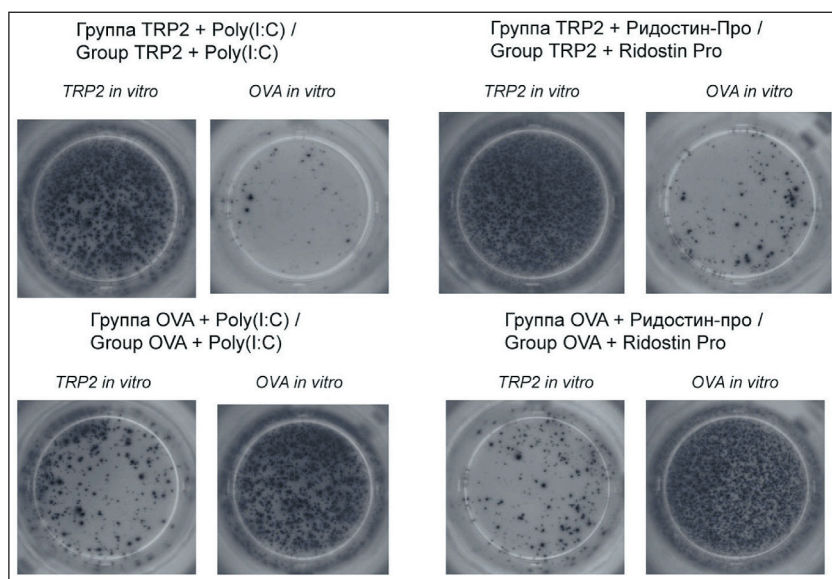


Рис. 4. Примеры изменения количества IFN- γ -продуцирующих спленоцитов мышей из разных групп после *in vitro* стимуляции TRP2 или OVA. Примечание: микрофото выполнено авторами
Fig. 4. Examples of changes in the number of IFN- γ -producing mouse splenocytes from different groups after *in vitro* stimulation with TRP2 or OVA. Note: created by the authors

троля. Если вакцина состояла из овальбумина и адъювантов, добавление пептида TRP-2 также не вызывало увеличения продукции IFN- γ (рис. 4, 5). Таким образом, Ридостин Про и Poly(I:C) одинаково повышали иммуногенность и TRP2, и овальбумина.

Индукция цитокинов *in vivo* введением Poly(I:C) или Ридостина Про

Далее оценили воздействие Ридостина Про и Poly(I:C) на уровни сывороточных цитокинов IL-12p70, TNF, INF- γ , MCP-1, IL-10, IL-6. Для этого мышей иммунизировали однократно и через 6 и 24 ч оценивали цитокиновый профиль в сыворотке (рис. 6). Оказалось, что в целом через 6 ч Ридостин Про более выражено, чем Poly(I:C), повышал концентрацию всех 6 цитокинов. Через 24 ч концентрация цитокинов в сыворотке снижалась, хотя в случае Ридостина Про концентрация TNF и MCP-1 не достигала контрольных значений.

С одной стороны, если учесть, что Poly(I:C) и Ридостин Про показали незначительно отличающуюся противоопухолевую эффективность на мышиных моделях, более низкая концентрация цитокинов в сыворотке для Poly(I:C) может считаться некоторым преимуществом, так как может свидетельствовать о более низкой токсичности. С другой стороны, когда Poly(I:C) оценивался в клиническом исследовании, не было обнаружено объективного противоопухолевого ответа, вероятно, из-за короткого периода полураспада полинуклеотида [12]. В то же время его более токсичный аналог Poly-ICLC [13, 25], который, как и Ридостин Про, обладает пролонгированным действием, применяется в клинических испытаниях как адъювант противоопухолевых пептидных вакцин [16, 17]. В исследовании на приматах показано, что Poly-ICLC вызывал существенное повышение уровня интерферона в сыворотке крови, по сравнению с Poly(I:C) [13].

Поэтому на данном этапе нельзя точно сказать, что более низкие значения провоспалительных цитокинов указывают на преимущество Poly(I:C) над Ридостином Про. Можно отметить, что при сравнении с литературными данными уровень цитокинов при воздействии Ридостина Про был ниже, чем при использовании других агонистов TLR-3 [26]. Однако полученные результаты требуют внимательно отнестись к дальнейшему изучению воздействия препарата Ридостин Про на иммунную систему, подбору дозы и способа введения.

Влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на иммунофенотип спленоцитов

Для лучшего понимания иммунологических процессов, происходящих после применения Poly(I:C) и Ридостина Про, оценивали иммунофенотип клеток селезенки мыши через 24 ч после однократного введения препаратов. Двумя молекулами адгезии, которые связаны с дифференцировкой CD4⁺- и CD8⁺- Т-клеток, являются CD44 и CD62L. Иммунофенотип CD44⁺ CD62L⁺ характерен для наивных CD8⁺- Т-клеток (Tn). В результате инфицирования или иммунизации на антиген-активированных CD8⁺- Т-клетках повышается экспрессия CD44 и теряется CD62L, такие клетки становятся эффекторными Т-клетками (Teff). После разрешения инфекции популяция клеток CD8⁺- Teff сокращается, и происходит формирование клеток памяти. Среди CD8⁺- Т-клеток выделяют Т-клетки центральной памяти (Tcm) CD44⁺ CD62L⁺ и Т-клетки эффекторной памяти (Tem) CD44⁺ CD62L⁻. Схожая стратегия применяется и для оценки дифференцировки CD4⁺- Т-клеток. Но метод проточной цитофлуориметрии позволяет отчетливо определить только две популяции: Tn и Tem [27].

Для CD4⁺- и CD8⁺- Т-клеток после введения Poly(I:C) обнаружено статистически значимое

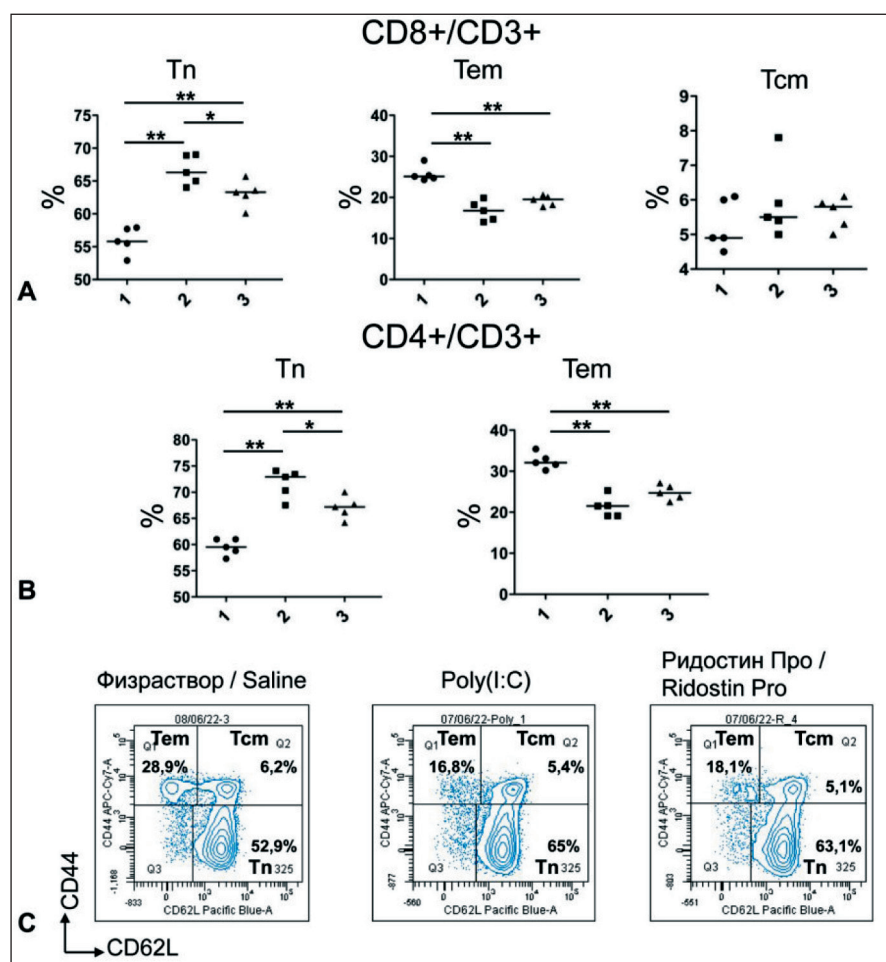


Рис. 7. Влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на популяции Т-клеток памяти в селезенке мышей: 1 – физраствор; 2 – Poly(I:C); 3 – Ридостин Про;

А – количество клеток, выраженное в процентах для Tn, Tem, Tcm от всех CD8+/CD3+/CD45+ клеток селезенки; В – количество клеток, выраженное в процентах для Tn и Tem от всех CD4+/CD3+/CD45+ клеток селезенки; С – количество CD8+ Т-клеток памяти в селезенке мышей через 24 ч после введения препаратов (примеры точечных графиков).

Примечания: * – $p < 0,5$, ** – $p < 0,01$; рисунок выполнен авторами Fig. 7. Impact of Ridostin Pro and Poly(I:C) on memory T-cell populations in mice spleen: 1 – saline; 2 – Poly(I:C); 3 – Ridostin Pro;

А – number of cells expressed as a percentage for Tn, Tem, Tcm of all CD8+/CD3+/CD45+ spleen cells; В – number of cells expressed as a percentage for Tn and Tem from all CD4+/CD3+/CD45+ spleen cells; С – number of CD8+ memory T cells in mouse spleen after 24 hours of drug administration (examples of dot graphs).

Notes: * – $p < 0,5$, ** – $p < 0,01$; created by the authors

снижение количества клеток Tem и увеличение Tn, по сравнению с физраствором, и не отмечено значимых изменений для Tcm. После введения Ридостина Про получены схожие данные. Можно отметить большее увеличение Tn и снижение Tem среди CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток после воздействия Poly(I:C), по сравнению с Ридостином Про, но значимой разница между препаратами была только для CD4⁺ и CD8⁺ Tn (рис. 7). К. Bahl et al. показали, что через 12 ч после введения мышам Poly(I:C) происходило уменьшение количества Т-клеток памяти в селезенке за счет их апоптотической гибели [28], но через 1 сут Poly(I:C) начинает стимулировать пролиферацию CD44⁺ CD8⁺ Т-клеток памяти [29]. Вероятно, это происходит для удаления ненужных Т-клеток памяти, чтобы на их месте могли за счет пролиферации появиться Т-клетки, специфичные к нужным антигенам. Имеющихся в литературе данных недостаточно, чтобы точно определить, в какой момент времени после воздействия Poly(I:C) Т-клетки памяти перестают погибать и начинают пролиферировать. Если предположить, что этот срок примерно равен суткам, полученные нами данные могут свидетельствовать об очень схожей тенденции по снижению Т-клеток памяти для обоих препаратов, но для Ридостина Про она выражена несколько слабее, чем для Poly(I:C).

Рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) (англ. Programmed cell death 1; CD279) является одной из важнейших молекул иммунных контрольных точек. PD-1 экспрессируется на активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках и некоторых других иммунных клетках. Взаимодействие PD-1 с его лигандом PD-L1 необходимо для развития иммунной толерантности, предотвращения чрезмерной активности иммунных клеток [30, 31]. После воздействия Poly(I:C) и Ридостина Про нами обнаружено небольшое, но статистически значимое повышение PD-1 на CD8⁺ Т-клетках, по сравнению с физраствором. Это может быть связано с повышением некоторых цитокинов в сыворотке [32]. Между препаратами не было значимой разницы, хотя Ридостин Про вызывал большее повышение PD-1 на CD8⁺ Т-клетках. На CD4⁺ Т-клетках изменения количества PD-1 положительных клеток не имели статистической значимости для обоих препаратов (рис. 8).

CD69 является маркером ранней активации лимфоцитов, его экспрессия быстро индуцируется на поверхности Т-лимфоцитов после стимуляции [33]. По поводу влияния CD69 на активацию иммунитета имеются различные данные. Более ранние исследования отмечают иммуноактивирующую роль CD69 [34]. Позднее была выявлена его иммунорегулятор-

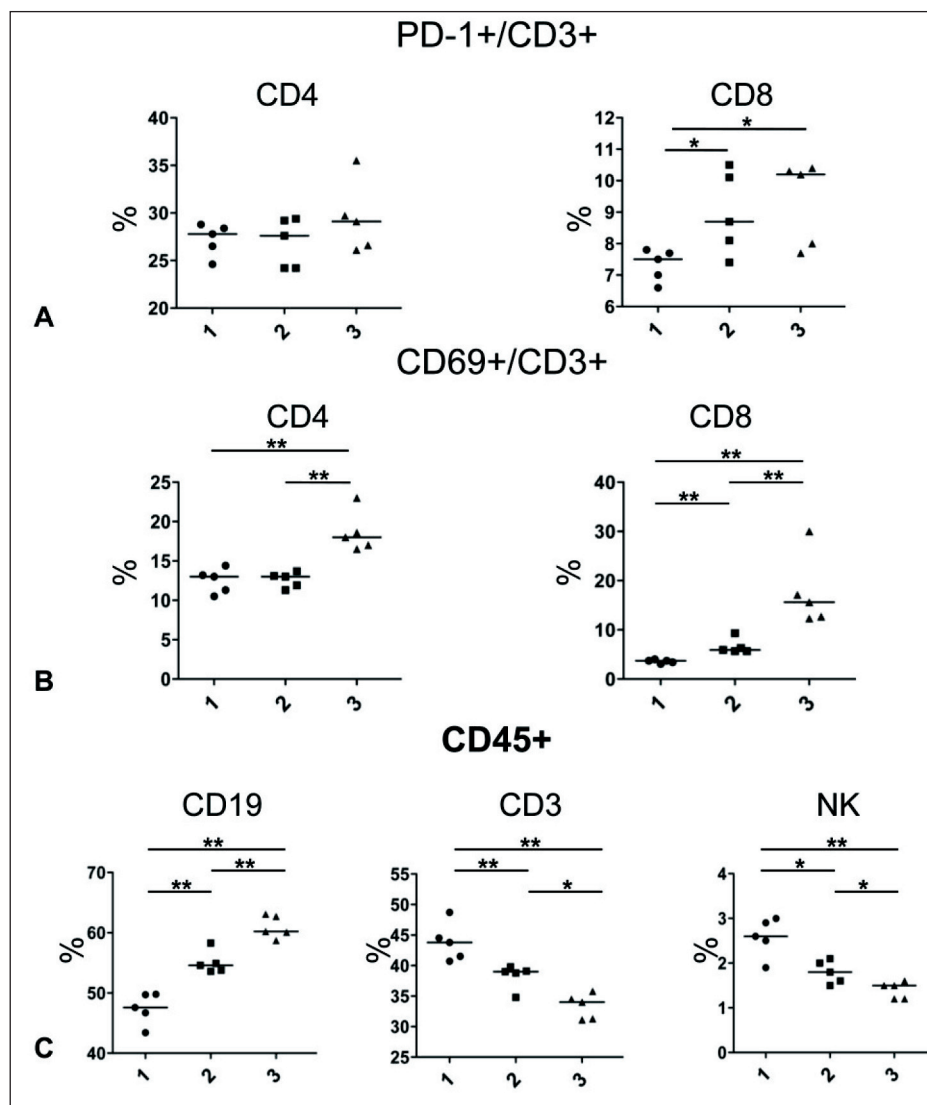


Рис. 8. Влияние Ридостина Про и Poly(I:C) на количество CD8+ и CD4+ Т-клеток, экспрессирующих PD-1 (А) и CD69 (В) от всех CD3+/CD45+ клеток селезенки мышей, а также на общее количество Т-, В-, NK-клеток от всех CD45+ клеток селезенки (С): 1 – физраствор; 2 – Poly(I:C); 3 – Ридостин Про. Примечания: * – $p < 0,5$, ** – $p < 0,01$; рисунок выполнен авторами

Fig. 8. Impact of Ridostin Pro and Poly(I:C) on the number of CD8+ and CD4+ T cells expressing PD-1 (A) and CD69 (B) from all CD3+/CD45+ cells in mouse spleen, and on the total number of T, B, NK cells from all CD45+ cells in spleen (C): 1 – saline; 2 – Poly(I:C); 3 – Ridostin Pro. Notes: * – $p < 0.5$, ** – $p < 0.01$; created by the authors

ная функция, например, в отсутствие CD69 у мышей проявляется более сильный противоопухолевый иммунитет [35]. Имеются данные, что Poly(I:C) может усиливать экспрессию CD69 на поверхности CD4 Т-клеток в селезенке [36], но в указанной публикации Poly(I:C) вводился мышам внутривенно. В литературе есть данные о значительном повышении количества CD69+ Т-клеток после внутривенного введения Poly(I:C) [37]. Нами ранее показано повышение CD69 на Т-клетках мышей после многократного подкожного введения Poly(I:C) [21]. После однократного подкожного введения Poly(I:C) нами не отмечено увеличения количества CD69+ клеток среди популяции CD4+ Т-клеток. Среди CD8+ Т-клеток после инъекции Poly(I:C) отмечено небольшое, но значимое повышение количества клеток CD69+. Подкожное введение Ридостина Про вызвало выраженное повышение количества CD69+ Т-клеток как в популяции CD4+, так и в популяции CD8+, что было статистически значимо. Также нами обнаружено значимо более высокое количество CD69+ клеток среди CD4+ и CD8+ Т-клеток после введения Ридостина Про по сравнению с Poly(I:C)

(рис. 8). Имеются литературные данные, что IFN-I типа индуцируют экспрессию CD69 во многих типах клеток [37]. Можно предположить, что более высокие уровни CD69 на Т-клетках могут быть связаны с более сильной выработкой некоторых цитокинов после введения Ридостина Про, по сравнению с Poly(I:C).

Также определяли CD3+ Т-клетки, NK-клетки с помощью маркера NKp46+/CD3- [38] и CD19+ В-клетки (рис. 8). Нами обнаружено, что как после введения Poly(I:C), так и после введения Ридостина Про значимо снижалось количество Т- и NK-клеток и значимо повышалось количество В-клеток по сравнению с физраствором. При этом указанные изменения проявлялись сильнее после введения Ридостина Про, где количество Т- и NK-клеток было значимо меньше, а количество В-клеток значимо выше по сравнению с Poly(I:C). Снижение общего количества Т-клеток частично можно объяснить уменьшением количества Т-клеток памяти за счет апоптоза. Возможно, одной из причин снижения количества NK-клеток и части Т-клеток в селезенке может быть их миграция.

Таким образом, сравнение иммунофенотипа клеток селезенки после введения исследуемых адъювантов показало, что оба препарата снижали количество Тет и повышали Тп. Хотя указанные эффекты были сильнее выражены после применения Poly(I:C), тем не менее можно сказать о схожих тенденциях в изменении количества Т-клеток памяти. Оба адъюванта не влияли на количество маркера PD-1 на CD4⁺-Т-клетках и немного повышали его количество на CD8⁺-клетках, статистически значимой разницы между препаратами в данном случае не обнаружено. Но Ридостин Про значительно сильнее повышал количество маркера CD69 на CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетках, по сравнению с Poly(I:C). Это можно объяснить тем, что после введения Ридостина Про значительно повышается уровень интерферонов в сыворотке, а известно, что IFN-I индуцируют экспрессию CD69 во многих типах клеток [37]. Нами обнаружено, что после введения адъювантов мышам в селезенке повышалось количество В-клеток и снижалось количество Т- и NK-клеток, для Ридостина Про эта тенденция была выражена сильнее.

В итоге можно отметить, что, за исключением влияния на экспрессию маркера CD69, тенденции в изменении иммунофенотипа клеток селезенки в целом схожи для обоих адъювантов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blass E., Ott P.A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(4): 215–29. doi: 10.1038/s41571-020-00460-2.
2. Lybaer L., Thielemans K., Feldman S.A., van der Burg S.H., Bogaert C., Ott P.A. Neoantigen-directed therapeutics in the clinic: where are we? *Trends Cancer.* 2023; 9(6): 503–19. doi: 10.1016/j.trecan.2023.02.004.
3. Gouttefangeas C., Rammensee H.G. Personalized cancer vaccines: adjuvants are important, too. *Cancer Immunol Immunother.* 2018; 67(12): 1911–8. doi: 10.1007/s00262-018-2158-4.
4. de Faria I.J., Olmo R.P., Silva E.G., Marques J.T. dsRNA sensing during viral infection: lessons from plants, worms, insects, and mammals. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013; 33(5): 239–53. doi: 10.1089/jir.2013.0026.
5. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2019; 37: 349–75. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041356.
6. Matsumoto M., Seya T. TLR3: interferon induction by double-stranded RNA including poly(I:C). *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(7): 805–12. doi: 10.1016/j.addr.2007.11.005.
7. Ammi R., De Waele J., Willemen Y., Yan Brussel I., Schrijvers D.M., Lion E., Smits E.L.J. Poly(I:C) as cancer vaccine adjuvant: knocking on the door of medical breakthroughs. *Pharmacol Ther.* 2015; 146: 120–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.010.
8. Jasani B., Navabi H., Adams M. Ampligen: a potential toll-like 3 receptor adjuvant for immunotherapy of cancer Vaccine. 2009; 27(25–26): 3401–4. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.071.
9. Sultan H., Fesenkova V.I., Addis D., Fan A.E., Kumai T., Wu J., Salazar A.M., Celis E. Designing therapeutic cancer vaccines by mimicking viral infections. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(2): 203–13. doi: 10.1007/s00262-016-1834-5.
10. Akazawa T., Ebihara T., Okuno M., Okuda Y., Shingai M., Tsujimura K., Takahashi T., Ikawa M., Okabe M., Inoue N., Okamoto-Tanaka M., Ishizaki H., Miyoshi J., Matsumoto M., Seya T. Antitumor NK activation induced by the Toll-like receptor 3-TICAM-1 (TRIF) pathway in myeloid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(1): 252–7. doi: 10.1073/pnas.0605978104.
11. Azuma M., Ebihara T., Oshiumi H., Matsumoto M., Seya T. Cross-priming for antitumor CTL induced by soluble Ag + poly(I:C) depends on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c(+)/CD8α(+) dendritic cells. *Oncimmunology.* 2012; 1(5): 581–92. doi: 10.4161/onci.19893.
12. Robinson R.A., DeVita V.T., Levy H.B., Baron S., Hubbard S.P., Levine A.S. A phase I-II trial of multiple-dose polyribonucleic-polyribo-

Закключение

Проведено сравнение препарата Ридостин Про с препаратом Poly(I:C) в качестве возможных адъювантов для противоопухолевых вакцин. Указанные препараты показали приблизительно равную способность к антиген-специфическому праймированию Т-клеток. Противоопухолевый эффект вакцин, имеющих в составе Ридостин Про, оказался немного сильнее по сравнению с вакцинами, содержащими Poly(I:C). При этом Ридостин Про сильнее повышал уровни цитокинов в сыворотке крови мышей, по сравнению с Poly(I:C). Препараты вызывали схожие по тенденциям изменения иммунофенотипа селезенки, за исключением влияния на экспрессию маркера CD69. Вакцины, содержащие Ридостин Про, обладали противоопухолевой эффективностью и способностью к антиген-специфическому праймированию Т-клеток. В то же время наблюдаемое после воздействия Ридостина Про повышение уровня цитокинов в сыворотке крови мышей требует внимательно отнестись к дальнейшему изучению его влияния на иммунную систему, подбору дозы и способа введения. Это показывает, что Ридостин Про заслуживает дальнейшего изучения в качестве адъюванта для вакцин.

cytidylic acid in patients with leukemia or solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1976; 57(3): 599–602. doi: 10.1093/jnci/57.3.599.

13. Levy H.B., Baer G., Baron S., Buckler C.E., Gibbs C.J., Iadarola M.J., London W.T., Rice J.A. A modified polyribonucleic-polyribocytidylic acid complex that induces interferon in primates. *J Infect Dis.* 1975; 132(4): 434–9. doi: 10.1093/infdis/132.4.434.

14. Salazar A.M., Levy H.B., Ondra S., Kende M., Scherokman B., Brown D., Mena H., Martin N., Schwab K., Donovan D., Dougherty D., Pulliam M., Ippolito M., Graves M., Brown H., Ommaya A. Long-term treatment of malignant gliomas with intramuscularly administered polyinosinic-polycytidylic acid stabilized with polylysine and carboxymethylcellulose: an open pilot study. *Neurosurgery.* 1996; 38(6): 1096–103; discussion 1103–4.

15. De Waele J., Verhezen T., van der Heijden S., Berneman Z.N., Peeters M., Lardon F., Wouters A., Smits E.L.J.M. A systematic review on poly(I:C) and poly-ICLC in glioblastoma: adjuvants coordinating the unlocking of immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 213. doi: 10.1186/s13046-021-02017-2.

16. Ott P.A., Hu Z., Keskin D.B., Shukla S.A., Sun J., Bozym D.J., Zhang W., Luoma A., Giobbie-Hurder A., Peter L., Chen C., Olive O., Carter T.A., Li Sh., Lieb D.J., Eisenhaure T., Gjini E., Stevens J., Lane W.J., Javeri I., Nelliappan K., Salazar A., Daley H., Seaman M., Buchbinder E.I., Yoon C.H., Harden M., Lennon N., Gabriel S., Rodig S.J., Barouch D.H., Aster J.C., Getz G., Wucherpfennig K., Neuberg D., Ritz J., Lander E.S., Fritsch E.F., Hacohen N., Wu C.J. An Immunogenic Personal Neoantigen Vaccine for Melanoma Patients. *Nature.* 2017; 547(7662): 217–21. doi: 10.1038/nature22991.

17. Ott P.A., Hu-Lieskovan S., Chmielowski B., Govindan R., Naing A., Bhardwaj N., Margolin K., Awad M.M., Hellmann M.D., Lin J.J., Friedlander T., Bushway M.E., Balogh K.N., Sciuto T.E., Kohler V., Turnbull S.J., Besada R., Curran R.R., Trapp B., Scherer J., Poran A., Harjanto D., Barthelme D., Ting Y.S., Dong J.Z., Ware Y., Huang Y., Huang Z., Wanamaker A., Cleary L.D., Moles M.A., Manson K., Greshock J., Khondker Z.S., Fritsch E., Rooney M.S., DeMario M., Gaynor R.B., Srinivasan L. A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. *Cell.* 2020; 183(2): 347–62. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.053.

18. Барышникова М.А., Пономарев А.В., Рудакова А.А., Соколова З.А., Голубцова Н.В., Царапаев П.В., Левагина Г.М., Даниленко Е.Д., Косоруков В.С. Сравнение Ридостина Про и Poly(I:C) в качестве адъюванта для противоопухолевой неоантигенной вакцины. *Российский биотерапевтический журнал.* 2022; 21(3): 82–9. [Barysh-

- nikova M.A., Ponomarev A.V., Rudakova A.A., Sokolova Z.A., Golubtsova N.V., Tsarapaev P.V., Levagina G.M., Danilemko E.D., Kosorukov V.S. Comparison of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvant for a cancer neoantigen peptide vaccine. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022; 21(3): 82–9. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-82-89.
19. Каплина О.Н., Гамалей С.Г., Иванова О.С., Даниленко Е.Д. Двуспиральные РНК – перспективные адъюванты для повышения иммуногенности вакцин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(6): 661–8. [Kaplina O.N., Gamaley S.G., Ivanova O.S., Danilenko E.D. Double-stranded RNAs are promising adjuvants for enhancing immunogenicity of vaccines. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022; 99(6): 661–8. (in Russian)]. doi: 10.36233/0372-9311-342.
20. Bloom M.B., Perry-Lalley D., Robbins P.F., Li Y., el-Gamil M., Rosenberg S.A., Yang J.C. Identification of tyrosinase-related protein 2 as a tumor rejection antigen for the B16 melanoma. *J Exp Med*. 1997; 185(3): 453–9. doi: 10.1084/jem.185.3.453.
21. Пономарев А.В., Рудакова А.А., Соколова З.А., Барышников М.А., Косоруков В.С. Влияние Poly(I:C) и меланомы B16-F10 на иммунофенотип клеток селезенки мышей. *Российский биотерапевтический журнал* 2021; 20(4): 51–8. [Ponomarev A.V., Rudakova A.A., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A., Kosorukov V.S. Effect of Poly(I:C) and melanoma B16-F10 on the immunophenotype of murine spleen cells. *Russian Journal of Biotherapy* 2021; 20(4): 51–8. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-51-58.
22. Castle J.C., Kreiter S., Diekmann J., Lower M., van de Roemer N., de Graaf J., Selmi A., Diken M., Boegel S., Paret C., Koslowski M., Kuhn A.N., Britten C.M., Huber C., Tureci O., Sahin U. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res*. 2012; 72(5): 1081–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3722.
23. Lam H., McNeil L.K., Starobinets H., Cohen R.B., Twardowski P., Johnson M.L., Gillison M.L., Stein M.N., Vaishampayan U.N., DeCillis A.P., Foti J.J., Vemulapalli V., Tjon E., Ferber K., DeOliveira D.B., Broom W., Agnihotri P., Jaffee E.M., Wong K.K., Drake C.G., Carroll P.M., Davis T.A., Flechtner J.B. An Empirical Antigen Selection Method Identifies Neoantigens That Either Elicit Broad Antitumor T-cell Responses or Drive Tumor Growth. *Cancer Discov*. 2021; 11(3): 696–713. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0377.
24. Heil F., Hemmi H., Hochrein H., Kirschning C., Akira S., Lipford G., Wagner H., Bauer S. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004; 303(5663): 1526–9. doi: 10.1126/science.1093620.
25. Levine A.S., Levy H.B. Phase I-II trials of poly IC stabilized with poly-L-lysine. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62(11): 1907–12.
26. Takeda Y., Kataoka K., Yamagishi J., Ogawa S., Seya T., Matsu-moto M. A TLR3-Specific Adjuvant Relieves Innate Resistance to PD-L1 Blockade without Cytokine Toxicity in Tumor Vaccine Immunotherapy. *Cell Rep*. 2017; 19(9): 1874–87. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.015.
27. Cossarizza A., Chang H.-D., Radbruch A. et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol*. 2019; 49(10): 1457–973. doi: 10.1002/eji.201970107.
28. Bahl K., Hübner A., Davis R.J., Welsh R.M. Analysis of apoptosis of memory T cells and dendritic cells during the early stages of viral infection or exposure to toll-like receptor agonists. *J Virol*. 2010; 84(10): 4866–77. doi: 10.1128/JVI.02571-09.
29. Tough D.F., Borrow P., Sprent J. Induction of bystander T cell proliferation by viruses and type I interferon in vivo. *Science*. 1996; 272(5270): 1947–50. doi: 10.1126/science.272.5270.1947.
30. Bardhan K., Anagnostou T., Boussiotis V.A. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation *Front Immunol*. 2016; 7: 550. doi: 10.3389/fimmu.2016.00550.
31. Kythreotou A., Siddique A., Mauri F.A. Bower M., Pinato D.J. PD-L1. *J Clin Pathol*. 2018; 71(3): 189–94. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204853.
32. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P. Sereti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol*. 2008; 181(10): 6738–46. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6738.
33. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur J Immunol*. 2017; 47(6): 946–53. doi: 10.1002/eji.201646837.
34. Testi R., Phillips J.H., Lanier L.L. T cell activation via Leu-23 (CD69). *J Immunol*. 1989; 143(4): 1123–8.
35. Esplugues E., Sancho D., Vega-Ramos J., Martínez C., Syrbe U., Hamann A., Engel P., Sánchez-Madrid F., Lauzurica P. Enhanced antitumor immunity in mice deficient in CD69. *J Exp Med*. 2003; 197(9): 1093–106. doi: 10.1084/jem.20021337.
36. Radulovic K., Manta C., Rossini V., Holzmann K., Kestler H.A., Wegenka U.M., Nakayama T., Niess J.H. CD69 regulates type I IFN-induced tolerogenic signals to mucosal CD4 T cells that attenuate their colitogenic potential. *J Immunol*. 2012; 188(4): 2001–13. doi: 10.4049/jimmunol.1100765.
37. Shiow L.R., Rosen D.B., Brdicková N., Xu Y., An J., Lanier L.L., Cyster J.G., Matloubian M. CD69 acts downstream of interferon- α /beta to inhibit S1P1 and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature*. 2006; 440(7083): 540–4. doi: 10.1038/nature04606.
38. Walzer T., Bléry M., Chaix J., Fuseri N., Chasson L., Robbins S.H., Jaeger S., André P., Gauthier L., Daniel L., Chemin K., Morel Y., Dalod M., Imbert J., Pierres M., Moretta A., Romagné F., Vivier E. Identification, activation, and selective in vivo ablation of mouse NK cells via NKp46. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(9): 3384–9. doi: 10.1073/pnas.0609692104.

Поступила/Received 06.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 07.05.2024

Принята к публикации/Accepted 31.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пономарев Александр Васильевич, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9291-0610. Researcher ID (WOS): H-9954-2018. Author ID (Scopus): 57201616267. ORCID: 0000-0001-9517-8183.

Царапаев Павел Валерьевич, лаборант-исследователь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9584-0374. Author ID (Scopus): 57810647300. ORCID: 0000-0002-1182-1010.

Барышников Мария Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6142-6675. Researcher ID (WOS): E-3045-2014. Author ID (Scopus): 56037252000. ORCID: 0000-0002-6688-8423.

Соколова Зинаида Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3053-5482. Researcher ID (WOS): I-7936-2014. Author ID (Scopus): 56684734100. ORCID: 0000-0003-4755-5313.

Рудакова Анна Андреевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8190-2474. Author ID (Scopus): 58513183000. ORCID: 0000-0001-7266-7689.

Миринова Мария Владимировна, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5962-1452. Researcher ID (WOS): AAG-7073-2021. ORCID: 0000-0002-6598-873X.

Гусев Дмитрий Васильевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4613-3230. Researcher ID (WOS): H-8977-2018. Author ID (Scopus): 57196605232. ORCID: 0000-0003-0218-8265.

Левагина Галина Михайловна, кандидат биологических наук, заведующая отделом, Институт медицинской биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (г. Бердск, Россия). SPIN-код: 6837-4940. Researcher ID (WOS): C-7590-2014. Author ID (Scopus): 6506245503. ORCID: 0000-0002-6749-5074.

Даниленко Елена Дмитриевна, кандидат биологических наук, директор, Институт медицинской биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (г. Бердск, Россия). SPIN-код: 1388-4127. Researcher ID (WOS): A-7083-2014. Author ID (Scopus): 7004245682. ORCID: 0000-0001-5026-1602.

Косоруков Вячеслав Станиславович, кандидат биологических наук, директор, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3656-4029. Researcher ID (WOS): A-3901-2014. Author ID (Scopus): 6505962801. ORCID: 0000-0002-8462-2178.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пономарев Александр Васильевич: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи.

Царапаев Павел Валерьевич: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи.

Барышникова Мария Анатольевна: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи.

Соколова Зинаида Александровна: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Рудакова Анна Андреевна: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Миронова Мария Владимировна: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Гусев Дмитрий Васильевич: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Левагина Галина Михайловна: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Даниленко Елена Дмитриевна: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Косоруков Вячеслав Станиславович: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование 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

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы № 075-15-2021-1060 «Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2), протокол № 2 от 17.02.2020.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr V. Ponomarev, PhD, Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-9954-2018. Author ID (Scopus): 57201616267. ORCID: 0000-0001-9517-8183.

Pavel V. Tsarapaev, Laboratory Assistant Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57810647300. ORCID: 0000-0002-1182-1010.

Maria A. Baryshnikova, PhD, Head of Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-3045-2014. Author ID (Scopus): 56037252000. ORCID: 0000-0002-6688-8423.

Zinaida A. Sokolova, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): I-7936-2014. Author ID (Scopus): 56684734100. ORCID: 0000-0003-4755-5313.

Anna A. Rudakova, PhD, Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 58513183000. ORCID: 0000-0001-7266-7689.

Maria V. Mironova, Laboratory Assistant Researcher, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-7073-2021. ORCID: 0000-0002-6598-873X.

Dmitryi V. Gusev, PhD, Head of Laboratory, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): H-8977-2018. Author ID (Scopus): 57196605232. ORCID: 0000-0003-0218-8265.

Galina M. Levagina, PhD, Head of Department, Institute of Medical Biotechnology of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vektor" (Berdsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7590-2014. Author ID (Scopus): 6506245503. ORCID: 0000-0002-6749-5074.

Elena D. Danilenko, PhD, Director, Institute of Medical Biotechnology of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vektor" (Berdsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7083-2014. Author ID (Scopus): 7004245682. ORCID: 0000-0001-5026-1602.

Vyacheslav S. Kosorukov, PhD, Director, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): A-3901-2014. Author ID (Scopus): 6505962801. ORCID: 0000-0002-8462-2178.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksandr V. Ponomarev: concept and design, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Pavel V. Tsarapaev: data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Maria A. Baryshnikova: concept and design, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Zinaida A. Sokolova: provision of study materials, data collection and processing, editing of the manuscript.

Anna A. Rudakova: provision of study materials, data collection and processing, editing of the manuscript.

Maria V. Mironova: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the article.

Dmitryi V. Gusev: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the manuscript.

Galina M. Levagina: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the manuscript.

Elena D. Danilenko: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the manuscript.

Vyacheslav S. Kosorukov: concept and design, data analysis and interpretation, 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

The work had financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the research "Creation and development of a bioresource collection of genetically and phenotypically characterized cell lines and primary human tumors". Research registration No. 075-15-2021-1060.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Research and Other Scientific Purposes. The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (24, build. 2, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia), protocol No. 2 dated February 17, 2020.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105
УДК: 616.155.392-053.2-07



Для цитирования: Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Диагностика острого лейкоза у детей: влияние удаленности проживания на сроки установления диагноза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 100–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105

For citation: Rykov M.Yu., Dolgoplov I.S. Diagnosis of acute leukemia in children: the impact of remote residence on the time to make a diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 100–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ УДАЛЕННОСТИ ПРОЖИВАНИЯ НА СРОКИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

М.Ю. Рыков¹, И.С. Долгополов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1

²ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница»
Россия, 170100, г. Тверь, наб. Степана Разина, 23

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Аннотация

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) – наиболее распространенная злокачественная патология у детей с частотой 55–62 на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика затруднена ввиду неспецифичности первичных симптомов, особенно в регионах с населением до 100 тыс. человек, где случай ОЛ у детей диагностируется 1 раз в 2–5 лет и отсутствует онкологическая настороженность среди врачей поликлинического звена. **Цель исследования** – оценить влияние удаленности проживания на сроки установления диагноза ОЛ на примере Тверской области. **Материал и методы.** В анализ включено 35 пациентов, госпитализированных в отделение онкогематологии Детской областной клинической больницы (ДОКБ) за период с 2018 по 2023 г. с диагнозами: ОЛЛ, С91.0 – 30 (86 %), ОМЛ, С92 – 3 (9 %), ЛНКТ, С95.0 – 2 (5 %) больных. Средний возраст составил 61 мес. Тромбоцитопения и анемия на момент постановки диагноза обнаруживались у 76 и 78 % больных соответственно. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58 %, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ – у 15 % пациентов. В 97 % случаев в периферической крови определялись бласты от 2 до 95 %. В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 – 28,6 мес, в группе 2 – 72,3 мес ($p=0,1$). **Результаты.** В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88 %) и 16 (84 %) случаях, ОМЛ – в 1 (6 %) и 2 (11 %) и ЛНКТ – в 1 (6 %) и 1 (5 %) случае, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза в общей группе ($n=35$) <2 нед наблюдалась в 21 (60 %) случае, 2–4 нед – в 7 (20 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 4 (11 %) и >8 нед – в 3 (9 %) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Твери и Тверской области, <2 нед отмечена в 7 (44 %) vs 13 (68 %) случаев, 2–4 нед – в 6 (38 %) vs 3 (17 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 1 (6 %) vs 1 (5 %) и >8 нед – в 2 (12 %) vs 2 (10 %) случаев соответственно ($p=0,37$). Не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ «ДОКБ»), на время постановки диагноза. При расстоянии <50 км отсрочка диагноза <2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, >8 нед наблюдалась в 36, 36, 21 и 7 % соответственно. При удалении ≥ 50 – ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 нед в 100 % случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов >100 км менее 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, >8 нед наблюдалась в 30, 30, 20 и 20 % соответственно ($p=0,78$). **Заключение.** Удаленность от ДОКБ г. Твери не оказала влияния на срок постановки диагноза ОЛ у детей, что достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями области и быстрой госпитализацией детей с подозрением на онкогематологическую патологию в профильное отделение.

Ключевые слова: острый лейкоз, дети, задержка в постановке диагноза, расстояние, медицинское учреждение 3-го уровня.

DIAGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN: THE IMPACT OF REMOTE RESIDENCE ON THE TIME TO MAKE A DIAGNOSIS

M.Yu. Rykov¹, I.S. Dolgoplov^{2,3}

¹Russian State Social University

4, Wilhelma Pick St., Moscow, 129226, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital

23, Stepana Razina Emb., Tver, 170100, Russia

³Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia

4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Background. Acute leukemia (AL) is the most common childhood cancer with an incidence rate of about 55–62 cases per 1 million children under 18 years of age. Acute leukemia is difficult to diagnose due to non-specific symptoms, which are often hidden under the “masks” of other diseases. This problem is especially relevant for regions with a population of up to 100,000 people, where AL in children is diagnosed once every 2–5 years causing too low cancer alertness among pediatricians. **Aim:** to assess the delay in diagnosis depending on the areas of residence in the Tver region and area remoteness from the Tver Regional Clinical Children's Hospital (RCCH). **Material and Methods.** The analysis included 35 patients hospitalized in the Department of Oncology and Hematology of the RCCH for the period from 2018 to 2023. The diagnoses were: ALL, C91.0 – 30 (86 %), AML, C92 – 3 (9 %), and AL of unspecified cell type (ALUCL), C95.0 – 2 (5 %) patients. The mean age was 61 months. Thrombocytopenia and anemia at the time of diagnosis were found in 76 % and 78 %, respectively. Leukocytosis $>20 \times 10^9/L$ was observed in 58 %, leukopenia $<3.5 \times 10^9/L$ in 15 % of patients. In 97 % of cases, blasts (2 % to 95 %) were detected in peripheral blood. In the city of Tver (group 1) and the Tver region (group 2), 16 (46 %) and 19 (54 %) patients were identified, respectively. The mean age of patients in group 1 was 28.6 months and the mean age in group 2 was 72.3 months ($p=0.1$). **Results.** In group 1 and 2, ALL was diagnosed in 14 (88 %) and 16 (84 %), AML in 1 (6 %) and 2 (11 %) and ALUCL in 1 (6 %) and 1 (5 %) cases, $p=0.6$, 0.7 and 0.95, respectively. Delay in diagnosis in the general group ($n=35$) was observed <2 weeks in 21 (60 %) cases, 2–4 weeks – in 7 (20 %), ≥ 4 –8 weeks – in 4 (11 %) and >8 weeks – in 3 (9 %) cases. Delayed diagnosis among patients living in the city of Tver and Tver region was observed <2 weeks in 7 (44 %) vs 13 (68 %) cases, 2–4 weeks – in 6 (38 %) vs 3 (17 %), ≥ 4 –8 weeks – in 1 (6 %) vs 1 (5 %) and >8 weeks – in 2 (12 %) vs 2 (10 %) cases, respectively ($p=0.37$). There was no significant impact of the distance of the residence place from the level 3 children's hospital providing specialized care (RCCH) on the time of diagnosis. With the removal of <50 km the diagnosis delay <2 weeks, 2–4 weeks, ≥ 4 –8 weeks, >8 weeks was observed in 36, 36, 21 and 7 %, respectively. With the removal of ≥ 50 – ≤ 100 km, the diagnosis was made in the period of 2–4 weeks in 100 % of cases. With the removal of >100 km the diagnosis delay <2 weeks, 2–4 weeks, ≥ 4 –8 weeks, >8 weeks was observed in 30, 30, 20 and 20 %, respectively ($p=0.78$). **Conclusion.** The distance from the third-level hospital did not affect the period of diagnosis of AL in children, which is achieved by holding daily on-line conferences with country hospitals and out-patient departments followed by the rapid hospitalization of children with suspected oncohematological disorders in the specialized department.

Key words: acute leukemia, children, delay in diagnosis, distance, third-level hospital.

Введение

Результаты лечения детей с острыми лейкозами (ОЛ) значительно улучшились за последние два десятилетия благодаря нескольким поколениям клинических исследований [1, 2]. Применение риск-адаптированной специфической терапии, а также совершенствование протоколов сопроводительной терапии достоверно снизили как частоту рецидивов, так и смертность, связанную с лечением [3]. Несмотря на улучшение результатов лечения детей и молодых взрослых с острым лейкозом, определенные социально-экономические проблемы, проблемы организации медицинской помощи, тип лечебного учреждения, в котором эта

помощь оказывается, могут повлиять на результаты терапии [4–6].

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала Руководство по ранней диагностике рака в поддержку укрепления программ ранней диагностики во всем мире. В этом документе «задержка» в широком смысле подразделяется на задержку со стороны пациента (от появления симптомов до первого посещения врача, интервал обращения) и задержку со стороны системы здравоохранения, которая далее подразделяется на отсрочку постановки диагноза (от первоначального посещения врача до подтвержденного диагноза, диагностический интервал) и задержку

лечения (от подтвержденного диагноза до начала лечения, терапевтический интервал) [7]. Длительность каждого из трех этапов ранней диагностики должна в идеале составлять не более 30 дней для всех типов злокачественных новообразований у детей и взрослых. В отношении детей с ОЛ в большинстве работ интервал от появления симптомов до начала химиотерапии составляет менее 60 дней [8–13]. При этом с сокращением общего времени ранней диагностики ОЛ до 30 и менее дней достоверно увеличивается безрецидивная и общая выживаемость пациентов [5, 13].

Одним из факторов, влияющих на задержку диагностики на втором этапе, является расстояние от места проживания пациента до учреждения здравоохранения, имеющего в штате детских онкологов и гематологов, способных оказать специализированную помощь [4, 13, 14].

Цель исследования – выявление корреляции между расстоянием от места проживания детей с диагнозом ОЛ до Детской областной клинической больницы (ДОКБ) г. Твери (учреждения 3-го уровня) и отсрочкой в постановке диагноза заболевания.

Материал и методы

В анализ включено 35 доступных анализу пациентов в возрасте до 18 лет, госпитализированных в отделение онкогематологии ДОКБ Тверской области за период с 2018 по 2023 г. с подтвержденным диагнозом ОЛ. Из них острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, С91.0) диагностирован у 30 (86 %), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, С92) – у 3 (9 %) и лейкоз с неопределенным клеточным типом (ЛНКТ, С95.0) – у 2 (5 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61 мес (5,1 года). Соотношение полов: мальчики – 17 (46 %), девочки – 18 (54 %). В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 – 28,6 мес, в группе 2 – 72,3 мес ($p=0,1$). В первичном анализе крови тромбоцитопения и анемия на момент установки диагноза обнаруживались у 76 % и 78 % соответственно. Тромбоцитопения $50-99 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалась у 50 %, $20-49 \times 10^9/\text{л}$ – у 37,5 % и $<20 \times 10^9/\text{л}$ – у 12,5 % соответственно. Тяжелая анемия ($<70 \text{ г/л}$) наблюдалась у 47 % пациентов на момент постановки диагноза. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58 %, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ – у 15 % пациентов. Гиперлейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5 пациентов (14 %), средний уровень лейкоцитов составил $261,6 \times 10^9/\text{л}$ (126–470). В 27 % уровень лейкоцитов периферической крови укладывался в нормальные референтные значения. В 34 (97 %) случаях в периферической крови определялись бласты от 2 до 95 %. В связи с невозможностью осуществления полноценной диагностики на месте все пациенты максимально быстро после постановки предварительного диагноза переводились в один

из федеральных детских онкологических центров. Средний срок перевода составил 4,2 (1–9) дня. Пункция костного мозга выполнена у 27 (77 %) пациентов. Миелограмма выполнялась в случаях: если в периферии отсутствовали бласты при наличии цитопении в клиническом анализе крови; у пациента отсутствовали факторы, определяющие высокий риск и терапевтическую экстренность (кровоточивость $>III$ степени, гиперлейкоцитоз, органная дисфункция и т. п.). При наличии факторов риска пациенты экстренно переводились в специализированный федеральный центр. В клинической картине преобладали гепатоспленомегалия (58 %) и лимфаденопатия (54 %). Инфекционный синдром с лихорадкой отмечался в 23 % случаев и потребовал антибактериальной терапии. Геморрагический синдром $>III$ степени, потребовавший трансфузии препаратов крови, имел место в 4 (12 %) случаях. По расстоянию места проживания от ДОКБ пациенты подразделялись на следующие группы: г. Тверь – «0» км, Тверская область – <50 , 51–99, >100 км. По времени отсрочки диагноза от момента появления первых симптомов выделено 4 группы: <2 нед, 2–4 нед, $>4-8$ нед, >8 нед.

Ежедневно заместитель главного врача ДОКБ Тверской области по организационно-методической работе в режиме он-лайн проводит телеконференцию по защищенной медицинской информационной системе (МИС) «Барс» с привлечением всех государственных медицинских организаций региона. При необходимости привлекаются профильные специалисты ДОКБ, в том числе детский онколог и гематолог, которые принимают решение о переводе пациента с подозрением на острый лейкоз в учреждение 3-го уровня. Дети, у которых врач (фельдшер) на месте выявил подозрительные симптомы, ставятся на учет, и по каждому случаю ведется активный мониторинг ситуации, определяются перечень анализов, которые можно выполнить по месту жительства, степень тяжести клинических проявлений, условия и порядок транспортировки в ДОКБ при необходимости. Все конференции в МИС «БАРС» записываются.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2019». В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами вычислялся t -критерий Стьюдента. При всех методах обобщения различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В группе 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88 %) и 16 (84 %), ОМЛ – в 1 (6 %) и 2 (11 %) и ЛНКТ – в 1 (6 %) и 1 (5 %) случаях, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза составила в среднем 21 (6–62) и 18 (5–64) дней в группах 1 и 2 соответственно. Отсрочка Интервал до диагноза в общей группе ($n=35$) <2 нед наблюдалась в 21 (60 %) слу-

чае, 2–4 нед – в 7 (20 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 4 (11 %) и > 8 нед – в 3 (9 %) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2), < 2 нед отмечена в 7 (44 %) против 13 (68 %) случаев ($p=0,15$), 2–4 нед – в 6 (38 %) против 3 (17 %) случаев ($p=0,16$), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 1 (6 %) против 1 (5 %) и > 8 нед – в 2 (12 %) против 2 (10 %) случаев соответственно. Статистическая разница в длительности отсрочки диагноза для групп 1 и 2 не достигла достоверности ($p=0,37$).

Среди пациентов, проживающих в Тверской области (группа 2), не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ ДОКБ), на время постановки диагноза. При удалении < 50 км отсрочка диагноза < 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, > 8 нед наблюдалась в 36, 36, 21 и 7 % соответственно. При удалении ≥ 50 – ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 нед в 100 % случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов > 100 км менее 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, > 8 нед наблюдалась в 30, 30, 20 и 20 % соответственно ($p=0,78$).

Обсуждение

Задержка в диагностике и лечении была описана во многих исследованиях с различными результатами в зависимости от типа исследуемого рака. Как правило, острый лейкоз диагностируется быстро по сравнению с другими видами рака у детей [5, 15]. Однако результаты могут существенно различаться в зависимости от уровня дохода страны и системы организации медицинской помощи.

В большинстве исследований отмечено негативное влияние задержки от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также ранней летальности на фоне терапии [4–6, 12, 13]. В группе из 166 детей с ОЛЛ наблюдались статистически значимое улучшение выживаемости у детей, у которых общая задержка лечения составила менее 30 дней, по сравнению с теми детьми, у которых общая задержка лечения составила 30–120 дней (86,4 vs 60 %, $p=0,02$). При этом средний временной интервал от появления симптомов до начала химиотерапии (общая задержка) составил 53,5 (38–93,5) дня. Только 13,3 % пациентов начали лечение в течение 30 дней после появления симптомов [13]. Y. Gardie et al. сообщают, что только у 66 % детей с ОЛЛ диагноз был поставлен в срок до 30 дней, что негативно сказалось на результатах терапии [15]. Подобное негативное влияние отмечено и в публикации китайских коллег [6].

В нашем исследовании интервал от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза составил 19 (5–64) дней, а превышение диагностического интервала более 30 дней наблюдалось только у 20 % пациентов. Таким образом,

наши данные положительно коррелируют не только с исследованиями, проведенными в Бразилии, Мексике, Никарагуа, где медиана общей задержки составляет от 30 до 35 дней, но и с данными из Японии и Китая (медиана – 20 и 21 день соответственно) [6, 9, 11, 16, 17].

Удаленность места проживания до лечебного учреждения, способного поставить диагноз ОЛ, в большинстве случаев негативно влияет на результаты терапии и напрямую связана с удлинением диагностическим интервалом. В исследовании, проведенном в Греции, была отмечена более высокая смертность среди детей, проживающих на расстоянии ≥ 50 км от лечебного центра, по сравнению с детьми, проживающими в пределах 50 км (коэффициент смертности: 1,77, 95 % ДИ: 0,93, 3,37, $n=293$). [18]. D.R. Youlden et al. наблюдали более высокую смертность детей с лейкозом среди тех, кто проживает в отдаленных районах, по сравнению с детьми в крупных городах Австралии (ОР: 1,52, 95 % ДИ: 1,11, 2,08, $n=6\ 289$) [19]. В недавнем анализе всех пациентов детского возраста и молодых взрослых в возрасте до 39 лет в Северо-Американской Национальной базе данных по раку S.J. Rotz et al. наблюдали более высокую выживаемость среди тех, кто проживает в пределах 50 миль (80 км) от онкологического центра, по сравнению с теми, кто проживает на расстоянии > 50 миль (83 vs 77 % соответственно, $p<0,001$) [4]. В одновариантном анализе 288 детей с ОЛ поздняя диагностика наблюдалась в 45 % случаев при проживании ≤ 100 км и в 55 % – при расстоянии от госпиталя > 100 км, а относительный риск отсрочки диагноза > 30 дней составил 1,62, 95 % ДИ: 1,01, 2,58, $p=0,04$) [9]. С другой стороны, не во всех работах отмечено влияние удаленности проживания на исход терапии ОЛ. Так, A.E. Janitz et al. не наблюдали различий между категориями удаленности от медицинской помощи и безрецидивной выживаемостью у детей и подростков в возрасте до 20 лет с ОЛЛ ($n=275$). Однако и в этом исследовании при проживании пациента на расстоянии более 121 км (75 миль) от лечебного центра отмечена тенденция к повышению риска рецидива (АР 1,07 (0,58–1,95) [20].

Нам не удалось выявить влияния расстояния от места проживания пациента до медицинского учреждения 3-го уровня на отсрочку диагноза ОЛ у детей. Среди детей, проживающих на расстоянии ≥ 100 км от ДОКБ, средняя отсрочка диагноза составила 20 (6–62) дней по сравнению с 19 (5–64) у детей, проживающих ближе 100 км ($p=0,97$). Интересно, что среди пациентов, проживающих в г. Твери, диагноз до 30 дней ставился в 72 % против 85 % детей, проживающих в ТО, а средняя отсрочка в днях составила 21 vs 18 ($p=0,58$). Большая частота раннего (< 4 нед) выявления ОЛ в районах ТО по сравнению с г. Тверью может парадоксально объясняться тем, что врачи в районах, столкнувшись с нарушениями в анализах крови или необъяснимым

ухудшением самочувствия пациента, стараются максимально быстро эвакуировать его в ДОКБ, где есть детский онколог, в отличие от городских пациентов, которым первоначально проводят обследование в поликлинике города, затем нередко госпитализируют в учреждения 2-го уровня и лишь затем переводят в ДОКБ.

Наше исследование имеет ограничения. Во-первых, с учетом детского населения Тверской области средняя заболеваемость всеми типами ОЛ составила 3 на 100 тыс. человек, что несколько ниже среднего показателя у детей до 18 лет [21]. Таким образом, можно предположить, что часть пациентов, проживающих на границе с Московской и Ленинградской областями, при появлении патологических симптомов обращаются непосредственно в федеральные детские онкологические учреждения, минуя ДОКБ. Во-вторых, данные о расстоянии до медицинского учреждения 3-го уровня геокодированы от уровня почтового индекса адреса факти-

ческого проживания и конкретно не учитывают, как долго пациент добирался до лечебного учреждения первого обращения и не находился ли он на момент начала заболевания в другом месте.

Заключение

Наши результаты демонстрируют, что удаленность района проживания от медицинского учреждения 3-го уровня, возможно, не является значимым предиктором исхода в последние годы, после значительных улучшений инфраструктуры автомагистралей и схем оказания медицинской помощи. Кроме того, нивелированию разницы способствует проведение ежедневного телемедицинского мониторинга неясных и тяжелых пациентов в районах города и области со стороны ДОКБ. Для получения более репрезентативных данных следует продолжить набор пациентов и провести катamnестическую оценку отдаленной общей и безрецидивной выживаемости в этих группах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., De Bont E.S., De Moerloose B., Dworzak M., Gibson B.E., Hasle H., Leverger G., Locatelli F., Ragu C., Ribeiro R.C., Rizzari C., Rubnitz J.E., Smith O.P., Sung L., Tomizawa D., van den Heuvel-Eibrink M.M., Creutzig U., Kaspers G.J. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27): 2949–62. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8289.
2. Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P., Pieters R., Schrappe M., Biondi A., Vora A., Baruchel A., Silverman L.B., Schmiegelow K., Escherich G., Horibe K., Benoit Y.C., Izraeli S., Yeoh A.E., Liang D.C., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Mullighan C.G. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27): 2938–48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
3. Alexander T.B., Wang L., Inaba H., Triplett B.M., Pounds S., Ribeiro R.C., Pui C.H., Rubnitz J.E. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. *Cancer.* 2017; 123(19): 3791–8. doi: 10.1002/ncr.30791.
4. Rotz S.J., Wei W., Thomas S.M., Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2020; 126(24): 5319–27. doi: 10.1002/ncr.33175.
5. Brand N.R., Qu L.G., Chao A., Ilbawi A.M. Delays and Barriers to Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Oncologist.* 2019; 24(12): 1371–80. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0057.
6. Dai Q., Liu R., Wang Y., Ye L., Peng L., Shi R., Guo S., He J., Yang H., Zhang G., Jiang Y. Longer Time Intervals From Symptom Onset to Diagnosis Affect the Overall Survival in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 44(6): 285–92. doi: 10.1097/MPH.0000000000002344.
7. World Health Organization [Internet]. Guide To Cancer Early Diagnosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017 [cited 2024 Feb 28]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1>.
8. Flytkjær Virgilsen L., Möller H., Vedsted P. Cancer diagnostic delays and travel distance to health services: A nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Epidemiol.* 2019; 59: 115–22. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.018.
9. Lins M.M., Amorim M., Vilela P., Viana M., Ribeiro R.C., Pedrosa A., Lucena-Silva N., Howard S.C., Pedrosa F. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(7): 271–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea.
10. Begum M., Islam M.J., Akhtar M.W., Karim S. Evaluation of delays in diagnosis and treatment of childhood malignancies in Bangladesh. *South Asian J Cancer.* 2016; 5(4): 192–3. doi: 10.4103/2278-330X.195343.
11. Fajardo-Gutiérrez A., Sandoval-Mex A.M., Mejía-Arangur J.M., Rendón-Macias M.E., Martínez-García Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39(1): 25–31. doi: 10.1002/mpo.10100.
12. Baker J.M., To T., Beyene J., Zagorski B., Greenberg M.L., Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res.* 2014; 38(2): 204–9. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.014.
13. Hailu A., Mekasha A., Hailu D., Fentie A.M., Korones D.N., Gidey A.M. Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Health Med Ther.* 2023; 14: 147–57. doi: 10.2147/PHMT.S406181.
14. Sergeantis T., Dessypris N., Kanavidis P., Skalkidis I., Baka M., Polychronopoulou S., Athanassiadou F., Stiakaki E., Frangandrea I., Moschovi M., Petridou E.T. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(5): 473–9. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835c7f69.
15. Gardie Y., Wassie M., Wodajo S., Giza M., Ayalew M., Sewale Y., Feleke Z., Dessie M.T. Delay in diagnosis and associated factors among children with cancer admitted at pediatric oncology ward, University of Gondar comprehensive specialized hospital, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 469. doi: 10.1186/s12885-023-10873-8.
16. De Angelis C., Pacheco C., Lucchini G., Arguello M., Conter V., Flores A., Biondi A., Masera G., Baez F. The experience in nicaragua: childhood leukemia in low income countries-the main cause of late diagnosis may be “medical delay”. *Int J Pediatr.* 2012. doi: 10.1155/2012/129707.
17. Tamefusa K., Ochi M., Ishida H., Shiwaku T., Kanamitsu K., Fujiwara K., Tatebe Y., Matsumoto N., Washio K., Tsukahara H. Delayed diagnostic interval and survival outcomes in pediatric leukemia: A single-center, retrospective study. *Eur J Haematol.* 2024; 112(5): 714–22. doi: 10.1111/ejh.14162.
18. Charalampopoulou A., Petridou E., Spyridopoulos T., Dessypris N., Oikonomou A., Athanassiadou-Piperopoulou F., Baka M., Kalmanti M., Polychronopoulou S., Trichopoulos D. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13(5): 397–401. doi: 10.1097/00008469-200410000-00007.
19. Youlden D.R., Baade P.D., Valery P.C., Ward L.J., Green A.C., Aitken J.F. Differentials in survival for childhood cancer in Australia by remoteness of residence and area disadvantage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(8): 1649–56. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0432.
20. Janitz A.E., Barber R., Campbell J.E., Xu C., Pokala H.R., Blanchard J., McNall-Knapp R.Y. Measuring disparities in event-free survival among children with acute lymphoblastic leukemia in an academic institute in Oklahoma, 2005–2019. *Cancer Epidemiol.* 2022; 81. doi: 10.1016/j.canep.2022.102275.
21. National Cancer Institute [Internet]. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia [cited 2024 Mar 10]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>.

Поступила/Received 14.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.05.2024

Принята к публикации/Accepted 27.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыков Максим Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет» (г. Москва, Россия). E-mail: wordex2006@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8398-7001.
Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница»; заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь, Россия). ORCID: 0000-0001-9777-1220.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рыков Максим Юрьевич: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, обработка результатов исследования, написание статьи, научное редактирование, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Долгополов Игорь Станиславович: общее руководство проектом, разработка дизайна исследования, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, написание статьи, статистическая обработка данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета (Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4), протокол № 374 от 24.12.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maxim Yu. Rykov, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian State Social University (Moscow, Russia). E-mail: wordex2006@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

Igor S. Dolgoplov, MD, DSc, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Children's Clinical Hospital; Head of the Department of Pediatrics, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver, Russia). ORCID: 0000-0001-9777-1220.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maxim Yu. Rykov: study conception and design, data selection and analysis, literature review, processing of research results, drafting of the manuscript, writing of the manuscript, scientific editing, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Igor S. Dolgoplov: general project management, research design development, collection of research material, data collection and processing, manuscript drafting, article writing, statistical data processing, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Tver State Medical University (4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia), protocol No. 374 dated December 24, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Khan I. Majeed, Hussain M., Latif A., Sarwar A. Влияние социального статуса больного и организации системы здравоохранения на задержку диагностики и начала лечения рака пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 106–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-106-114

For citation: Khan I. Majeed, Hussain M., Latif A., Sarwar A. Factors of cancer diagnosed family and medical system for delay in diagnosis and treatment of esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 106–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-106-114

FACTORS OF CANCER DIAGNOSED FAMILY AND MEDICAL SYSTEM FOR DELAY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

I. Majeed Khan¹, M. Hussain², A. Latif³, A. Sarwar³

¹Cancer Research Institute, Allama Iqbal medical College/Jinnah Hospital

Lahore, Pakistan

²Jinnah hospital

Lahore, Pakistan

³University of Engineering and Technology

Lahore, Pakistan

Abstract

Introduction. The esophagus cancer patients needs early diagnosis to achieve better prognosis. The delay barriers increase progression of diseases to higher stages. **The aim of work** was to identify and explore the barriers in diagnosis of esophagus cancer and chart the time duration in this process. **Material and Methods.** The study was conducted in Jinnah Hospital Lahore (JHL), a teaching care hospital of Allama Iqbal Medical College, during a period of one year from July 2019 to July 2020. There were 49.42 % female and 50.57 % male patients. **Results.** Mean age found to be 56 years. Mean Total delay (TD) time was 206 days and median Total delay (TD) time in days were 197 days with 25th and 75th (157, 246) percentiles respectively. Longest delays were found in 51–60 age group and age related ($r=0.94$) significantly to delays ($p=0.0004$). Initial symptom of weight loss shows maximum delay and symptoms are highly correlated ($r=0.94$) with delay ($p=0.004$). The low income group presents maximum delay. Mean patient delay (PD) time in days were 142 days with 135 Median and (88, 195) 25th and 75th percentile respectively. Mean, Median, 25th and 75th percentiles for Physician delays (PhyD) times were (20, 18, 16, 23) respectively. Treatment delay (TD) time (Mean, Median) in days were (18, 18.52) with 25th and 75th (14, 22) percentiles. The education significantly reduces the delays with correlation ($r=0.91$) and significance ($p=0.02$). Mean system delay (SD) time were 25 days and median were 24 days with 25th and 75th (20, 31) percentiles. **Conclusion.** Illiteracy, financial problems, and unavailability of information related to the cancer and health care system, very limited number of health facilities remains the main causes of these delays.

Key words: esophageal cancer, late diagnosis, cancer alertness.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНОГО И ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ЗАДЕРЖКУ ДИАГНОСТИКИ И НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

I. Majeed Khan¹, M. Hussain², A. Latif³, A. Sarwar³

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Медицинский колледж Аллама Икбал/Больница Джинна

Лахор, Пакистан

²Больница Джинна

Лахор, Пакистан

³Инженерно-технологический университет

Лахор, Пакистан

Аннотация

Введение. Выявление рака пищевода на ранней стадии позволяет добиться благоприятного прогноза. Причины, препятствующие ранней диагностике рака, ускоряют прогрессирование заболевания. **Цель исследования** – изучить причины несвоевременной диагностики рака пищевода и составить график продолжительности этого процесса. **Материал и методы.** Исследование проводилось в больнице имени Джинна, Лахор, в больнице Медицинского колледжа Аллама Икбал, с июля 2019 по июль 2020 г. Среди пациентов было 49,42 % женщин и 50,57 % мужчин. **Результаты.** Средний возраст составил 56 лет, среднее время задержки диагностики – 206 дней, медиана – 197 дней, 25-й и 75-й процентиля – 157 и 246 соответственно. Самые длительные задержки диагностики обнаружены в возрастной группе 51–60 лет, имевшие статистическую значимость ($r=0,94$; $p=0,0004$). Первоначальный симптом потери веса демонстрирует максимальную задержку диагностики ($r=0,94$; $p=0,004$). В группе пациентов с низким доходом выявлена максимальная задержка обращения к врачу, среднее – 142 дня, медиана – 135 дней, 25-й и 75-й процентиля – 88 и 195 соответственно. Среднее значение времени задержки врача – 20 дней, медиана – 18 дней, 25-й и 75-й процентиля – 16 и 23 соответственно. Среднее время задержки начала лечения – 18, медиана – 18,52 дня, 25-й и 75-й процентиля – 14 и 22 соответственно. Образование пациентов значимо сокращает время задержки диагностики ($r=0,91$; $p=0,02$). Среднее время задержки, связанное с системой здравоохранения, составило 25 дней, медиана – 24 дня, 25-й и 75-й процентиля – 20, 31. **Заключение.** Низкий образовательный уровень, финансовые проблемы, недоступность информации, касающейся рака и системы здравоохранения, а также ограниченное количество медицинских учреждений остаются основными причинами несвоевременной диагностики и начала лечения рака пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, задержка диагностики.

Introduction

Esophageal cancer impacts around 450000 men over the world and the rate of incidence is growing rapidly. Esophageal cancer demonstrates an epidemiologic pattern discrete from all other malignancies. Cancer grows with time and its early detection is crucial for curative treatment. Delays in diagnosis and treatment of cancer lead to high mortality of cancer patients [1–12]. For SCC, transition models have defined squamous epithelium suffering inflammatory fluctuations that develop the changes lead to malignancy [13]. On the other hand, most adenocarcinomas form in the distal esophagus from columnar-lined metaplastic epithelium, usually known as Barrett esophagus, which switches the squamous epithelium to dysplasia. Barrett esophagus is caused by GERD (gastro-esophageal reflux disease), which damages the outer layer of the esophagus [13–14]. SCC of esophagus is the well recognized type of worldwide. The overall rate rises as people get older, peaking in the 1970 [14]. It is more familiar in black in comparison with white men. The main risk factors of SCC are heavy usage of alcohol [15]. The risk factor of esophageal adenocarcinoma may be impacted by esophageal metaplasia. The more extended the section of esophagus impacted the higher the risk of adenocarcinoma [16].

Related Work

F. Cavallin et al. has studied delay time to diagnosis on esophagus cancer patient. Total 3613 patients with esophageal were reported from 1980 to 2011. By raising the awareness of esophageal cancer among population and by providing the health care may have limited effect on clinical outcome [17].

351 patients with esophageal cancer were reported at the University of Medical Center, Utrecht from

2003–2014. The effect of delay time on a patient's survival rate was investigated by constructing the short (<8 weeks) and long (≥ 8 weeks) delay times by E. Visser et al. [18].

Total 238 Patients with esophageal malignancy were enrolled in the Qilu hospital in 2007. In comparison with lower SES (socio economic status), Surgical resection was used less in the higher SES group. Patients with a higher SES had a great chance of receiving chemotherapy as compared to lower SES [19].

The effect of radiotherapy (RT) delay on patients with esophageal cancer had been examined on its survival rate by Y. Wang et al. Time duration between surgery and radiation therapy was investigated. Total 316 cases were included who received radiation therapy in 5 different hospitals in china [20].

E. Visser et al. studied the waiting time impact on survival of patients diagnosed with esophageal cancer. Out of 3839 patients: 2589 cases received multimodality treatment and 1250 cases were undergone surgery only. In both types of patients either treated by multimodality or surgery only, pN-status, pT-status, resection rates and overall survival were not significantly impact on waiting time [21].

The aim of work was to identify and explore the barriers in diagnosis of esophagus cancer and chart the time duration in this process.

Material and Methods

Data of 87 esophageal cancer patients has been collected in the Department of Radiation Oncology, Jinnah Hospital Lahore since January 2018 to May 2022. The main purpose of the study is how multiple factors affect the delay time to diagnose and treat the esophageal carcinoma patients. The clinical and personal data of the patients have been used in this

study and it is collected directly from the files and by detailed interview of the patients (Table 1). The Table 1. shows that a total of 87 patients were reported with esophageal cancer during the time period from 2018–2022. Out of which 44 patients are male and 43 patients are female. Ages 40–60 are more affected by this disease. The table shows that socio-economic factors i.e. residential area, education, marital status and total household income significantly affect the cause of having esophageal cancer.

Data was carefully analyzed after taking the history of each patient. To analyze the data, many questions and files were viewed. Multiple factors and patient's history were researched. Delay time is classified into four sorts of postponement: patient deferral, doctor delay, framework postponement and treatment delay. Patient postponement is characterized as time from appearance of the first side effect to the first visit to a specialist. Doctor delay is characterized as the time from first advisor to conclusion of esophageal disease. Reference delay, the time from first specialist to the first reference doctor, is considered as a piece of doctor delay. Framework delay is characterized as the time from biopsy to medical procedure, from medical procedure to chemotherapy or from medical procedure to radiation treatment. The time from determination of infection to beginning of treatment is characterized as treatment delay. All of this information was analyzed carefully and found out the total delay from 1st symptom shown to the beginning of medical process.

Results

Results have shown that socio-economic factors i.e. age, education, marital status, initial symptoms, active employment, residential area and total household income are the main factors that cause the delays. Barium

swallow, endoscopy, biopsy and CT scan are used as diagnostic tests to locate the cancer cells.

After diagnosis, surgery was performed to remove the tumor of patients whose cancer is a primary cancer. Larger tumors are difficult to remove, so patients were 1st given Chemotherapy treatment in order to decrease the size of tumor. Then, surgery was performed. In the last, radiations were given by ⁶⁰Co units. Radiotherapy helps to prevent the spread of cancer.

Total delay

Total delay from the 1st symptom shown to end of treatment is categorized into four steps from patient delay (PD) to Treatment delay (TD) with considering physician delay (Phy D) and system delay (SD).

Gender and age factor

It is seen that esophageal carcinoma is not a gender based cancer. Both males and females are almost affected equally. Age factor of the patients is very related to the cancer type because the immune system of the human body has gone weak with increasing the age factor. So, the ability of the body to fight against the cancer carcinogens is going to be slower with age. Results have been plotted by using origin software. Graph between patients age and delay is shown in Fig. 1. Different delay times re found for multiple age groups. Shortest delay time, mean 60 days, was found in the youngest patient (<20 years) and longest delay time, mean 135 days, was found at the age from 51–60 years. It is observed from the Table 2. as well as from the graph that physician delay, system delay and treatment delay was much less than patients delay.

Marital status related to cancer patients

The pattern observed by comparing married versus unmarried women shows minimum total delay in unmarried women (Fig. 2). However almost same physician, system and treatment delay were observed.

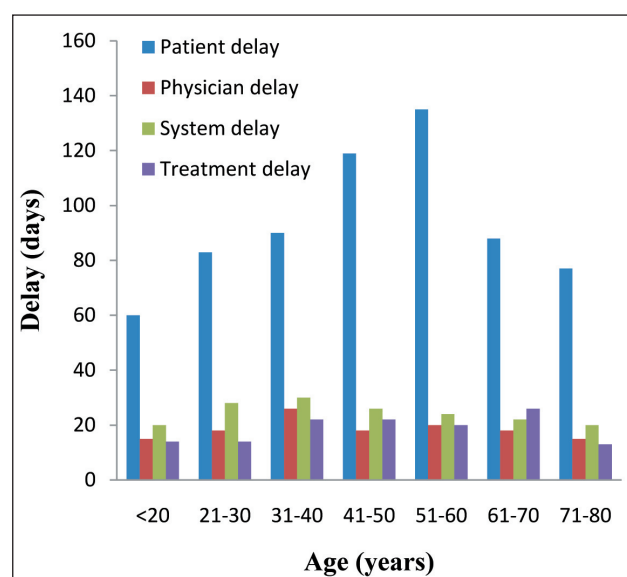


Fig. 1. Graph related the delay time with age.

Note: created by the authors.

Рис. 1. Зависимость времени задержки от возраста пациента. Примечание: диаграмма выполнена авторами

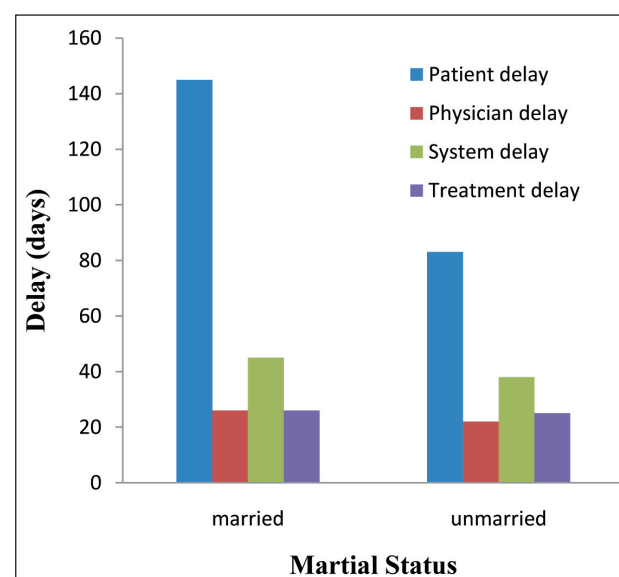


Fig. 2. Graph between marital status and delay time.

Note: created by the authors

Рис. 2. Зависимость времени задержки от семейного положения пациента. Примечание: диаграмма выполнена авторами

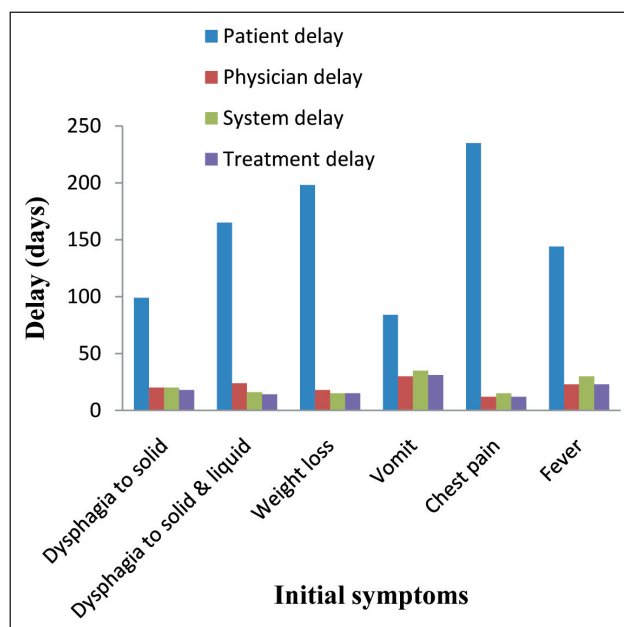


Fig. 3. Graph between initial symptoms and delay time.

Note: created by the authors.

Рис. 3. Зависимость времени задержки между начальными симптомами и временем задержки.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

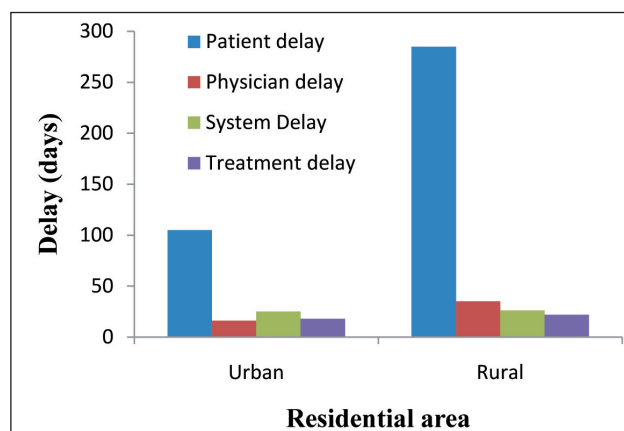


Fig. 5. Graph between area of residence and delay time.

Note: created by the authors

Рис. 5. Зависимость времени задержки от места проживания пациента. Примечание: диаграмма выполнена авторами

It has been observed that patient delay significantly affects the diagnosis of this disease. Married patients remains unable to work for a diagnosis although they suspect to initial symptoms because they have not enough time to visit the Doctor regularly.

Initial symptoms related to esophageal cancer

Initial symptoms i.e. dysphagia, weight loss, heart-burn and chest pain are faced by almost all patients. Most of the patients experience chest pain. Patients were ignoring the very initial symptoms like chest pain, fever for about 2–3 months (Fig. 3). When they experience the heavy dysphagia to solid and liquid, then they visit the referral physician. It has been observed that only patient delay causes an advanced stage of cancer.

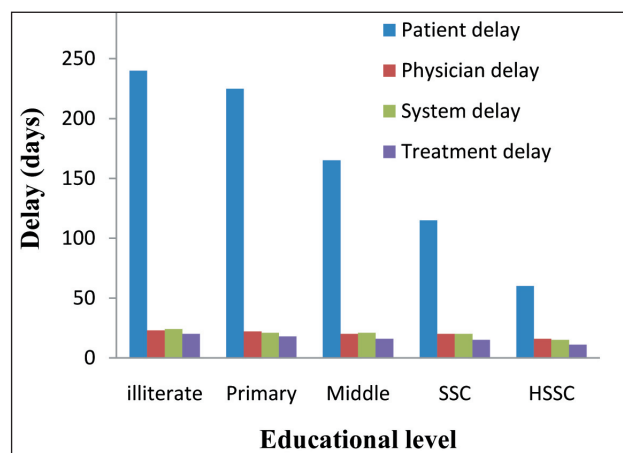


Fig. 4. Graph between educational level of patient and delay time.

Note: created by the authors

Рис. 4. Зависимость времени задержки от уровня образования пациента. Примечание: диаграмма выполнена авторами

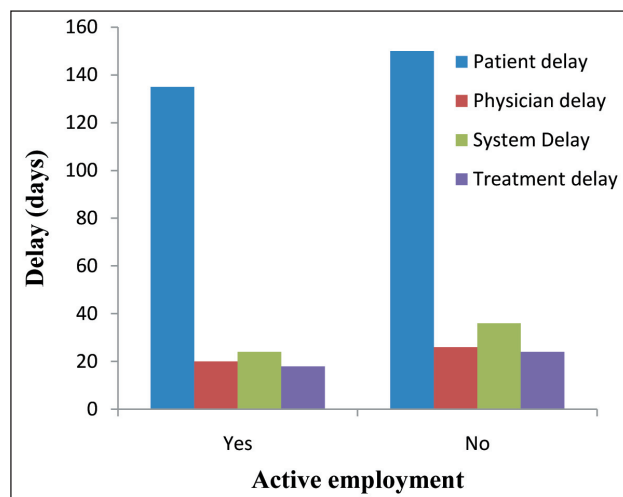


Fig. 6. Graph between active employees and delay time.

Note: created by the authors

Рис. 6. Зависимость времени задержки от вида рабочей занятости пациента. Примечание: диаграмма выполнена авторами

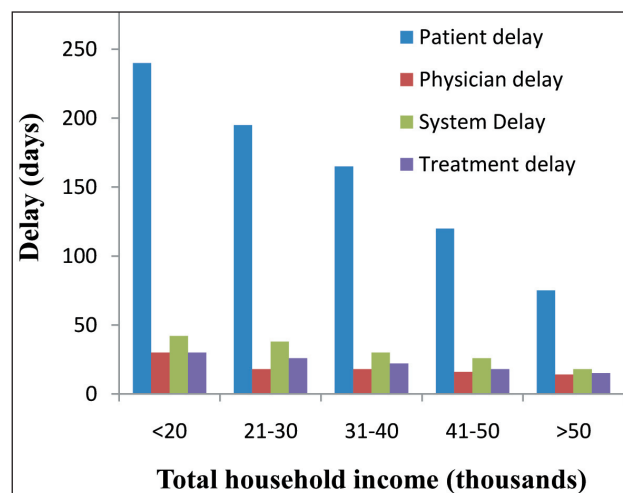


Fig. 7. Graph between monthly household income and delay time. Note: created by the authors

Рис. 7. Зависимость времени задержки от ежемесячного дохода семьи. Примечание: диаграмма выполнена авторами

Educational importance in cancer diagnosis
The research emphasizes the importance of education in early diagnosis and treatment of cancer. Educated patients showed a short delay in diagnosis of cancer compared with less educated and illiterate people. The graph between educational level and delay time has been given in Fig. 4. It has been also observed from the graph that educated patients saw system delay and physician delay as compared with illiterate patients.

Residential area of cancer patients
The majority of population of Pakistanis lives in rural areas. Rural areas are usually not well aware of major diseases. The rural people also have to travel long distances to see a medical person (Fig. 5). It is also observed from the graph that urban residents come

to minimum system and physician delay as compared with rural residents. But overall, the graph shows the longer patient delay as compared with others.

Active employees
There is not such a huge difference found in active and non-active working patients. Both have almost equal delays. Active employment makes cancer patients unable to attend a medical facility due to their duties. Non-working patients who are dependents on their families do not get examined at the initial stages due to their financial problems (Fig. 6).

Total household income
The total household income is an important factor in early diagnosis and treatment of cancer. The graph between monthly household income and delay factors

Table 1/Таблица 1

Characteristics of esophageal cancer patients, 2018–2022
Характеристика больных раком пищевода, 2018–2022 гг.

Factors/Факторы	Frequency/Частота	Factors/Факторы	Frequency/Частота
Total patients/Всего больных	87	Monthly household income/Ежемесячный доход	
Gender/Пол		<20,000	18 (20.6 %)
Male/Муж	44 (50.6 %)	20,000–30,000	27 (31.0 %)
Female/Жен	43 (49.4 %)	31,000–40,000	30 (34.4 %)
Age, years/Возраст, лет		41,000–50,000	10 (11.5 %)
<20	1 (1.1 %)	>50,000	2 (2.3 %)
21–30	6 (6.9 %)	Histological type/Гистологический тип	
31–40	14 (16.1 %)	SCC/Плоскоклеточный рак	78 (89.7 %)
41–50	25 (28.7 %)	Adenocarcinoma/Аденокарцинома	9 (10.3 %)
51–60	26 (29.9 %)	Grade of the tumor/Степень дифференцировки	
61–70	11 (12.6 %)	Well defined/	23 (26.4 %)
71–80	4 (4.6 %)	Высокодифференцированный рак	
Status/Семейное положение		Moderately defined/	35 (40.2 %)
Married/Женатый, замужем	83 (95.4 %)	Умеренно дифференцированный рак	
Unmarried/Неженатый, не замужем	4 (4.6 %)	Poorly defined/	22 (25.3 %)
Initial symptoms/Первоначальные симптомы		Низкодифференцированный рак	
Dysphagia to solid/	12 (13.8 %)	Not defined/	7 (80.5 %)
Дисфагия при приеме твердой пищи		Недифференцированный рак	
Dysphagia to liquid/	33 (37.9 %)	Family history/Семейный анамнез	
Дисфагия при приеме жидкой пищи		Yes/Да	32 (36.8 %)
Weight loss/Потеря веса	55 (63.2 %)	No/Нет	55 (63.2 %)
Vomit/Рвота	9 (10.3 %)	Diagnostic techniques/Методы диагностики	
Chest pain/Боль в груди	80 (91.9 %)	Barium swallow/Рентгенография с барием	5 (5.7 %)
Fever/Гипертермия	26 (29.9 %)	Endoscopy/Эндоскопия	78 (89.7 %)
Education/Образование		Biopsy/Биопсия	67 (77.0 %)
Illiterate/Неграмотный	26 (29.9 %)	CT scan/КТ	87 (100 %)
Primary/Начальное образование	22 (25.3 %)	MRI/MPT	1 (1.1 %)
Middle/Среднее образование	25 (28.7 %)	Treatment techniques/Методы лечения	
SSC/Аттестат о среднем образовании	11 (12.6 %)	Surgery/Операция	73 (83.9 %)
HSSC/Аттестат о полном среднем образовании	3 (3.4 %)	Chemotherapy/Химиотерапия	81 (93.1 %)
Residential area/Место проживания		Radiotherapy/Лучевая терапия	87 (100.0 %)
Urban/Город	18 (20.7 %)	Combination of therapies/	81 (93.1 %)
Rural/Сельская местность	69 (79.3 %)	Комбинированное лечение	
Active employment/Работа			
Yes/Да	44 (50.6 %)		
No/Нет	43 (49.4 %)		

Note: created by the authors.
Примечание: таблица составлена авторами.

Table 2/Таблица 2

Delays calculated in days for esophageal cancer patients, 2018–2022 гг.
Время задержки диагностики и начала лечения больных раком пищевода, 2018–2022 гг.

Factors/Факторы	No	Patient delay mean (days)/Среднее время задержки пациента (сут)	Physician delay mean (days)/Среднее время задержки врача (сут)	System delay mean (days)/Среднее время задержки, связанной с системой здравоохранения (сут)	Treatment delay mean (days)/Среднее время задержки лечения (сут)	Total delay mean (days)/Среднее время общей задержки (сут)
Age, years/Возраст, лет						
<20	1	60	15	20	14	109
21–30	6	83	18	28	14	143
31–40	14	90	26	30	22	168
41–50	25	119	18	26	22	185
51–60	26	135	20	24	26	205
61–70	11	88	18	22	13	141
71–80	4	77	15	20	12	124
Initial symptoms/Первоначальные симптомы						
Dysphagia to solid/ Дисфагия при приеме твердой пищи	12	99	20	20	18	157
Dysphagia to liquid/ Дисфагия при приеме жидкой пищи	33	165	14	16	14	209
Weight loss/Потеря веса	55	198	18	15	15	246
Vomit/Рвота	9	84	30	35	31	180
Chest pain/Боли в груди	80	235	12	15	12	274
Fever/Гипертермия	26	144	23	30	23	220
Education/Образование						
Illiterate/Неграмотный	26	240	23	24	20	307
Primary/Начальное	22	225	22	21	18	286
Middle/Среднее	25	165	20	21	16	222
SSC/Аттестат о среднем образовании	11	115	20	20	15	170
HSSC/Аттестат о полном среднем образовании	3	60	16	15	11	102
Residential area/Место проживания						
Urban/Город	18	105	16	25	18	164
Rural/Сельская местность	69	285	35	26	22	368
Active employment/Работа						
Yes/Да	44	135	20	24	18	197
No/Нет	43	150	26	36	24	236
Monthly household income/Ежемесячный доход						
<20,000	18	240	30	42	30	342
20,000–30,000	27	195	18	38	26	277
31,000–40,000	30	165	18	30	22	235
41,000–50,000	10	120	16	26	18	180
>50,000	2	75	14	18	15	122

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Correlation between selected factors and total delay
Корреляция между отдельными факторами и общей задержкой диагностики

Factor/Фактор	Correlation (r)/Корреляция	p-value
Initial symptoms/Первоначальные симптомы	0.94	0.004
Education/Уровень образования	0.91	0.029
Income per month/Доход в месяц	0.65	0.22
Age/Возраст	0.96	0.0004

Note: created by the authors.

Примечание: таблица составлена авторами.

is shown in Fig. 7. It has been observed that monthly income less than 20,000 has the longest patient, physician and system delay because they have not resources to manage the cost of medical care.

Statistical Analysis to correlate
Factors with Delay

The multiple factors involved in research are statistically correlated with total delay. Their significance is checked by calculation p-value and their results are presented in table below.

Discussion

Esophageal cancer is the 8th most common malignant disease and the 6th most frequent cause of malignancy related death around the world. A coherent study from Indian cancer society was reported that the mean delay from the first symptoms to diagnosis was 14.9 weeks. 82 % delay was due to the patients, 7 % was due to endoscopy and 11 % was due to histological diagnosis [22]. As the majority delay time showed patient delay which caused the high molarity rate.

In China, the mortality rate of esophageal carcinoma has decreased as socio-economic status has improved over the past 30 years [23]. However, esophageal cancer remains dominant in rural areas which cause an increase in molarity rate. In Pakistan, the mortality rate of esophageal cancer is 6541 per year [24]. The incident and mortality rate increases due to the unavailability of proper health care centers. Our research points out the same results as the majority delay time was due to illiterate and rural residents. The study is conducted at the Department of Radiation Oncology, Jinnah Hospital Lahore from January 2019 to September 2021.

This study has shown that esophageal cancer patients experienced considerable pre-hospital and hospital delays, which contributes to Pakistan's high mortality rate. Despite the fact that there have been few studies on the causes of diagnosis delays in Pakistan, it is essential to investigate this issue.

It has been investigated that multiple socio-economic factors are causes of late diagnosis of esophageal cancer in different areas of Pakistan. The lack of awareness and knowledge about esophageal cancer leads to the diagnosis of cancer at advanced stages and subsequently to lesser survival rates.

This study highlights how education can substantially shorten delays. By raising the awareness about esophageal cancer among the population and by providing the primary health care centers, may limit the effect on clinical outcomes (Table 3).

It has also been observed that less financial resources per month is the barrier for curable treatment. It has also been observed that employment may be an obstacle in the procedure of cancer detection and treatment. Due to dependency on family unemployed face more delays in comparison to employed person.

The ratio of rural population is more among Pakistani people. The remote areas with less health facilities contribute for delays in proper treatment. Pakistan's health care system is not developed enough to support patients at the community level. Pakistan has few resources, hence the majority of the population relies on the public medical facilities.

Conclusion

After analyzing the data it has been concluded that 75 % delay was due to late presentation of patient to referral doctor, physician delay contributes 14 % for delays and health facilities are responsible for 11 % delays. The cancer affected family is major responsible for delays. The low financial resources, less education and unavailability of cancer information make the patient to come in late stages. All these barriers should be addressed for curable treatment. In developing countries the advanced endoscopy and histopathology facilities are not avlaaible at root level and make health system responsible for late treatments.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Enzinger P.C., Mayer R.J.* Esophageal cancer. N Engl J Med. 2003; 349(23): 2241–52. doi: 10.1056/NEJMra035010.
2. *Bailar J.C. 3rd, Gornik H.L.* Cancer undefeated. N Engl J Med. 1997; 336(22): 1569–74. doi: 10.1056/NEJM199705293362206.
3. *Majeed I., Ammanuallah R., Anwar A.W., Rafique H.M., Imran F.* Diagnostic and treatment delays in breast cancer in association with mul-

ti-ple factors in Pakistan. East Mediterr Health J. 2021; 27(1): 23–32. doi: 10.26719/emhj.20.051.
4. *Short M.W., Burgers K.G., Fry V.T.* Esophageal Cancer. Am Fam Physician. 2017; 95(1): 22–8.
5. *Majeed I., Rana A., Rafique M., Waheed Anwar A., Mahmood F.* Time delay barriers in diagnosis and treatment of cancer. WCRJ. 2018; 5(3). doi: 10.32113/wcrj_20189_1118.

6. Kamangar F., Chow W.H., Abnet C., Dawsey S. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38(1). doi: 10.1016/j.gtc.2009.01.004.
7. Wu S.G., Zhang W.W., Sun J.Y., Li F.Y., Lin Q., He Z.Yu. Patterns of distant metastasis between histological types in esophageal cancer. *Front Oncol.* 2018; 8: 302. doi: 10.3389/fonc.2018.00302.
8. Eslick G.D. Esophageal cancer: a historical perspective. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2009; 38(1): 1–15. doi: 10.1016/j.gtc.2009.01.003.
9. Fujita H. History of lymphadenectomy for esophageal cancer and the future prospects for esophageal cancer surgery. *Surg Today.* 2015; 45(2): 140–9. doi: 10.1007/s00595-014-0841-4.
10. Chen T., Cheng H., Chen X., Yuan Z., Yang X., Zhuang M., Lu M., Jin L., Ye W. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2015; 5. doi: 10.1038/srep16038.
11. Wada H., Doki Y., Nishioka K., Ishikawa O., Kabuto T., Yano M., Monden M., Imaoka S. Clinical outcome of esophageal cancer patients with history of gastrectomy. *J Surg Oncol.* 2005; 89(2): 67–74. doi: 10.1002/jso.20194.
12. Blot W.J., McLaughlin J.K. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol.* 1999; 26(5s15): 2–8.
13. Holmes R.S., Vaughan T.L. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(1): 2–9. doi: 10.1016/j.semradonc.2006.09.003.
14. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(34): 5598–606. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5598.
15. Umar S.B., Fleischer D.E. Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008; 5(9): 517–26.
16. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014; 6(5): 112–20. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
17. Cavallin F., Scarpa M., Cagol M., Alfieri R., Ruol A., Chiarion-Sileni V., Rugge M., Ancona E., Castoro C. Time to diagnosis in esophageal cancer: a cohort study. *Acta Oncol.* 2018; 57(9): 1179–84. doi: 10.1080/0284186X.2018.1457224.
18. Visser E., Leefink A.G., van Rossum P.S.N., Siesling S., van Hillegersberg 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.
19. Wang N., Cao F., Liu F., Jia Y., Wang J., Bao C., Wang X., Song Q., Tan B., Cheng Y. The effect of socioeconomic status on health-care delay and treatment of esophageal cancer. *J Transl Med.* 2015; 13. doi: 10.1186/s12967-015-0579-9.
20. Wang Yu., Guan S., Bi Ya., Lin S., Ma J., Xing Q., Liu C., Zhang R., Qu Z., Jiang P., Chen X., Cheng Yu. Survival Impact of Delaying Postoperative Radiotherapy in Patients with Esophageal Cancer. *Transl Oncol.* 2018; 11(6): 1358–63. doi: 10.1016/j.tranon.2018.08.007.
21. Visser E., van Rossum P.S., Leefink A.G., Siesling S., van Hillegersberg R., Ruurda J.P. Impact of diagnosis-to-treatment waiting time on survival in esophageal cancer patients – A population-based study in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(2): 461–70. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.017.
22. Ganesan S., Sivagnanesan S., Thulasingham M., Karunanithi G., R K., Ravichandran S., Saxena S.K., Ramasamy K. Diagnostic delay for head and neck cancer in South India: A Mixed-methods Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21(6): 1673–8. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1673.
23. He F., Wang Ju., Liu L., Qin X., Wan Z., Li W., Ping Z. Esophageal cancer: trends in incidence and mortality in China from 2005 to 2015. *Cancer Med.* 2021; 10(5): 1839–47. doi: 10.1002/cam4.3647.
24. Qureshi S., Khan S., Quraishy M.S., Zaheer S. Esophageal cancer patient survival: A retrospective study from a tertiary care hospital in Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2024; 40(5): 811–9. doi: 10.12669/pjms.40.5.7582.

Поступила/Received 02.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 24.05.2024

Принята к публикации/Accepted 17.06.2024

ABOUT THE AUTHORS

Imran Majeed Khan, Msc, MPhil, PhD, Consultant Physicist, Leading Researcher, Radiation oncology Department, Cancer Research Institute, Allama Iqbal medical College/Jinnah Hospital (Lahore, Pakistan). E-mail: bisimran@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6238-1705.

Mazhar Hussain, MBBS, FCPS, Consultant Radiation oncology AIMC/Radiation oncology, Jinnah hospital (Lahore, Pakistan).

Anwar Latif, PhD, Professor, Head of Physics Department, University of Engineering and Technology (Lahore, Pakistan).

Amina Sarwar, Researcher, Physics Department, University of Engineering and Technology (Lahore, Pakistan).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Imran Majeed Khan: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mazhar Hussain: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anwar Latif: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Amina Sarwar: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare 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 Allama Iqbal medical College (Lahore, Pakistan), protocol No. ERB146/13/18-07-2023/S1 dated July 18, 2023.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Imran Majeed Khan, Msc, MPhil, PhD, Consultant Physicist, ведущий научный сотрудник отдела радиационной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Медицинский колледж Аллама Икбал/Больница Джинна (Лажор, Пакистан).

Mazhar Hussain, MBBS, FCPS, консультант, лучевой терапевт, АИМС/радиационной онкологии, Больница Джинна (Лахор, Пакистан).

Anwar Latif, кандидат наук, профессор, заведующий кафедрой физики, Инженерно-технологический университет (Лахор, Пакистан).

Amina Sarwar, научный сотрудник физического факультета, Инженерно-технологический университет (Лахор, Пакистан).

ВКЛАД АВТОРОВ

Imran Majeed Khan: концепция и дизайн исследования, критический пересмотр с введением ценного интеллектуального содержания.

Mazhar Hussain: анализ исследования, критический пересмотр с введением ценного интеллектуального содержания.

Anwar Latif: анализ исследования, критический пересмотр с введением ценного интеллектуального содержания

Amina Sarwar: анализ исследования, критический пересмотр с введением ценного интеллектуального содержания

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского колледжа Аллама Икбал (Лахор, Пакистан), протокол № ERB146/13/18-07-2023/S1 от 18.07.2023 г.

Информированное согласие

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

Для цитирования: Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Троян П.П., Пахтусов А.И. Гистологические тенденции и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-115-123
For citation: Mordovskiy A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Troyan P.P., Pakhtusov A.I. Histological trends and molecular genetic features of non-small cell lung cancer in the Khanty-Mansiysk autonomous district – Ugra. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 115–123. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-115-123

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

А.А. Мордовский^{1,2}, А.А. Аксарин^{1,2}, А.М. Парсаданян^{1,2}, П.П. Троян¹,
А.И. Пахтусов²

¹БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 24

²БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

Аннотация

Цель исследования – изучить гистологическую структуру рака легкого, молекулярно-генетические, гендерные, демографические и анамнестические характеристики группы больных немелкоклеточным раком легкого в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) – Югре. **Материал и методы.** Материалом для исследования стали 6 725 случаев рака легкого (РЛ), выявленных в 2001–2020 гг., и 266 случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), диагностированных в 2020–2023 гг. Для анализа использовался непараметрический критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывался относительный шанс развития события в основной группе по сравнению с группой контроля. **Результаты.** Наиболее частой гистологической формой из числа выявленных опухолей легкого в 2001–2010 и 2011–2020 гг. остается плоскоклеточный рак (40,2 и 38,3 % соответственно). Во 2-м десятилетии исследуемого периода отмечается увеличение (на 9,6 %) удельного веса аденокарциномы легкого, который приближается к показателям плоскоклеточного рака легкого. В структуре всех гистологических подтипов НМРЛ генетические аберрации значительно чаще наблюдаются при аденокарциноме, чем при других гистологических формах РЛ, – 33 vs 6 % соответственно. Проведенный анализ показал, что относительный шанс развития генетических аберраций в онкогенах *EGFR*, *KRAS*, *ALK* был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциноме легкого и в 15,87; 2,18 и 10,2 раза выше среди никогда не куривших, чем в группах контроля. Частота мутаций в гене *EGFR* была значимо выше у женщин ($p < 0,001$), транслокация в гене *ALK* чаще выявлялась в возрасте ≥ 48 лет ($p = 0,002$) вне зависимости от пола. Удельный вес уровней экспрессии *PD-L1* (низкий – 63,2 %, средний – 16,2 %, высокий – 4,5 %) сопоставим с данными литературы. **Заключение.** Изучение молекулярно-генетических изменений при немелкоклеточном раке легкого в Югре позволяет выработать правильные организационно-методические мероприятия по диагностике и лечению данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, смертность, молекулярно-генетическая диагностика, табакокурение, онкоген.

HISTOLOGICAL TRENDS AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS DISTRICT–UGRA

A.A. Mordovskiy^{1,2}, A.A. Aksarin^{1,2}, A.M. Parsadanyan^{1,2}, P.P. Troyan¹, A.I. Pakhtusov²

¹Regional Oncology Center
24, Energetikov St., Surgut, 628408, Russia

²Surgut State University
1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russia

Abstract

Objective: to study the histological structure of lung cancer, as well as molecular-genetic, gender, demographic and anamnestic characteristics of patients with non-small cell lung cancer in Khanty-Mansiysk Autonomous district – Ugra. **Material and Methods.** Material for the study consisted of 6725 cases of lung cancer for the period 2001–2020 and 266 cases diagnosed with non-small cell lung cancer for the period 2020–2023. Nonparametric Fisher's criterion and χ^2 test were used to analyze statistical factors. The relative risk of an event in the main group compared to the control group was calculated. **Results.** Squamous cell carcinoma remained the most common histological form among lung cancers detected for the periods 2001–2010 and 2011–2020 (40.2 and 38.3 %, respectively). During the second decade of the study period, the proportion of lung adenocarcinoma increased by 9.6%, approaching the rates of squamous cell lung carcinoma. It should be noted that in the structure of all histologic subtypes of non-small cell lung cancer, genetic aberrations occurred more frequently in adenocarcinoma than in other histologic forms of lung cancer (33 vs 6 %, respectively). The results of the analysis showed that the relative risk of developing genetic aberrations in *EGFR*, *KRAS*, *ALK* oncogenes was respectively 21.08; 9.04 and 10.84 times higher in lung adenocarcinoma and 15.87; 2.18 and 10.2 times higher among never smokers than in the control groups. The incidence of mutations in the *EGFR* gene was statistically more frequent in women ($p < 0.001$), and the incidence of translocation in the *ALK* gene was predominantly diagnosed at age ≥ 48 years ($p = 0.002$) regardless of gender. The specificity of *PD-L1* expression levels (low – 63.2 %, medium – 16.2 %, high – 4.5 %) is consistent with other recent studies. **Conclusion.** The study of molecular-genetic changes observed in patients with non-small-cell lung cancer in Ugra allows the development of organizational and methodological approaches to diagnosis and treatment of these patients.

Key words: lung cancer, morbidity, mortality, molecular genetic diagnosis, tobacco smoking, oncogene.

Введение

Морфологическое разнообразие и механизмы канцерогенеза делают рак легкого (РЛ) одним из самых гетерогенных онкологических заболеваний, ассоциированным с высокой смертностью как среди мужчин, так и среди женщин. По-прежнему чаще всего выявляются местнораспространенные и запущенные формы РЛ, что определяет плохой прогноз и низкие показатели 5-летней выживаемости, которая при РЛ IIIA стадии составляет 36 %, при IIIB – 26 %, при IIIC – 13 %, при IVA – 10 %, при IVB – 0 % [1, 2]. В мире ежегодно растет число умерших от рака легкого, при сохранении текущей тенденции показатели смертности от РЛ могут увеличиться с 1,8 до 3,01 млн человек за период с 2020 по 2024 г. [3]. Наблюдения за динамикой стандартизованного показателя заболеваемости РЛ в ХМАО – Югре показали рост заболеваемости за период 2001–2020 гг., что превышает общероссийские показатели в целом, – 27,5 против 20,3 на 100 тыс. населения в 2020 г. [1, 4].

Рак легкого в клинической практике, в зависимости от гистологической структуры, принято

подразделять на немелкоклеточный (80–85 %) и мелкоклеточный (10–15 %), которые существенно различаются между собой как тактикой лечения, так и показателями безрецидивной и общей выживаемости [5]. Наиболее частыми гистологическими подтипами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) являются аденокарцинома (40 %), плоскоклеточная (20–30 %) и крупноклеточная карцинома легкого (9–19 % всех случаев РЛ). В настоящее время при НМРЛ активно применяется молекулярно-направленная терапия, в связи с чем определение индивидуального молекулярно-генетического портрета НМРЛ дает существенную возможность повлиять на эффективность лечения. Несмотря на то, что генетические aberrации чаще наблюдаются при аденокарциноме легкого, в последние годы растет интерес и к молекулярному профилю других гистологических подтипов НМРЛ [6, 7]. Анализ отечественной литературы, посвященной проблеме РЛ, показал, что доминирующей гистологической формой НМРЛ в регионах Российской Федерации, в том числе и ХМАО – Югре, на протяжении многих лет остается плоскоклеточный рак [8–11].

По данным клинических и рандомизированных исследований, определение наиболее распространенных активирующих мутаций (*EGFR*, *BRAF*, *ex14 MET*, *G12C KRAS*), транслокаций (*ALK*, *ROS1*, *NTRK 1/2/3*, *RET*), амплификаций (*HER2*), уровня экспрессии *PD-L1* и назначение соответствующей молекулярно-направленной терапии обеспечивает увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, по сравнению со стандартными режимами химиотерапии [12–18]. Частота генетических изменений при НМРЛ варьирует от популяционных особенностей (расовая принадлежность, пол), региона проживания, статуса табакокурения, а также от гистотипа и степени дифференцировки опухоли: *EGFR* (10–30 %), *ALK* (3–7 %), *ROS1* (1–2 %), *BRAF* (1–3 %), *ERBB2* (1–4 %), *KRAS* (25–30 %), *MET* (2–4 %), *RET* (1–2 %), *NTRK1/2/3* (<1 %), *PD-L1* (<1 % – до 67 %, 1–49 % – до 22 %, ≥50 % – до 10 %) [19–23].

Цель исследования – изучить гистологическую структуру рака легкого, а также молекулярно-генетические, гендерные, демографические и анамнестические характеристики группы больных НМРЛ в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

Материал и методы

Материалом для исследования стали 6 725 случаев рака легкого, выявленных в 2001–2020 гг., и 266 случаев НМРЛ, диагностированных в 2020–2023 гг. в Ханты-Мансийском автономном округе Югре. Группе пациентов с НМРЛ проведены молекулярно-генетическое тестирование на наличие генетических aberrаций *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *ERBB2* (*HER2*), *KRAS*, *MET*, *RET*, *NTRK1/2/3* и определение экспрессии *PD-L1*. Все случаи подтверждены при патогистологическом исследовании как НМРЛ, стадия опухоли уста-

новлена в соответствии с 8-м изданием классификации TNM. У 266 пациентов анализировали пол, возраст, анамнез курения, гистологический тип опухоли. Основную группу составили 106 больных со специфическими молекулярно-генетическими изменениями, группу контроля – 160 больных без молекулярно-генетических изменений.

Для статистического анализа использовались непараметрический критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывался относительный шанс развития события в основной группе по сравнению с группой контроля. В соответствии с тестом Бонферрони поправка на множественные сравнения для 5 сравниваемых групп имеет значение 0,01. Статистически значимое различие показателей устанавливалось при $p < 0,01$. Для расчета использовались программы STATISTICA 10 и MS EXCEL.

Результаты

Проанализированы 6 725 случаев с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественное новообразование легких за периоды 2001–2010 (n=2 836) и 2011–2020 гг. (n=3 889). Наиболее частой гистологической формой РЛ из числа выявленных опухолей был плоскоклеточный рак (как в первой – 40,2 %, так и во второй – 38,3 % половине исследуемого периода). Отмечается увеличение удельного веса аденокарциномы легкого, приближающегося к показателям плоскоклеточного рака (с 26 до 35,6 %), крупноклеточного рака (с 4,0 до 5,1 %) на фоне снижения удельного веса мелкоклеточного рака (с 13,5 до 10,6 %) и других гистологических подтипов рака легкого, включая БДУ (без дальнейшего уточнения) (с 14,3 до 8,5 %). Другие формы рака встречались гораздо реже (рис. 1).

В течение анализируемых 10-летних периодов наблюдалось увеличение удельного веса аденокарцином легкого, на фоне незначительного снижения

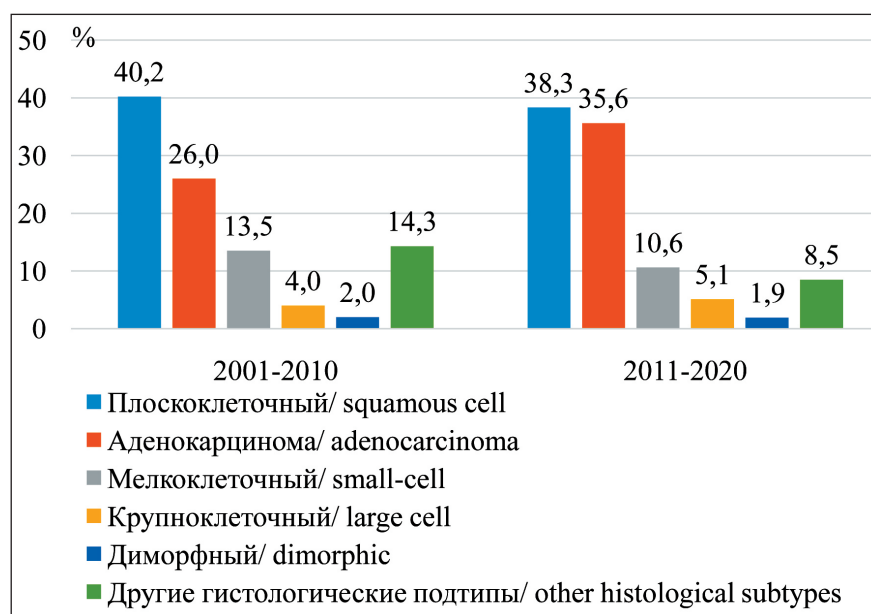


Рис. 1. Удельный вес морфологических типов опухолей рака легкого в Югре в 2001–2010 гг. (n=2 836) и 2011–2020 гг. (n=3 889). Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 1. Percentage of morphological types of lung cancer tumors in Yugra for 2001–2010 years (n=2 836) and for 2011–2020 years (n=3 889).
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Основная информация о 266 пациентах с НМРЛ
Basic parameters of 266 patients with NSCLC

Клинико-патологические параметры/Clinico-pathological parameters		Число случаев/Number of cases
Пол/Sex	Мужской/Male	198 (74,0 %)
	Женский/Female	68 (26,0 %)
Гистология/ Histology	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	144 (54,1 %)
	Плоскоклеточный/Squamous cell	102 (38,4 %)
	Крупноклеточный/Large cell	11 (4,1 %)
	Диморфный/Dimorphic	7 (2,6 %)
	Недифференцированный/Undifferentiated	2 (0,8 %)
Мутация/ Транслокация/ Амплификация/ Mutation/ Translocation/ amplification	<i>EGFR</i> экзон (19, 20, 21)	41 (15,4 %)
	<i>ALK</i>	14 (5,3 %)
	<i>ROS1</i>	4 (1,5 %)
	<i>ERBB2</i> (HER2)	8 (3,0 %)
	<i>BRAF</i>	2 (0,8 %)
	<i>KRAS</i> (codons 12, 13, 61)	36 (13,5 %)
	<i>MET</i> экзон 14	1 (0,4 %)
	<i>RET</i>	–
	<i>NTRK1/2/3</i>	–
Экспрессия/ Expression PD-L1	Отсутствует (группа контроля)/None (control group)	160 (60,1 %)
	Высокая/High: ≥ 50 %	12 (4,5 %)
	Средняя/Medium: 1–49 %	43 (16,2 %)
	Низкая/Low: < 1 %	168 (63,2 %)
Возраст/Age	Не исследовалась/Not investigated	43 (16,2 %)
	≥ 48 лет/years	244 (91,7 %)
Курение в анамнезе/ Smoking anamnesis	< 48 лет/years	22 (8,3 %)
	Никогда не курили/Never smoked	77 (29,0 %)
	Курили ранее/Smoked before	76 (28,6 %)
	Продолжают курить/They keep smoking	113 (42,4 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

удельного веса плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, что по большей части можно объяснить снижением распространенности табакокурения среди населения за последние 10 лет. Увеличение числа аденокарцином легкого дает возможность спрогнозировать ожидаемый рост опухолей с наличием специфических генетических изменений.

В группе пациентов с НМРЛ, у которых исследовался молекулярно-генетический профиль, лишь у 106 (39,8 %) имелись специфические генные изменения, а остальные были включены в группу контроля. Чаще всего среди пациентов выявлялись мужчины (74 %), курильщики (бывшие – 28,6 %, продолжающие курить – 42,4 %) и лица, заболевших в возрасте ≥ 48 лет (91,7 %). Удельный вес аденокарцином и плоскоклеточной карциномы равнялся 54,1 и 38,4 % соответственно, крупноклеточный, аденосквамозный и недифференцированный РЛ составил менее 8 % случаев.

В структуре всех случаев НМРЛ наибольший удельный вес наблюдался у пациентов с мутацией в гене *EGFR* (экзон 19, 20, 21) – 15,4 % и в гене *KRAS* (кодоны 12, 13, 61) – 13,5 %. Генетические aberrации в генах *ALK*, *ROS-1*, *HER2*, *BRAF* и *MET* в 14 экзоне составили 5,3; 1,5; 3,0; 0,8 и 0,4 % слу-

чаев соответственно. Низкий уровень экспрессии гена *PD-L1* (< 1 %) наблюдался значительно чаще (63,2 %) по сравнению со средним (1–49 %) и высоким (≥ 50 %) уровнем его экспрессии – 16,2 и 4,5 % соответственно (табл. 1).

Мутация в гене *EGFR* и транслокация *ROS1* наблюдались преимущественно у женщин в отличие от мужчин, у которых генетические изменения чаще наблюдались в онкогенах *KRAS*, *HER2*, *ALK*, *MET*, *BRAF* (рис. 2). Отличительной особенностью некурящих пациентов с аденокарциномой легкого явилась высокая частота транслокации *ROS1* среди женщин. Мутации в генах *MET* (14 экзон) и *BRAF* наблюдались исключительно у курящих мужчин при плоскоклеточном раке, аденокарциноме и крупноклеточном раке легкого соответственно.

Наибольшее число случаев генетических изменений выявлено в группе больных от 45 лет и старше. Изменения в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS* наблюдались во всех возрастных группах, начиная с 25 лет. Максимальные значения наблюдались в возрастных группах с 55 до 69 лет. Молекулярно-генетические изменения в генах *ERBB2* (*HER2*), *MET* и *BRAF* наблюдались преимущественно в возрастной группе 45–74 года (рис. 3).

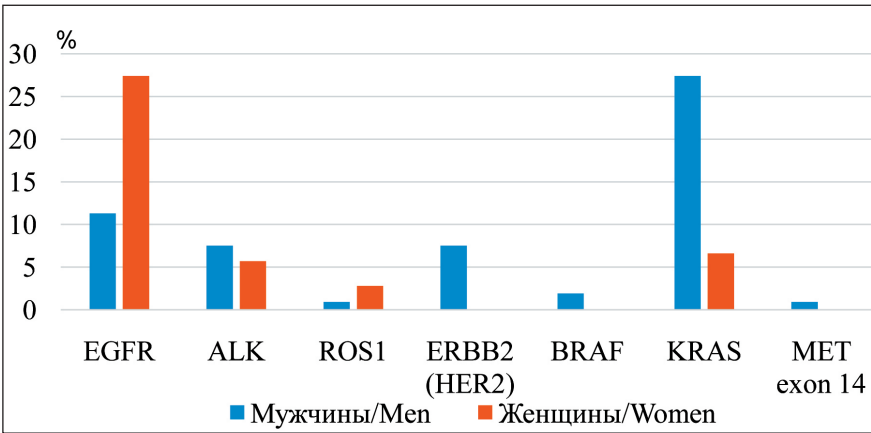


Рис. 2. Гендерные характеристики 106 пациентов с наличием генетических аберраций. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 2: Gender characteristics of 106 patients with the presence of genetic aberrations. Note: created by the authors

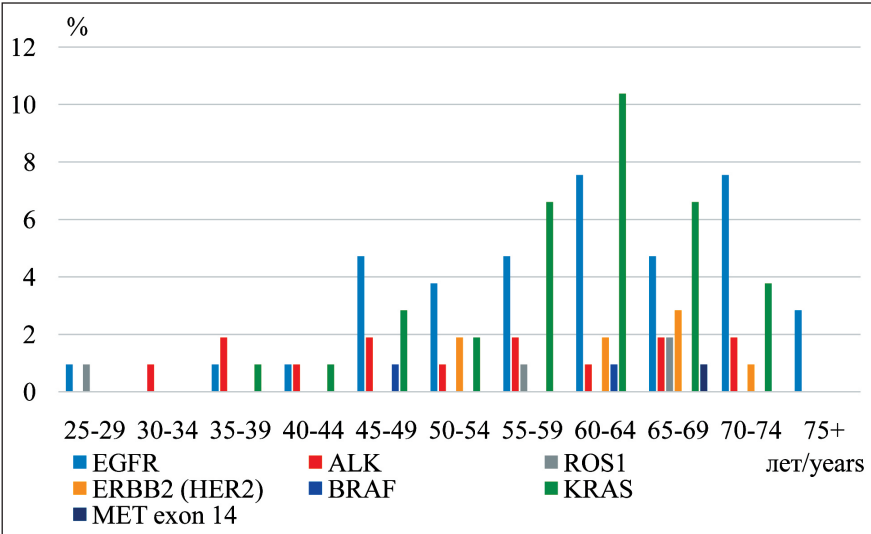


Рис. 3. Повозрастная характеристика 106 пациентов с наличием генетических аберраций. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 3. Age-specific characteristics of 106 patients with the presence of genetic aberrations. Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Характеристика пациентов со специфическими молекулярно-генетическими изменениями по полу, возрасту

Characteristics of patients with specific molecular genetic changes by sex, age

Группы сравнения/ Comparison groups	Пол/Sex		Возраст/Age
	Мужской/Male	Женский/Female	≥48 лет/years
1 Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	137 (85,6 %)	23 (14,4 %)	154 (96,2 %)
2 EGFR del19 и L858R (n=39)	11 (28,9 %)	27 (71,1 %)	33 (86,8 %)
3 KRAS (n=36)	29 (80,6 %)	7 (19,4 %)	31 (86,1 %)
4 ALK (n=14)	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	9 (64,3 %)
5 HER2 (n=8)	8 (100,0 %)	0 (0,0 %)	8 (100,0 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)	ОШ ¹⁻² =0,07 [0,03–0,16]	ОШ ¹⁻² =14,62 [6,38–33,48]	ОШ ¹⁻² =0,26 [0,07–0,89]
	ОШ ¹⁻³ =0,70 [0,27–1,77]	ОШ ¹⁻³ =1,44 [0,56–3,67]	ОШ ¹⁻³ =0,24 [0,07–0,84]
	ОШ ¹⁻⁴ =0,22 [0,07–0,70]	ОШ ¹⁻⁴ =4,47 [1,42–14,07]	ОШ ¹⁻⁴ =0,07 [0,02–0,27]
χ ² Пирсона, p/Pearson's χ ² , p	p<0,001, при χ ² =221,238		p<0,001, при χ ² =316,298
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, p	p ¹⁻² <0,001		p ¹⁻² =0,137
	p ¹⁻³ =0,447		p ¹⁻³ =0,354
	p ¹⁻⁴ =0,015		p ¹⁻⁴ =0,002
	p ¹⁻⁵ =0,6		p ¹⁻⁵ =1,0

Примечания: ОШ – относительный шанс; ДИ – доверительный интервал; таблица составлена авторами.

Notes: OR –odds ratio; CI – confidence interval; created by the authors.

Для оценки различий основной и контрольной групп по морфологическим, гендерным, демографическим и анамнестическим характеристикам, а также относительным шансам развития в различных подгруппах мы провели статистический анализ. Пациенты с онкогенами *ROS1*, *BRAF* и *MET* в 14 экзоне не включались в анализ по причине небольшого числа наблюдений. В итоге выявлены значимые различия частоты встречаемости молекулярно-генетических изменений в сравниваемых группах. У женщин значимо чаще выявлялись мутации в гене *EGFR* ($p<0,001$), частота транслокации в гене *ALK* преимущественно диагностировалась в возрасте ≥ 48 лет ($p=0,002$) вне зависимости от пола (табл. 2). Также в контрольной и основной группах получены статистически значимые различия в частоте специфических молекулярно-генетических изменений в зависимости от статуса курения для онкогенов *EGFR* ($p<0,001$) и *ALK* ($p<0,001$) с относительно высоким шансом (ОШ) развития (в 15,87 и 10,2 раза соответственно) среди некурящих (табл. 3).

Частота молекулярно-генетических изменений имела связь с гистотипом опухоли, значимые различия в контрольной и основных группах со специфическими молекулярно-генетическими изменениями в онкогенах *EGFR* ($p<0,001$), *KRAS* ($p<0,001$), *ALK* ($p<0,001$) наблюдались при аденокарциноме легкого с ОШ развития в 21,08; 9,04 и 10,84 раза соответственно, что в десятки раз выше, чем при плоскоклеточном раке.

Обсуждение

Среди гистологических подтипов рака легкого за 20 лет наблюдения (2001–2010 и 2011–2020 гг.) наиболее частыми гистологическими формами были плоскоклеточный рак, аденокарцинома и мелкоклеточный рак. За второй период наблюдения (2011–2020 гг.) удельный вес плоскоклеточного рака снизился на 1,9 % и составил 38,3 %, в то время как удельный вес аденокарциномы легкого за этот же временной отрезок вырос на 9,6 % и составил 35,6 %. Наблюдаемые тенденции в частоте и динамике морфологических форм РЛ соответствуют общемировым. По данным нашего исследования, наибольший удельный вес генетических aberrаций при аденокарциноме легкого составил 33 % (87/266), по сравнению с другими гистологическими подтипами – 6 % (16/266). Увеличение удельного веса аденокарциномы легкого во второй половине исследуемого периода дает возможность прогнозировать увеличение числа пациентов с драйверными мутациями, чувствительными к персонализированному лечению.

Удельный вес молекулярно-генетических изменений онкогенов *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2* (*HER2*), *BRAF* в целом соответствует среднестатистическим данным в европейской популяции. Частота выявления мутаций в онкогене *EGFR* значительно ниже, чем в азиатской популяции, что обусловлено преобладанием среди населения Югры славян, тюркоязычных и финноугорских народов. Уровень экспрессии *PD-L1* сопоставим с данными

Таблица 3/Table 3

Характеристика пациентов с молекулярно-генетическими изменениями
в зависимости от табакокурения

Characteristics of patients with molecular genetic alterations depending on smoking history

Группы сравнения/ Comparison groups	Статус курения/Smoking status		
	Не курит/Non-smoker	Курил ранее/Smoked before	Продолжает курить/ Keeps smoking
1 Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	24 (15,0 %)	55 (34,4 %)	80 (50,0 %)
2 <i>EGFR</i> del19 и L858R (n=39)	28 (73,7 %)	8 (21,1 %)	2 (5,3 %)
3 <i>KRAS</i> (n=36)	10 (27,8 %)	9 (25,0 %)	17 (47,2 %)
4 <i>ALK</i> (n=14)	9 (64,3 %)	2 (14,3 %)	3 (21,4 %)
5 <i>HER2</i> (n=8)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)	ОШ ¹⁻² =15,87 [6,83–36,84] ОШ ¹⁻³ =2,18 [0,93–5,09] ОШ ¹⁻⁴ =10,20 [3,15–33,07]	ОШ ¹⁻² =0,51 [0,22–1,19] ОШ ¹⁻³ =0,64 [0,28–1,45] ОШ ¹⁻⁴ =0,32 [0,07–1,47] ОШ ¹⁻⁵ =0,27 [0,03–2,27]	ОШ ¹⁻² =0,06 [0,01–0,24] ОШ ¹⁻³ =0,89 [0,43–1,85] ОШ ¹⁻⁴ =0,27 [0,07–1,01] ОШ ¹⁻⁵ =7,00 [0,84–58,21]
χ^2 Пирсона, p/Pearson's χ^2 , p		$p<0,001$, при $\chi^2=15,817$	
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, p	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}=0,087$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{1-5}=0,603$	$p^{1-2}=0,125$ $p^{1-3}=0,329$ $p^{1-4}=0,149$ $p^{1-5}=0,271$	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}=0,854$ $p^{1-4}=0,051$ $p^{1-5}=0,065$

Примечания: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Характеристика пациентов с молекулярно-генетическими изменениями
в зависимости от гистотипа опухоли

Characteristics of patients with molecular genetic alterations depending on the histological subtype of tumor

Группы сравнения/ Comparison groups		Гистологический подтип карциномы/Histological subtype of carcinoma				
		Плоскоклеточ- ный/ Squamous cell	Аденокарци- нома/ Adenocarcinoma	Диморфный/ Dimorphic	Крупнокле- точный/ Large cell	Недифферен- цированный/ Undifferentiated
1	Контрольная, нет мутации/ Control, no mutation (n=160)	91 (56,9 %)	57 (35,6 %)	3 (1,9 %)	8 (5,0 %)	1 (0,6 %)
2	EGFR del19 и L858R (n=39)	0 (0,0 %)	35 (92,1 %)	2 (5,3 %)	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)
3	KRAS (n=36)	4 (11,1 %)	30 (83,3 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
4	ALK (n=14)	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
5	HER2 (n=8)	4 (50,0 %)	3 (37,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
ОШ/OR (95 % ДИ/CI)		ОШ ¹⁻³ =0,09 [0,03–0,28] ОШ ¹⁻⁴ =0,13 [0,03–0,58] ОШ ¹⁻⁵ =0,76 [0,18–3,14]	ОШ ¹⁻² =21,08 [6,21–71,60] ОШ ¹⁻³ =9,04 [3,55–23,00] ОШ ¹⁻⁴ =10,84 [2,34–50,15] ОШ ¹⁻⁵ =1,08 [0,25–4,70]	ОШ ¹⁻² =2,91 [0,47–18,04] ОШ ¹⁻³ =1,50 [0,15–14,80]	ОШ ¹⁻² =0,51 [0,06–4,23] ОШ ¹⁻³ =0,54 [0,07–4,48]	ОШ ¹⁻⁵ =22,71 [1,28–401,96]
χ^2 Пирсона, p/ Pearson's χ^2 , p		p<0,001, при $\chi^2=146,515$;	p<0,001, при $\chi^2=146,990$;	p<0,001, при $\chi^2=228,386$;	p<0,001, при $\chi^2=146,515$;	p<0,001, при $\chi^2=78,426$;
Критерий Фишера, p/ Fisher's criterion, p		p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ¹⁻⁴ =0,004 p ¹⁻⁵ =0,729	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ¹⁻⁴ <0,001 p ¹⁻⁵ =1,0	p ¹⁻² =0,245 p ¹⁻³ =0,559 p ¹⁻⁴ =1,0 p ¹⁻⁵ =1,0	p ¹⁻² =1,0 p ¹⁻³ =1,0 p ¹⁻⁴ =1,0 p ¹⁻⁵ =1,0	p ¹⁻² =1,0 p ¹⁻³ =1,0 p ¹⁻⁴ =1,0 p ¹⁻⁵ =0,093

Примечания: ДИ – доверительный интервал; таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

литературы. Относительный шанс развития драй-верных мутаций в онкогенах *EGFR*, *KRAS*, *ALK* был в 21,08; 9,04 и 10,84 раза выше при аденокарциноме легкого и, соответственно, в 15,87; 2,18 10,2 раза выше среди никогда не куривших, чем в группе контроля и других гистологических подтипах.

Полученные результаты позволяют рационально использовать имеющиеся ресурсы здравоохранения в лечении НМРЛ в Югре, применяя в первую очередь молекулярно-генетические исследования у больных аденокарциномой легкого для диагностики мутаций *EGFR*, *BRAF*, транслокации *ALK* во всех возрастных группах, транслокации *ROS1* и амплификации *ERBB* (*Her2*) в возрастных группах старше 50 лет. При появлении в клинической практике новых таргетных препаратов при других активирующих мутациях возможна коррекция приоритетов в молекулярно-

генетических исследованиях у больных НМРЛ в Югре, а также применение секвенирования нового типа (NGS).

Заключение

Изучение молекулярно-генетических изменений у больных немелкоклеточным раком легкого в Югре позволяет выработать оптимальные организационно-методические мероприятия по диагностике и лечению данной группы пациентов. Правильно организованное молекулярно-генетическое тестирование позволит сократить сроки диагностических мероприятий, произвести верные расчеты лекарственного обеспечения, применить персонализированные подходы и улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 239 p. (in Russian)].

2. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM

Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

3. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2018. [cited 2024 Apr 1]. URL: <http://globocan.iarc.fr/>.

4. Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Тер-Ованесов М.Д., Троян П.П. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 30–8. [Mordovskii A.A., Aksarin A.A., Parsadanyan A.M., Ter-Ovanesov M.D., Troyan P.P. Epidemiologic characteristics of morbidity and mortality from lung cancer in Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. Siberian Journal

of Oncology. 2021; 20(4): 30–8. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38.

5. *Heighway J., Betticher D.C.* Solid Tumour Section Mini Review Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology Lung tumors: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2004; 8(2).

6. *Смирнова Е.А., Павловская А.И., Райхлин Н.Т., Полоцкий Б.Е., Свиридов С.В., Лактионов К.К., Герасимов С.С.* Морфологические критерии крупноклеточного рака легкого: диагностика и прогноз. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19(3): 57–63. [Smirnova E.A., Pavlovskaya A.I., Raikhlin N.T., Polotskii B.E., Sviridov S.V., Laktionov K.K., Gerasimov S.S. Morphologic criteria of large cell lung cancer: diagnosis and prognosis. Herald RONC named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008; 19(3): 57–63. (in Russian)].

7. *Zheng M.* Classification and Pathology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25(3): 447–68. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.003.

8. *Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Мордовский А.А.* Аспекты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. Хирург. 2014; 7: 20–7. [Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Mordovskiy A.A. Aspects of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Surgeon. 2014; 7: 20–7. (in Russian)].

9. *Аксенова И.А., Доможирова А.С., Новикова Т.С.* Анализ выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями легких в Челябинской области. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(3): 18–22. [Aksyonova I.A., Domozhirova A.S., Novikova T.S. Analysis of survival of patients with lung cancer in the Chelyabinsk region. Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(3): 18–22. (in Russian)].

10. *Ильянатов Е.Н., Хансон К.П.* Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007. 213 с. [Ilyanitov E.N., Khanson K.P. Molecular Oncology: Clinical Aspects. St. Petersburg, 2007. 213 p. (in Russian)].

11. *Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Барчук А.А., Атрощенко А.В., Щербakov А.М., Тарков С.А., Арсеньев А.И., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н., Преис В.Г., Харитонов М.В., Чепик О.Ф.* Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком легкого различных возрастно-половых групп на современном этапе. Профилактическая и клиническая медицина. 2015; 3(56): 88–97. [Merabishvili V.M., Barchuk A.S., Barchuk A.A., Atroshchenko A.V., Shcherbakov A.M., Tarkov S.A., Arsen'ev A.I., Demin E.V., Merabishvili E.N., Preis V.G., Kharitonov M.V., Chepik O.F. Morbidity, diagnosis, dynamics of the histological structure, the effectiveness of lung cancer treatment of patients in different age and gender groups at the present stage. Preventive and Clinical Medicine. 2015; 3(56): 88–97. (in Russian)].

12. *Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J., Chirieac L.R., D'Amico T.A., DeCamp M.M., Dilling T.J., Dobelbower M., Doebele R.C., Govindan R., Gubens M.A., Hennon M., Horn L., Komaki R., Lackner R.P., Lanuti M., Leal T.A., Leisch L.J., Lilenbaum R., Lin J., Loo B.W.Jr, Martins R., Otterson G.A., Reckamp K., Riely G.J., Schild S.E., Shapiro T.A., Stevenson J., Swanson S.J., Tauer K., Yang S.C., Gregory K., Hughes M.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15(4): 504–35. doi: 10.6004/jncn.2017.0050.

13. *Friedlaender A., Banna G., Patel S., Addeo A.* Diagnosis and Treatment of ALK Aberrations in Metastatic NSCLC. Curr Treat Options Oncol. 2019; 20(10): 79. doi: 10.1007/s11864-019-0675-9.

14. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary

adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947–57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.

15. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Hashemi S.M.S., Mazieres J., Kim T.M., Quoix E., Souquet P.J., Barlesi F., Baik C., Villaruz L.C., Kelly R.J., Zhang S., Tan M., Gasal E., Santarpia L., Johnson B.E.* Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. J Thorac Oncol. 2022; 17(1): 103–15. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.

16. *Wakelee H.A., Altorki N.K., Zhou C., Csösz T., Wynnchenko I.O., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Gitlitz B.J., Bennett E., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Felip E.* IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2021; 39(15s1). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.

17. *Wu Y.L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M., Goldman J.W., Laktionov K., Kim S.W., Kato T., Vu H.V., Lu S., Lee K.Y., Ake- wanlop C., Yu C.J., de Marinis F., Bonanno L., Domine M., Shepherd F.A., Zeng L., Hodge R., Atasoy A., Rukazekov Y., Herbst R.S.; ADAURA Investigators.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(18): 1711–23. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.

18. *Zappa C., Mousa S.A.* Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016; 5(3): 288–300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.

19. *Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г.* Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021; 3(1): 74–94. [Shneider O.V., Kamilova T.A., Golota A.S., Sarana A.M., Shcherbak S.G. Biomarkers and targeting therapy in lung cancer. Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2021; 3(1): 74–94. (in Russian)].

20. *Han B., Tjulandin S., Hagiwara K., Normanno N., Wulandari L., Laktionov K., Hudoyo A., He Y., Zhang Y.P., Wang M.Z., Liu C.Y., Ratcliffe M., McCormack R., Reck M.* EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. Lung Cancer. 2017; 113: 37–44. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021.

21. *Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H.* Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020; 61: 167–79. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015.

22. *Imyanitov E.N., Demidova A.G., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitushkina N.V., Kuligina E.Sh., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyev I.V., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol Diagn Ther. 2016; 20(4): 401–6. doi: 10.1007/s40291-016-0213-4.

23. *Pawelczyk K., Piotrowska A., Ciesielska U., Jablonska K., Gletzel-Plucinska N., Grzegorzka J., Podhorska-Okolow M., Dziegiel P., Nowinska K.* Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. Int J Mol Sci. 2019; 20(4): 824. doi: 10.3390/ijms20040824.

Поступила/Received 24.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2024

Принята к публикации/Accepted 18.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордовский Алексей Александрович, онколог клинко-диагностического центра онкологии, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; преподаватель кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 1399-7989.

Аксарин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, руководитель окружного онкологического центра, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; преподаватель кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3942-3223.

Парсаданян Арагат Микичевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; онколог, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 3997-9017.

Троян Павел Петрович, заведующий отделением клинко-диагностического центра онкологии, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 6379-2510.

Пахтусов Алексей Иванович, аспирант, кафедра автоматизированных систем обработки информации и управления, политехнический институт, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» (г. Сургут, Россия). SPIN-код: 7782-4427.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мордовский Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ материала, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Аксарин Алексей Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Парсаданиян Арарат Микичович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Троян Павел Петрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Пахтусов Алексей Иванович: анализ материала, статистическая обработка.

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 Сургутского государственного университета (Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1), протокол № 285 от 04.03.2024.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei A. Mordovskiy, MD, Oncologist, Regional Oncology Center; Lecturer, Department of Surgical Diseases, Surgut State University (Surgut, Russia).

Aleksei A. Aksarin, MD, DSc, Head of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Center; Lecturer, Department of Surgical Diseases, Surgut State University (Surgut, Russia).

Ararat M. Parsadanyan, MD, Professor, Department of Surgical Diseases, Surgut State University; Oncologist, Regional Oncology Center (Surgut, Russia).

Pavel P. Troyan, MD, Head of the Department of the Clinical Diagnostic Center of Oncology, Regional Oncology Center (Surgut, Russia).

Aleksei I. Pakhtusov, Postgraduate, Department of Automated Information Processing and Control Systems, Polytechnic Institute, Surgut State University (Surgut, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksei A. Mordovskiy: material analysis, statistical processing, and drafting of the manuscript.

Aleksei A. Aksarin: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ararat M. Parsadanyan: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work.

Pavel P. Troyan: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work.

Aleksei I. Pakhtusov: material analysis, statistical processing.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Surgut State University (1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russia), protocol No. 285 dated March 4, 2024.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Панин С.И., Суворов В.А., Зубков А.В., Безбородов С.А., Панина А.А., Коваленко Н.В., Донская А.Р., Шушкова И.Г., Быков А.В., Маренков Я.А. Искусственный интеллект в скрининге и ранней диагностике новообразований поджелудочной железы в условиях централизации лабораторной службы региона. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 124–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-124-132

For citation: Panin S.I., Suvorov V.A., Zubkov A.V., Bezborodov S.A., Panina A.A., Kovalenko N.V., Donskaia A.R., Shushkova I.G., Bykov A.V., Marenkov Y.A. Artificial intelligence for screening and early diagnosis of pancreatic neoplasms in the context of centralization of the laboratory service in the region. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 124–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-124-132

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В СКРИНИНГЕ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ РЕГИОНА

С.И. Панин¹, В.А. Суворов¹, А.В. Зубков^{1,2}, С.А. Безбородов¹, А.А. Панина¹,
Н.В. Коваленко¹, А.Р. Донская^{1,2}, И.Г. Шушкова¹, А.В. Быков¹,
Я.А. Маренков^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»
Россия, 400005, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28

Аннотация

Цель работы – определение оптимальной модели машинного обучения для создания программного обеспечения по скринингу и ранней диагностике новообразований поджелудочной железы в условиях централизации лабораторной службы региона. **Материал и методы.** Основу клинического материала составили 1 254 пациента, проходивших обследование в централизованной лаборатории ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» Волгограда. Из них в дальнейшем 139 оперированы в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы. В 65 (46,7 %) наблюдениях выполнена дистальная резекция поджелудочной железы, в 74 (53,3 %) – панкреатодуоденальная резекция. В 28 (20,1 %) случаях на момент выявления опухоли пациенты не имели клинической симптоматики. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования Python. Для машинного обучения использованы 5 различных классификаторов. **Результаты.** В ходе факторного анализа из 62 лабораторных показателей крови отобраны 11 параметров, динамику изменения которых следует прицельно оценивать на этапах скрининга и ранней диагностики новообразований поджелудочной железы. Сравнительная оценка методик машинного обучения показала, что оптимальным вариантом для создания соответствующего программного обеспечения является градиентный бустинг на основе гистограмм (диагностическая точность – 0,909, чувствительность – 0,642, специфичность – 0,965, прогностичность отрицательного результата – 0,928, прогностичность положительного результата – 0,794, F1 – 0,828, функция потерь логистической регрессии – 0,352, площадь под ROC-кривой – 0,89). **Заключение.** Создание программного обеспечения на основе выбранного алгоритма позволит уточнить реальную эффективность машинного обучения на большей популяции пациентов с новообразованиями поджелудочной железы.

Ключевые слова: скрининг онкологических заболеваний, лабораторная диагностика, искусственный интеллект.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEOPLASMS IN THE CONTEXT OF CENTRALIZATION OF THE LABORATORY SERVICE IN THE REGION

S.I. Panin¹, V.A. Suvorov¹, A.V. Zubkov^{1,2}, S.A. Bezborodov¹, A.A. Panina¹,
N.V. Kovalenko¹, A.R. Donskaia^{1,2}, I.G. Shushkova¹, A.V. Bykov¹,
Y.A. Marenkov^{1,2}

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

²Volgograd State Technical University
28, Lenin Ave., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Objective. Determination of the optimal machine learning model for the creation of software for screening and early diagnosis of pancreatic neoplasms in the context of centralization of the laboratory service in the region. **Material and Methods.** The clinical material was based on 1254 patients who were examined in the centralized laboratory of the Volgograd Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2. Of these, 139 were subsequently operated on at the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary for pancreatic malignancies. In 65 (46.7 %) cases, distal pancreatic resection was performed, and in 74 (53.3 %) cases, pancreaticoduodenectomy was performed. In 28 (20.1 %) cases, at the time of tumor detection, patients did not have clinical symptoms. Statistical processing of the data was carried out using the Python programming language. Five different classifiers were used for machine learning. **Results.** In the course of factor analysis, 11 parameters were selected from 62 laboratory blood parameters, the dynamics of changes in which should be specifically assessed at the stages of screening and early diagnosis of pancreatic neoplasms. A comparative assessment of machine learning techniques showed that the best option for creating the appropriate software was Hist Gradient Boosting (diagnostic accuracy 0.909, sensitivity 0.642, specificity 0.965, negative predictability 0.928, positive predictability 0.794, F1 0.828, logistic regression loss function 0.352, area under the ROC curve 0.89). **Conclusion.** The creation of software based on the selected algorithm will make it possible to clarify the real effectiveness of machine learning on a larger population of patients with pancreatic neoplasms.

Key words: cancer screening, laboratory diagnostics, artificial intelligence.

Введение

В Российской Федерации заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) растет: в 2012 г. она составила 10,46 на 100 тыс. населения, в 2022 г. – 14,03 на 100 тыс. населения. При этом отмечен один из наиболее низких среди других злокачественных опухолей показатель раннего выявления (I–II стадии) – 24,5 %, РПЖ IV стадии диагностирован у 58,1 % больных [1].

Использование искусственного интеллекта (ИИ) открывает новые возможности в лабораторной медицине на этапе скрининга и ранней диагностики различных нозологий. К преимуществам ИИ в сравнении с человеком относят способность обрабатывать большой объем информации, высокую скорость, отсутствие усталости и конфликтов при обучении, непрерывность деятельности [2]. С учетом того, что онкологические заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин смертности в Российской Федерации, повышение эффективности скрининга и ранней диагностики новообразований, в том числе опухолей поджелудочной железы, представляется актуальным

научным направлением [3]. Поскольку скрининг рака является одним из самых сложных в системе здравоохранения, его разработку следует начинать с региональных пилотных проектов [4].

Цель исследования – выбор оптимальной модели машинного обучения для создания программного обеспечения по скринингу и ранней диагностике новообразований поджелудочной железы в условиях централизации лабораторной службы региона.

Материал и методы

Исследование проведено на трех базах: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» Волгограда (ГУЗ «КДП № 2»), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (ВОКОД) и лаборатория информатизации и цифровизации здравоохранения ВолГМУ). Основу клинического материала составили 1 254 пациента, проходивших обследование в централизованной лаборатории ГУЗ «КДП № 2» Волгограда.

Из них в последующем 139 больных оперированы в ВОКОД по поводу новообразований поджелудочной железы (табл. 1). В 65 (46,7 %) наблюдениях выполнена дистальная резекция поджелудочной железы, в 74 (53,3 %) – панкреатодуоденальная резекция. При этом в 28 (20,1 %) наблюдениях на момент выявления опухоли пациенты не имели клинической симптоматики. Лабораторные исследования крови проведены по 4 основным категориям (гематологические, биохимические, иммунохимические исследования; исследования системы гемостаза). При этом первичный набор данных включал в себя 62 различных параметра.

Характер распределения оцениваемых данных определяли на основании результатов теста Колмогорова–Смирнова. Мерами центральной тенденции, учитывая отсутствие гауссовского распределения у всех количественных признаков, служили медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1-Q3). Статистически значимые различия находились с помощью проведения теста Манна–Уитни на полной выборке, с учетом уровня статистической значимости, равной 0,05.

Для исключения лабораторных параметров, не оказывающих значимого влияния на целевую переменную (факт наличия новообразования поджелудочной железы у обследуемого пациента) и не учитывающихся при обучении моделей, проведен факторный анализ. В свою очередь, каждый из учтенных и используемых в ходе машинного обучения параметров масштабирован с помощью стандартизации [5]. Также перед обучением модели выполнены поиск и удаление выбросов с использованием метода межквартильного диапазона [6].

При обучении использованы 5 различных моделей классификаторов: decision tree, random forest, k-nearest neighbors, hist gradient boosting, support

vector machine (SVM) со стандартными гиперпараметрами библиотеки scikit-learn. Оценка результатов обучения проведена по следующим метрикам:

- матрица ошибок (confusion matrix) – матрица, используемая для измерения качества работы алгоритма классификации, она показывает количество истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных предсказаний;
- диагностическая точность – доля правильных предсказаний среди всех случаев;
- чувствительность – доля истинно положительных результатов среди всех реальных положительных случаев;
- прогностичность положительного результата – доля истинно положительных результатов среди всех положительных предсказаний алгоритма;
- F1 – гармоническое среднее точности и полноты, которое учитывает баланс между ними;
- функция потерь логистической регрессии (log loss) – мера оценки, которая показывает, насколько предсказания модели отличаются от фактических меток класса. Рассчитывается не на основе установленных классификатором меток, а на основе «вероятностей», с которыми модель относит рассматриваемый случай к каждому из классов;
- ROC-кривые – графическое представление качества бинарного классификатора, показывающее соотношение между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов при различных пороговых значениях [7];
- специфичность – доля истинно отрицательных результатов среди всех реальных отрицательных случаев;
- прогностичность отрицательного результата – доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных предсказаний модели.

Таблица 1/Table 1

Характер патологии поджелудочной железы
The nature of pancreatic pathology

Характеристики опухоли/Characteristics of the tumor	Количество больных/Number of patients
Локализация опухоли поджелудочной железы/Localization of the pancreatic tumor	
Головка/Head	74 (53,3 %)
Тело/Body	19 (13,7 %)
Хвост/Tail	46 (33 %)
Стадия (TNM8)/Stage (TNM8)	
IA	12 (8,6 %)
IB	22 (15,8 %)
IIA	41 (29,5 %)
IIB	46 (33 %)
III	18 (12,9 %)
Гистологический тип опухоли/Histological type of tumor	
Протоковая аденокарцинома/Ductal adenocarcinoma	128 (92,1 %)
Солидно-псевдопапиллярная опухоль/Solid-pseudopapillary tumor	6 (4,3 %)
Недифференцированный рак/Undifferentiated cancer	5 (3,6 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Результаты

Для определения оптимальной модели машинного обучения после статистической обработки первичного материала отобрано 808 из 1 254 клинических наблюдений. Участники исследования были разбиты в стандартном соотношении – 70 % на тренировочную выборку (468 – без патологии поджелудочной железы, 97 – с новообразованиями

поджелудочной железы) и 30 % на тестовую выборку (201 участник без патологии, 42 – с новообразованиями поджелудочной железы). После сравнительного анализа, проведенного на базе теста Манна–Уитни, в ходе машинного обучения использованы 11 отобранных лабораторных показателей (табл. 2). Значимого влияния других 49 лабораторных показателей на целевую переменную

Таблица 2/Table 2

Лабораторные предикторы новообразований поджелудочной железы**Laboratory predictors of pancreatic neoplasms**

Параметры сравнения/ Parameters of comparison	Пациенты с новообразованиями/ Patients with neoplasms (n=139)	Пациенты без новообразований/ Patients without neoplasms (n=669)	Значимость различий/ Significance of differences
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)/ Leukocytes ($\times 10^9/\text{л}$)	7,6 [6,0–7,9]	6,2 [5,2–7,5]	U=59435,0 p<0,001
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)/ Erythrocytes ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,2 [4,1–4,7]	4,6 [4,3–5,0]	U=32614,5 p<0,001
Тромбоциты ($\times 10^6/\text{л}$)/Plateles ($\times 10^6/\text{л}$)	230,0 [221,0–303,0]	241,0 [205,0–283,0]	U=51483,5 p=0,046
Гемоглобин (г/л)/Hemoglobin (g/l)	132,0 [125,5–138]	137,0 [128,0–148,0]	U=35759,0 p<0,001
Гематокрит (%) /Hematocrit (%)	42,0 [38,0–42,0]	42,0 [39,0–45,0]	U=40947,5 p=0,026
MPV (фл)/MPV (fl)	9,0 [9,0–10,0]	10,0 [9,0–11,0]	U=28549,5 p<0,001
PDW (%)	17,0 [17,0–17,5]	16,0 [16,0–17,0]	U=69177,0 p<0,001
Моноциты ($10^9/\text{л}$)/Monocytes ($10^9/\text{л}$)	0,55 [0,46–0,55]	0,44 [0,35–0,56]	U=60013,0 p<0,001
Глюкоза (ммоль/л)/Glucose (mmol/l)	5,6 [5,6–6,7]	5,5 [5,0–6,1]	U=61394,0 p<0,001
АСТ (Ед/л)/AST (U/l)	21,0 [21,0–34,5]	21,0 [17,5–26,0]	U=53697,5 p=0,004
Общий билирубин (мкмоль/л)/ Total bilirubin (mkmol/l)	11,0 [9,7–23,25]	10,7 [8,2–14,3]	U=58077,5 p<0,001

Примечания: MPV – средний объем тромбоцитов; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему; АСТ – аспаратаминотрансфераза; таблица составлена авторами.

Notes: MPV – mean platelet volume; PDW –platelet distribution width; AST – aspartate aminotransferase; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Сравнительная эффективность моделей машинного обучения**Comparative performance of machine learning models**

Модель/ Model	Диагностическая точность/ Diagnostic accuracy	Чувствительность/ Sensitivity	Прогностичность положительного результата/ Predictiveness of a positive result	Прогностичность отрицательного результата/ Predictiveness of a negative result	Специфичность/ Specificity	*F1	**Log loss	****AUC
Decision Tree	0,893	0,690	0,69	0,935	0,953	0,813	3,856	0,81
Random Forest	0,925	0,571	1,0	0,917	1,000	0,842	0,216	0,94
K-neighbors	0,913	0,571	0,889	0,916	0,985	0,822	1,454	0,86
Hist Gradient Boosting	0,909	0,642	0,794	0,928	0,965	0,828	0,352	0,89
***SVM	0,876	0,619	0,65	0,921	0,93	0,779	0,269	0,89

Примечания: *F1 – Гармоническое среднее точности и полноты, которое учитывает баланс между ними; ** Log loss – функция потерь логистической регрессии; ***SVM – машина опорных векторов; ****AUC – площадь под кривой; таблица составлена авторами.

Notes: *F1 – A harmonic mean of accuracy and recall, which takes into account the balance between the two; **Log loss – Logistic regression loss function; ***SVM – support vector machine; ****AUC – area under curve; created by the authors.

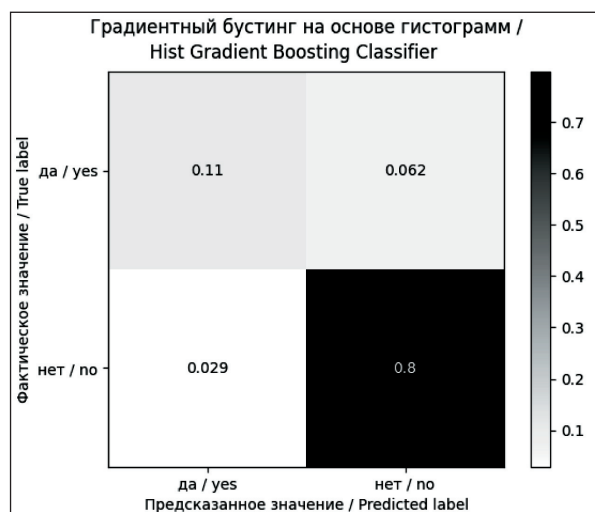


Рис. 1. Матрица ошибок для классификатора градиентного бустинга на основе гистограмм.

Примечание: диаграмма выполнена авторами

Fig. 1. Confusion matrix for Hist Gradient Boosting Classifier.

Note: created by the authors

(факт наличия новообразования поджелудочной железы) в ходе анализа не установлено.

Согласно полученным результатам после обучения на тестовой выборке (табл. 3), среди используемых моделей машинного обучения оптимальными параметрами прогнозирования обладает модель Hist Gradient Boosting, которая показала следующие значения метрик: диагностическая точность – 0,909, чувствительность – 0,642, специфичность – 0,965, прогностичность отрицательного результата – 0,928, прогностичность положительного результата – 0,794, F1 – 0,828, log loss – 0,352. На рис. 1 отражена матрица ошибок для классификатора градиентного бустинга на основе гистограмм, на рис. 2 – ROC-кривая для данного классификатора.

Обсуждение

В Волгоградской области в 2021 г. под наблюдение взяты 11 769 пациентов со злокачественными новообразованиями. Из них 422 – с диагнозом: Рак поджелудочной железы. В то же время умерло 357 человек с РПЖ, т.е. уровень заболеваемости вплотную приближается к уровню смертности [8]. Это обстоятельство отражает важность проблемы РПЖ для региона.

В настоящее время лабораторные показатели для скрининга и выявления РПЖ на ранних стадиях с высокой чувствительностью и специфичностью не разработаны. Карбогидратный антиген (CA19–9) не является узкоспецифическим и в большинстве наблюдений свидетельствует о распространенной стадии заболевания [9]. Группы повышенного риска включают в себя пациентов с наследственной предрасположенностью, длительным хроническим панкреатитом, кистозными поражениями поджелудочной железы, впервые выявленным диабетом [10].

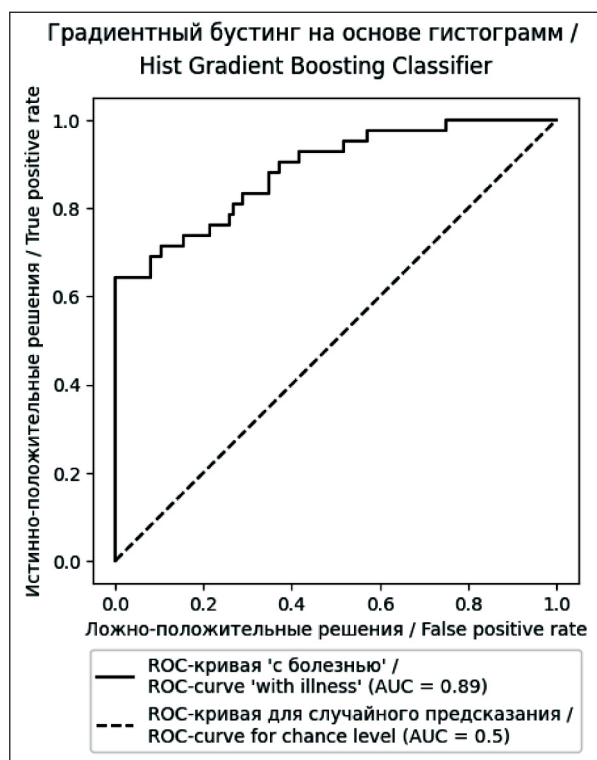


Рис. 2. ROC-кривая для классификатора градиентного бустинга на основе гистограмм.

Fig. 2. ROC-curve for Hist Gradient Boosting Classifier.

Note: created by the authors

J. Kirkegård et al. изучили возможность применения биохимических тестов для выявления раннего РПЖ у пациентов, госпитализированных в 1999–2016 гг. в стационары Дании с диагнозом: Острый панкреатит. Установлено, что высокий уровень щелочной фосфатазы и билирубина ассоциирован с более высоким риском развития РПЖ, а высокое значение NLR (neutrophil-to-lymphocyte index, отношение количества нейтрофилов крови к количеству лимфоцитов) – с более низким риском РПЖ [11].

В ходе реализованного в Волгоградской области проекта централизации лабораторной службы в формате государственно-частного партнерства в 2016 г. на базе ГУЗ «КДП № 2» начала работу централизованная клиничко-диагностическая лаборатория региона. На первом этапе в проект было вовлечено около 60 медицинских учреждений, с возможностью оценки перечня из 93 наименований по направлениям: иммунохимия, гемостаз, гематология, биохимия. В 2017 г. с открытием лабораторного комплекса второго этапа проекта и созданием централизованных микробиологической и молекулярно-генетической лабораторий обеспечено выполнение исследований по еще двум востребованным направлениям – клинической микробиологии и молекулярной диагностики. При этом количество видов анализов для населения по программе госгарантий возросло до 235 наи-

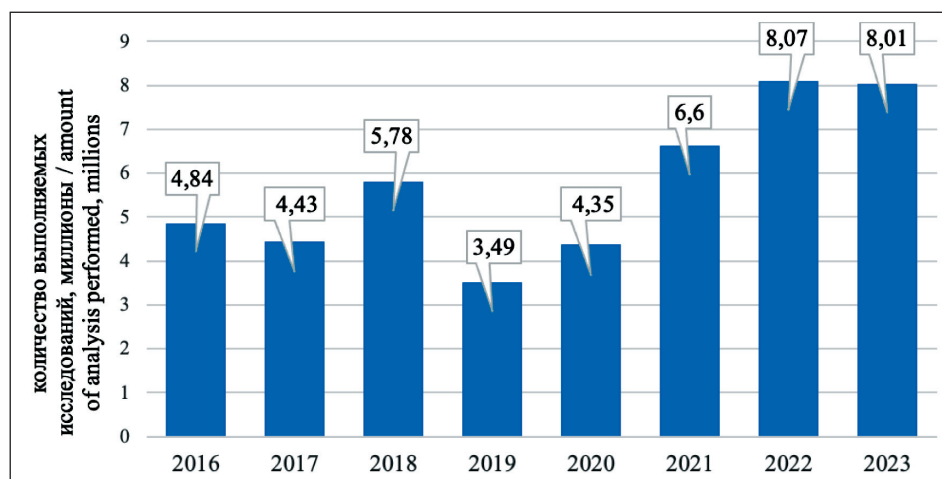


Рис. 3. Динамика ежегодного количества выполняемых исследований. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 3. Dynamics of the annual number of analyses performed. Note: created by the authors

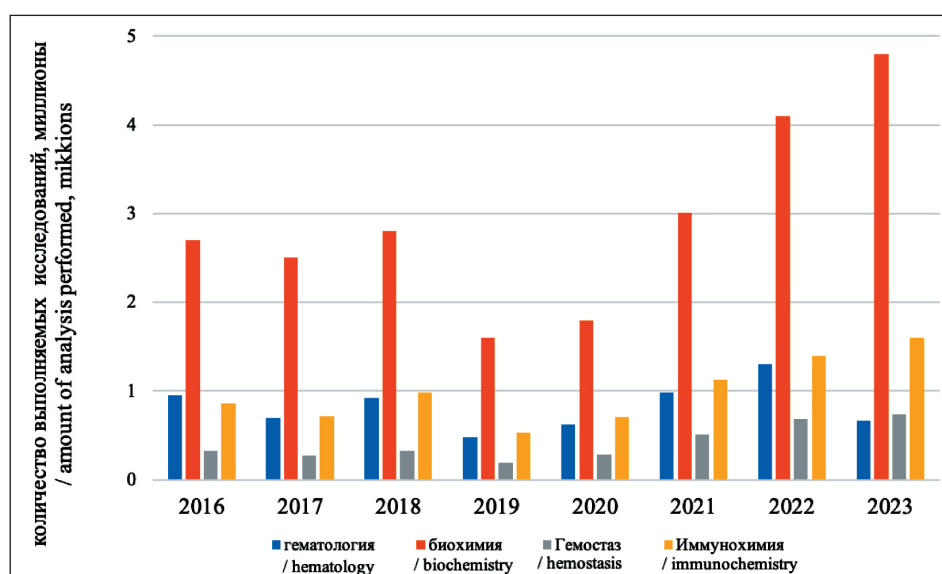


Рис. 4. Ежегодное количество выполняемых анализов по основным категориям. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 4. Annual number of analyses performed in the main categories. Note: created by the authors

менований. В дальнейшем, в 2018–2019 гг., к централизации присоединились все районы области, и в одном из крупных райцентров Волгоградской области была открыта лаборатория третьего этапа. Количество лабораторных исследований для населения по программе госгарантий достигло более 300 видов. Динамика общего количества выполняемых исследований и количества анализов по категориям гематология, биохимия, гемостаз, иммунохимия представлена на рис. 3 и 4.

Централизованная лаборатория начала свою деятельность на основе единых технологических решений. Масштабируемость и управляемость всеми лабораторными процессами была достигнута за счет применения соответствующих информационных технологий. Основой информатизации лабораторной службы являлась лабораторная информационная система SLis, INFOMED (Греция).

Анализируя результаты деятельности централизованной лабораторной службы региона, необходимо отметить, что кроме стандартизации проведения исследований в рамках ОМС, уменьшения сроков

логистики биоматериалов, обеспечения высокой скорости и результативности проведения анализов, в централизованной лаборатории происходит накопление большой базы данных, что позволяет целенаправленно изучать перспективы использования технологий ИИ [12].

Возможности искусственного интеллекта, значительно продвинувшегося в последние годы, изучаются в части прогнозирования развития заболеваний [13, 14]. Одним из видов искусственного интеллекта является машинное обучение. Машинное обучение основано на разработке математических алгоритмов анализа данных с целью создания прогнозной модели путем распознавания закономерностей в этих данных [15].

Проведенная сравнительная оценка методик машинного обучения позволила определить оптимальный алгоритм (градиентный бустинг) для создания программного обеспечения по скринингу и ранней диагностике новообразований поджелудочной железы. Работа с большой базой данных, что возможно при централизации лабораторной службы региона, позволила определить различия

по ряду лабораторных показателей между группами пациентов без новообразований поджелудочной железы и с новообразованиями (в том числе у пациентов, не имеющих клинической симптоматики) на уровне десятых долей единиц измерения.

Вместе с тем, следует акцентировать внимание на том, что скрининг является комплексной программой, которая может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на ресурсы системы здравоохранения и отдельных пациентов, поскольку ложноположительные результаты могут запустить каскад ненужных инвазивных и дорогостоящих манипуляций [4]. Поэтому на следующем этапе исследования, после создания программного обеспечения, мы планируем провести дальнейшую проспективную валидацию. Оценка показателей чув-

ствительности и специфичности позволит уточнить реальную эффективность разработанного алгоритма и возможность экстраполяции предложенной модели скрининга и ранней диагностики новообразований поджелудочной железы на большую популяцию пациентов, а также определить место разрабатываемого подхода в формировании так называемого цифрового паспорта пациента и в системе поддержки принятия врачебных решений в целом.

Заключение

Создание программного обеспечения на основе выбранного алгоритма позволит уточнить реальную эффективность машинного обучения на большей популяции пациентов с новообразованиями поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисицникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 5–13. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 5–13. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
2. Румянцев П.О. Ранняя диагностика агрессивных форм рака: альянс специалистов, технологий и искусственного интеллекта. Лучевая диагностика и терапия. 2023; 14(2): 7–14. [Rumiantsev P.O. Early diagnostics of aggressive cancers: alliance of physicians, technologies and artificial intelligence. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023; 14(2): 7–14. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-2-7-14.
3. Солодкий В.А., Каприн А.Д., Нуднов Н.В., Харченко Н.В., Ходорович О.С., Запиров Г.М., Шерстнева Т.В., Дибирова Ш.М., Канахина Л.Б. Современные системы поддержки принятия врачебных решений на базе искусственного интеллекта для анализа цифровых маммографических изображений. Вестник рентгенологии и радиологии. 2023; 104(2): 151–62. [Solodkiy V.A., Kaprin A.D., Nudnov N.V., Kharchenko N.V., Khodorovich O.S., Zapirov G.M., Sherstneva T.V., Dibirova S.M., Kanakhina L.B. Contemporary medical decision support systems based on artificial intelligence for the analysis of digital mammographic images. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2023; 104(2): 151–62 (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2023-104-2-151-162.
4. Барчук А.А., Раскина Ю.В., Смирнова О.В., Беляев А.М., Багненко С.Ф. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление. Общественное здоровье. 2021; 1(1): 19–31. [Barchuk A.A., Raskina Yu.V., Smirnova O.V., Belyaev A.M., Bagnenko S.F. Cancer screening at the level of state programs: review, recommendations and management. Public Health. 2021; 1(1): 19–31. (in Russian)] doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31.
5. Raju N.G., Lakshmi K.P., Jain V.M., Kalidindi A., Padma V. Study the Influence of Normalization/Transformation process on the Accuracy of Supervised Classification. Third International Conference on Smart Systems and Inventive Technology (ICSSIT). Tirunelveli, India, 2020; 729–35. doi: 10.1109/ICSSIT48917.2020.9214160.
6. Yang J., Rahardja S., Franti P. Outlier detection: how to threshold outlier scores? In Proceedings of the International Conference on Artificial Intelligence, Information Processing and Cloud Computing (AIPCC '19). Association for Computing Machinery, New York, NY, USA. 2019; 1–6. doi: 10.1145/3371425.3371427.
7. Kelleher J.D., Mac Namee B., D'arcy A. Fundamentals of machine learning for predictive data analytics: algorithms, worked examples, and case studies. MIT press, 2020.
8. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
9. Hameed B.S., Krishnan U.M. Artificial Intelligence-Driven Diagnosis of Pancreatic Cancer. Cancers (Basel). 2022; 14(21): 5382. doi: 10.3390/cancers14215382.
10. Singhi A.D., Koay E.J., Chari S.T., Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. Gastroenterology. 2019; 156(7): 2024–40. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.259.
11. Kirkegård J., Mortensen F.V., Heide-Jørgensen U., Cronin-Fenton D. Predictors of underlying pancreatic cancer in patients with acute pancreatitis: a Danish nationwide cohort study. HPB (Oxford). 2020; 22(4): 553–62. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.013.
12. Гусев А.В., Евгина С.А., Годков М.А. Искусственный интеллект в здравоохранении России. Роль лаборатории. Лабораторная служба. 2022; 11(2): 5–8. [Gusev A.V., Evgina S.A., Godkov M.A. Artificial intelligence in the Healthcare of Russia. Laboratory Role. Laboratory Service. 2022; 11(2): 5–8. (in Russian)]. doi: 10.17116/labs2022110215.
13. Singh G. Artificial intelligence in colorectal cancer: a review. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(3): 99–107. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-99-107.
14. Мельников П.В., Доведов В.Н., Каннер Д.Ю., Черниковский И.Л. Искусственный интеллект в онкохирургической практике. Тазовая хирургия и онкология. 2020; 10(3–4): 60–4. [Melnikov P.V., Dovedov V.N., Kanner D.Yu., Chernikovskiy I.L. Artificial intelligence in surgical practice. Surgery and Oncology. 2020; 10(3–4): 60–4. (in Russian)]. doi: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-60-64.
15. Faur A.C., Lazar D.C., Ghenciu L.A. Artificial intelligence as a noninvasive tool for pancreatic cancer prediction and diagnosis. World J Gastroenterol. 2023; 29(12): 1811–23. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1811.

Поступила/Received 17.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 03.06.2024

Принята к публикации/Accepted 07.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Зубков Александр Владимирович, кандидат технических наук, начальник управления информационного развития, преподаватель кафедры биотехнических систем и технологий с курсом программной инженерии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший преподаватель кафедры программного обеспечения

автоматизированных систем, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 8696-9543. Author ID (Scopus): 57221395177. ORCID: 0000-0003-0425-5695.

Безбородов Сергей Александрович, кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнических систем и технологий с курсом программной инженерии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 4655-3939. ORCID: 0000-0002-4469-2745.

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

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

Донская Анастасия Романовна, старший преподаватель кафедры программного обеспечения автоматизированных систем, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»; старший преподаватель кафедры биотехнических систем и технологий с курсом программной инженерии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN код: 8876-1315. Author ID (Scopus): 57222354456. ORCID: 0000-0003-3086-4929.

Шушкова Ирина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой, функциональной, лабораторной диагностики ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 1902-3961. ORCID: 0009-0007-2252-9844.

Быков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). SPIN-код: 6746-5044. ORCID: 0000-0002-1505-6256.

Маренков Ярослав Анатольевич студент бакалавриата 4-го курса кафедры программного обеспечения автоматизированных систем, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»; лаборант лаборатории информатизации и цифровизации в здравоохранении, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград, Россия). ORCID: 0009-0005-7314-8924.

ВКЛАД АВТОРОВ

Панин Станислав Игоревич: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи, утверждение итогового варианта статьи.

Суворов Владимир Александрович: первичный сбор данных, написание черновика статьи, утверждение итогового варианта статьи.

Зубков Александр Владимирович: статистический анализ, написание чернового варианта статьи, утверждение итогового варианта.

Безбородов Сергей Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Панина Анна Александровна: сбор данных, написание чернового варианта статьи.

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

Донская Анастасия Романовна: статистический анализ, написание чернового варианта статьи.

Шушкова Ирина Геннадьевна: сбор данных.

Быков Александр Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Маренков Ярослав Анатольевич: статистический анализ, написание чернового варианта статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1), протокол № 075 от 24.11.2023.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Alexander V. Zubkov, PhD, Head of the Information Development Unit, Lecturer, Department of Biotechnical Systems and Technologies, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Senior Lecturer, Department of Software Engineering, Volgograd State Technical University (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57221395177. ORCID: 0000-0003-0425-5695.

Sergey A. Bezborodov, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biotechnical Systems and Technologies, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0002-4469-2745.

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

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

Anastasiya R. Donskaia, Senior Lecturer, Department of Software Engineering, Volgograd State Technical University; Senior Lecturer, Department of Biotechnical Systems and Technologies, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). Author ID (Scopus): 57222354456. ORCID: 0000-0003-3086-4929.

Irina G. Shushkova, MD, PhD, Assistant, Department of Radiation, Functional, Laboratory Diagnostics of the Continued Medical and Pharmaceutical Education Institute, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0007-2252-9844.

Alexander V. Bykov, MD, Professor, Professor, Department of Surgical Diseases No 1 of Continued Medical and Pharmaceutical Education Institute, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0000-0002-1505-6256.

Yaroslav A. Marenkov, 4th year Undergraduate Student, Department of Software Engineering, Volgograd State Technical University; Laboratory Assistant, Laboratory of Informatization and Digitalization of Healthcare, Volgograd Medical Research Center, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Volgograd, Russia). ORCID: 0009-0005-7314-8924.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Stanislav I. Panin: study concept, drafting of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Vladimir A. Suvorov: initial data collection, drafting of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Alexander V. Zubkov: statistical analysis, draft version of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Sergey A. Bezborodov: critical revision with valuable intellectual content.

Anna A. Panina: data collection, draft version of the manuscript.

Nadezhda V. Kovalenko: critical revision with valuable intellectual content.

Anastasiya R. Donskaia: statistical analysis, draft version of the manuscript.

Irina G. Shushkova: data collection.

Alexander V. Bykov: critical revision with valuable intellectual content.

Yaroslav A. Marenkov: statistical analysis, draft version of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia), protocol No. 075 dated November 24, 2023.

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-133-149
УДК: 616.348-006.6-089



Для цитирования: Невольских А.А., Авдеенко В.А., Резник И.П., Почуев Т.П., Зибиров Р.Ф., Иванов С.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение рака правой половины ободочной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 133–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-133-149

For citation: Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Reznik I.P., Pochuev T.P., Zibirov R.F., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Surgical treatment of right colon cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 133–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-133-149

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А.А. Невольских¹, В.А. Авдеенко¹, И.П. Резник¹, Т.П. Почуев¹,
Р.Ф. Зибиров¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
2-й Боткинский пр-д, 3, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ литературы по хирургическому лечению рака правой половины ободочной кишки (РППОК) с применением тотальной мезоколонэктомии (ТМКЭ) и D2/D3-лимфодиссекции. **Материал и методы.** Поиск источников производился в базе данных Pubmed, в обзор включены статьи, опубликованные за последние 10 лет. Включены результаты метаанализов, систематических обзоров, рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, а также клинических рекомендаций. **Результаты.** Результаты метаанализов показывают, что ТМКЭ позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Одним из наиболее спорных вопросов при РППОК остается объем лимфодиссекции. Если для многих азиатских хирургов D3-лимфодиссекция входит в стандартный объем хирургического вмешательства, то европейский подход более консервативен, и удаление апикальных лимфатических узлов (ЛУ) не является обязательным. Существуют большие различия и в понимании объема D3-лимфодиссекции при РППОК. Большинство хирургов под этим термином понимают диссекцию жировой клетчатки по передней и латеральной поверхности верхней брыжеечной вены (ВБВ), однако есть авторы, выполняющие циркулярную диссекцию вдоль верхних брыжеечных сосудов, считая данный объем операции наиболее радикальным. **Заключение.** Необходимы стандартизация методики ТМКЭ при РППОК, разработка эффективных критериев контроля ее качества и объема лимфодиссекции. При этом важна внешняя независимая оценка качества хирургического вмешательства на основе радиологических и патоморфологических методов. Перспективным является применение методов флюоресцентного картирования зоны регионарного лимфатического коллектора, позволяющих индивидуализировать объем лимфодиссекции.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, тотальная мезоколонэктомия, рак правой половины ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, D3-лимфаденэктомия, оценка качества хирургического вмешательства.

SURGICAL TREATMENT OF RIGHT COLON CANCER

A.A. Nevolskikh¹, V.A. Avdeenko¹, I.P. Reznik¹, T.P. Pochuev¹, R.F. Zibirov¹,
S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia

²RUDN University

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

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

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

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

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

Abstract

The study aimed to perform a systematic review of the literature on surgical treatment for right colon cancer (RCC) with complete mesocolic excision (CME) and D2/D3 lymph node dissection (LND). **Material and Methods.** A literature review was performed for studies published between 2013 and 2023 by the online resources from the official Web sites of the societies/panels and PubMed database. Sources included guidelines, meta-analyses, randomized and nonrandomized clinical studies, guidelines by European Society of Medical Oncology, the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, and the National Comprehensive Cancer Network, Russian clinical guidelines. **Results.** CME significantly improved both immediate and long-term treatment results, which was confirmed by numerous meta-analyses. The extent of LND remains one of the most controversial issues in RCC. For many Asian surgeons, D3 LND is the standard procedure for the treatment of RCC, whereas the European approach is more conservative and apical lymph node dissection is not mandatory. There are also large differences in understanding the extent of D3 LND in RCC. Most surgeons understand this term as dissection of adipose tissue along the anterior and lateral surface of the superior mesenteric vein, however, there are authors who perform circular dissection along the superior mesenteric vessels, considering this extent of surgery to be the most radical. **Conclusion.** It is necessary to standardize methods and effective criteria for quality control of CME for RCC and LND. In this case, external independent assessment of the quality of surgical intervention is important. There is also currently a growing number of studies in which intraoperative fluorescence imaging makes it possible to better visualize the location of the apical lymph nodes and individualize LND.

Key words: colon cancer, complete mesocolic excision, right colon cancer, right colectomy, D3 lymph node dissection, assessment of the quality of surgical intervention.

Введение

В настоящее время рак ободочной кишки (РОК) занимает 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, составляя 7,0 % среди злокачественных новообразований у мужчин и 7,2 % – у женщин. При этом вместе со злокачественными новообразованиями прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса колоректальный рак выходит на 1-е место, составляя 75 791 новый случай заболевания в год. РОК I–II стадии в 2022 г. был выявлен у 50,5 % пациентов и более чем у четверти больных (26,1 %) – РОК IV стадии [1].

Подходы к лечению больных РОК значительно изменились в последние 10–15 лет. Этому способствовало экстраполирование принципов, заложенных в основу современного хирургического лечения рака прямой кишки: сохранение целостности фасции, покрывающей жировую клетчатку кишки, высокая перевязка питающей артерии, пересечение кишки на достаточном от опухоли расстоянии. Преимущества данной мето-

дики хирургического вмешательства, получившей благодаря W. Hohenberger et al. [2] название ТМКЭ, подтверждены различными исследователями [3–5]. Вместе с тем, в вопросе об объеме хирургического вмешательства при ТМКЭ остается много спорных моментов. Отчасти это связано с разной интерпретацией методики различными авторами: до сих пор в описании этапов хирургических вмешательств существуют значительные вариации и пересечение понятий. С другой стороны, имеют значение особенности мобилизации кишки и обработки сосудов при опухолях левосторонней и правосторонней локализации. С эмбриологической точки зрения межфасциальные пространства между ободочной кишкой и забрюшинным пространством и мобилизация левой половины ободочной кишки имеют много общего с прямой кишкой. Этим объясняется более быстрое внедрение принципов ТМКЭ именно при опухолях левосторонней локализации [2]. При раке правой половины ободочной кишки (РППОК) плоскость резекции проходит в проекции верхней брыже-

ечной вены (ВБВ), что увеличивает сложность выполнения хирургического вмешательства. И именно при РППОК в настоящее время остается больше всего спорных вопросов.

Одним из наиболее спорных вопросов, особенно при РППОК, остается объем лимфодиссекции (ЛД). Если для многих азиатских хирургов D3-диссекция входит в стандартный объем хирургического вмешательства [3, 6], то европейский подход более консервативен, и удаление апикальных лимфоузлов (203, 213, 223 группы в соответствии с японскими клиническими рекомендациями) не является обязательным [7, 8]. Насколько высокой должна быть «высокая перевязка питающих сосудов»? В настоящий момент однозначного ответа на этот вопрос, так же как и на вопрос об оптимальном объеме ЛД при раке правой половины ободочной кишки, нет. Существуют данные многочисленных ретроспективных и проспективных исследований, однако завершенных исследований, сравнивающих отдаленные результаты D2- и D3-лимфодиссекции, нет [9–13].

Целью исследования является анализ литературы по хирургическому лечению больных РППОК с применением D2/D3-лимфодиссекции.

От стандартной хирургии к ТМКЭ

Преимущества прецизионной техники мобилизации, основанной на диссекции «острым» путем в пределах существующих эмбриональных слоев в едином футляре с покрывающей ободочную кишку собственной фасцией, лимфоузлов (ЛУ) и потенциальными метастазами опухоли, впервые были показаны в 2009 г. W. Hohenberger et al. [2], которые провели анализ результатов лечения 1 329 пациентов с опухолями ободочной кишки. Предложенная ими стандартизованная методика ТМКЭ способствовала снижению частоты местных рецидивов с 6,5 до 3,6 % и улучшению выживаемости с 82,1 до 89,1 % ($p=0,039$). Авторы уделяли большое внимание особенностям регионального лимфогенного распространения при РППОК. Так, при опухолях слепой и восходящей ободочной кишки ТМКЭ включала диссекцию ЛУ по ходу ВБВ с перевязкой подвздошно-ободочной (АИК) и правой ободочной артерии (ПОА) непосредственно у места отхождения от верхней брыжеечной артерии (ВБА). При опухолях печеночного изгиба ободочной кишки в соответствии с предложенной методикой следовало удалять все ЛУ в проекции головки поджелудочной железы, поражение которых наблюдали в 5 %. При распространенных опухолях этой зоны W. Hohenberger et al. [2] рекомендовали также выполнять перевязку правой желудочно-сальниковой вены с диссекцией ЛУ, расположенных в проекции большой кривизны желудка, риск поражения которых оценивали как 4 %. Последнее рекомендовано также для опухолей поперечной ободочной кишки, актуальным для которых являлась высокая перевязка средней

ободочной артерии – непосредственно у места отхождения от ВБА [2].

Эффективность методики ТМКЭ в последующем подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Следует отметить, что интерес к этой теме непрерывен, о чем свидетельствует большое количество метаанализов. С 2020 по 2023 г. опубликовано 9 метаанализов, посвященных ТМКЭ [9–18]. Во всех работах отмечены значимые различия в пользу ТМКЭ в отношении общей и/или безрецидивной выживаемости (табл. 1).

При этом в 5 метаанализах оценивали результаты сравнительных исследований при РППОК [9–13]. Всего проанализировано 53 исследования, и, несмотря на относительно схожие критерии включения, лишь 16 работ были включены в 2 и более метаанализов. Следует отметить, что авторы по-разному интерпретировали одно и то же исследование по его типу (проспективное/ретроспективное), данный факт объясним тем, что во многих работах проспективная оценка велась только в группе ТМКЭ, данные же контрольной группы без ТМКЭ оценены ретроспективно, что ставит под сомнение адекватность сравнительного анализа результатов лечения. Нельзя не отметить, что значимым фактором, непосредственно влияющим на частоту осложнений и в целом на безопасность выполнения ТМКЭ, особенно с учетом работы в зоне магистральных сосудов, являлся опыт оперирующего хирурга. В связи с этим во многих исследованиях оценка непосредственных результатов была ограничена, так как в группе с ТМКЭ операции выполняли более квалифицированные хирурги, чем без нее [11].

Обращает на себя внимание, что только одна работа, проведенная M.S. An et al. [19], была включена во все 5 метаанализов. Авторами четко установлен объем ТМКЭ – диссекция вдоль фасции Тольда с лимфаденэктомией единым блоком по передней поверхности ВБВ от АИК до ствола Генле, с последующим клипированием питающих сосудов у основания. Полное выполнение методики являлось основным критерием распределения пациентов в группу с ТМКЭ и без нее при просмотре видеозаписей операций. При оценке результатов лечения значимые различия в пользу ТМКЭ получены в части медианы количества удаленных ЛУ ($p<0,001$) и по показателям 5-летней общей выживаемости – 100,0 % в группе ТМКЭ и 89,5 % в группе без нее ($p<0,05$). При дальнейшем ретроспективном анализе не отмечено других различий между группами.

Поскольку большая часть работ, включенных в метаанализы, носила ретроспективный характер, то интересным представляется метаанализ V. Ferri et al. [11], который включал в себя 17 проспективных исследований, с общим количеством 3 918 пациентов, 1 474 из которых выполнена ТМКЭ. Первичными конечными точками исследования были пятилетняя общая и безрецидивная выжи-

Таблица 1/Table 1

Систематические обзоры и метаанализы, отражающие эффективность методики ТМКЭ
Systematic reviews and meta-analysis that determined the effectiveness of TME

Авторы/ Authors	Систематические обзоры и метаанализы/ Systematic reviews and meta-analyses	РППОК/ RCC	Количество исследований/ Number of studies	Всего больных/ Number of patients	3-летняя ОВ/ 3-year OS	3-летняя БВ/ 3-year DFS	5-летняя ОВ/ 5-year OS	5-летняя БВ/ 5-year DFS	Тип исследования/ Type of research
Dai Q., 2020 [14]	Laparoscopic complete mesocolic excision versus noncomplete mesocolic excision: a systematic review and meta-analysis	0	7	1595	HA/NA	HA/NA	HA/NA	HP/ND (HR=0,90, p=0,66)	7 ретроспективные/ 7 retrospective
Ow Z.G.W., 2020 [15]	Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: a systematic review and metaanalysis	0	30	21685	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,56, p=0,004)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,45, p=0,005)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,29, p=0,03)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,61, p=0,007)	28 ретроспективные, 1 проспективные, 1 рандомизированное/ 28 retrospective, 1 prospective, 1 randomized
De Simoni O., 2021 [9]	Complete mesocolic excision versus conventional hemicolectomy in patients with right colon cancer: a systematic review and meta-analysis	1	8	1871	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,57, p=0,003)	HP/ND (OR=2,16, p=0,06)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,41, p=0,02)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,99, p=0,002)	6 ретроспективные 2 проспективные/ 6 retrospective, 2 prospective
Kong J.C., 2021 [16]	Oncological reasons for performing a complete mesocolic excision: a systematic review and meta-analysis	0	19	25688	HA/NA	HP/ND (RR=0,92, p=0,174)	↑ при ТМКЭ/↑ with TME (RR=0,82, p<0,001)	HP/ND (RR =0,99, p=0,827)	13 ретроспективные 4 проспективные 2 рандомизированные/ 13 retrospective, 4 prospective, 2 randomized
Crane J., 2021 [17]	Complete mesocolic excision versus conventional surgery for colon cancer: a systematic review and meta-analysis	0	31	26640	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,69, p=0,016)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,72, p=0,001)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,78, p=0,011)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,67, p<0,001)	20 ретроспективные 8 ретроспективно- проспективные 2 проспективные, 1 рандомизированное/ 20 retrospective, 8 retrospective-prospective, 2 prospective, 1 randomized

Окончание аблицы 1/End of Table 1

Balciscueta Z., 2021 [10]	D3-lymphadenectomy enhances oncological clearance in patients with right colon cancer; Results of a metaanalysis	1	14	2592	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (HR=0,53, p=0,004)	HP/ND (HR=0,88, p=0,69)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (HR=0,57, p=0,003)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (HR=0,56, p=0,03)	9 проспективные, 5 ретроспективные/ 9 prospective, 5 retrospective
Ferri V., 2021 [11]	Right-side colectomy with complete mesocolic excision vs conventional right-side colectomy in the treatment of colon cancer: a systematic review and meta-analysis	1	17	3918	HA/NA	HA/NA	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=2,77, p<0,01)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=1,88, p<0,01)	16 проспективные, 1 рандомизированное/ 16 prospective, 1 randomized
Díaz-Vico T., 2021 [18]	Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy versus conventional colectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis	0	27	18989	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=1,09, p<0,01)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=1,10, p=0,28)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=1,05, p=0,02)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR =1,01, p<0,01)	19 ретроспективные, 7 проспективные, 1 рандомизированное/ 19 retrospective, 7 prospective, 1 randomized
Anania G., 2021 [12]	Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review and meta-analysis	1	17	2508	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,42, p=0,0002)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=0,36, p=0,007)	HA/NA	HA/NA	14 ретроспективные, 3 проспективные/ 14 retrospective, 3 prospective
De Lange G., 2023 [13]	Complete mesocolic excision for right hemicolectomy: an updated systematic review and meta-analysis	1	8	3899	HP/ND (OR=1,79, p=0,21)	HP/ND (OR =1,81, p=0,7)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (OR=1,87, p=0,02)	↑ при ТМКЭ/ ↑ with TME (RR=1,95, p<0,01)	20 ретроспективные, 3 проспективные 1 рандомизированное/ 20 retrospective, 3 prospective, 1 randomized

Примечания: ТМКЭ – тотальная мезоколонэктомия; РППОК – рак правой половины ободочной кишки; HA – не анализировали; HP – нет различий; OB – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость; таблица составлена авторами.

Notes: TME – total mesocolonectomy; RCC – right colon cancer; NA – not analyzed; ND – no differences; OS – overall survival; DFS – disease free survival; created by the authors.

ваемость, которые были выше в группе ТМКЭ по сравнению с традиционной правосторонней гемиколэктомией (ПГКЭ). Общая частота осложнений изучена в 12 исследованиях с участием 1 857 пациентов и составила 21 % в группе с ТМКЭ и 24 % без нее (95 % ДИ 0,65–1,32), число осложнений $\geq$ III степени по классификации Clavien–Dindo также сопоставимо (95 % ДИ 0,73–1,43), при этом несостоятельность анастомоза была отмечена у 2 % в обеих группах. Показатели послеоперационной летальности проанализированы в 9 работах ($n=2\,324$) и составили 3,0 % при ТМКЭ и 3,5 % в группе без нее. Таким образом, данные метаанализа, построенного на проспективных исследованиях, свидетельствуют о значимых преимуществах ТМКЭ по всем ключевым параметрам.

В большинство метаанализов включали как исследования с большой выборкой, так и относительно небольшие исследования с несколькими десятками больных в исследуемой и контрольной группах. В этом отношении представляет интерес метаанализ G. De Lange et al., одним из критериев включения в который было количество пациентов не менее 50 [13]. В результате авторами отобрано 24 исследования: 18 ретроспективных, 3 проспективных, 2 ретроспективных с использованием метода псевдорандомизации и 1 рандомизированное исследование. Однако так же, как и в остальных метаанализах, показано преимущество ТМКЭ перед традиционными хирургическими вмешательствами у пациентов с РППОК I–III стадии как по общей (95 % ДИ 1,14–3,09; $p=0,01$) и безрецидивной (95 % ДИ 1,51–3,23; $p<0,0001$) 5-летней выживаемости, так и по частоте местных рецидивов (95 % ДИ 0,09–0,79; $p=0,02$). Различий по частоте интра- и послеоперационных осложнений (95 % ДИ 0,89–1,22; $p=0,97$) не получено.

Таким образом, результаты всех последних метаанализов по ТМКЭ при РППОК свидетельствуют об эффективности данной методики по сравнению со стандартным хирургическим вмешательством как в части улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости, так и в снижении частоты местных рецидивов [13]. Тем не менее различия в хирургической технике и объеме лимфодиссекции, различный тип сравниваемых исследований, а также несопоставимый опыт хирургов, выполняющих ПГКЭ с ТМКЭ и без нее, не позволяют поставить точку в этом вопросе. Для этого необходимы четкое определение понятий и стандартизация хирургической техники со строгим контролем качества хирургических вмешательств, что возможно в настоящее время только в рамках контролируемых клинических исследований [3, 20, 21].

В части терминологии при описании хирургических вмешательств при РППОК существует много неопределенностей, что приводит к постоянному пересечению понятий и определений. К таким выводам пришли авторы недавно опубликованно-

го систематического обзора из Италии [22]. Ими проведена оценка вариабельности определений и представлений при выполнении ПГКЭ. В рамках работы отобрано 99 полнотекстовых статей, в которых основным критерием было наличие полноценного описания использованной хирургической техники. В результате авторы выделили 8 хирургических этапов, специфичных для ПГКЭ. В 100 % случаев в описании присутствовала центральная перевязка питающей артерии, в 73 % – сохранение целостности футляра ободочной кишки. Обращает внимание, что в 67 % случаев описана техника диссекции по ходу ВБВ и только в 11 % случаев – диссекция по ходу ВБА. Такая разнородность методик выполнения ПГКЭ не только затрудняет анализ онкологических результатов, но и может повлиять на качество сравнительных исследований.

Возможно ли и насколько необходимо сравнение техники ТМКЭ со «стандартной» хирургической техникой? Для того чтобы это понять, необходимо дать определение «стандартной» хирургической техники, но, по сути, ни в одном сравнительном исследовании нет ее определения, а приводится только описание ТМКЭ с не всегда понятным объемом лимфодиссекции и уровнем обработки питающих сосудов. Сегодня все хирурги, за редким исключением, имеют понимание целесообразности межфасциального выделения толстой кишки, необходимости сохранения параколической фасции, адекватной границы резекции по кишке, и разница между «стандартным» вмешательством и ТМКЭ заключается только в объеме лимфодиссекции. Часть авторов под термином ТМКЭ приводит описание ПГКЭ с ЛД D2, клипировав сосуды по правому контуру ВБВ [7, 8, 23], тогда как в понимании большого числа хирургов ТМКЭ ассоциируется с выполнением ЛД D3 [3, 5, 24, 25]. На наш взгляд, при РППОК стандартизировать необходимо мезоколонэктомию с ЛД D2 и ТМКЭ/мезоколонэктомию с ЛД D3, понимая, что межфасциальное послойное выделение с сохранением целостности собственной фасции ободочной кишки является рутинным и не нуждается в стандартизации.

Сравнение D2 и D3-лимфодиссекции при РППОК

Несмотря на то, что принципы ТМКЭ с высокой перевязкой магистральных сосудов вошли в клинические рекомендации по лечению пациентов с любой локализацией опухоли в ободочной кишке [6, 26–28], стандартный объем ЛД и уровень «высокой перевязки» до конца не определены. Существует достаточно большое количество модификаций оригинальной методики ТМКЭ, представленной W. Hohenberger et al. [2], при этом понимание терминологии, относящейся к самой ТМКЭ, высокой перевязке центральных сосудов и D3-лимфодиссекции, очень противоречиво и имеет значительное количество разногласий [7, 22, 29–31].

Согласно классическому европейскому подходу к ТМКЭ, описанному в консенсусе 2014 г. K. Søndena et al., под высоким лигированием предлагалось считать случаи, при которых обработка питающих сосудов выполняется на расстоянии 1 см от места отхождения от магистральных [32]. Иными словами, при РППОК, согласно этой рекомендации, можно обрабатывать правые и подвздошно-ободочные сосуды не в месте отхождения от ВБА, а на значительном от нее расстоянии. В реальной практике так и было, что подтверждается исследованием T.L. Kaye et al. [33]. Различия в ожидаемой длине культи по данным КТ до хирургического вмешательства и фактической, определенной при компьютерной томографии (КТ) после операции, составили 2,5–74,3 мм (средняя фактическая длина культи – 28,1 мм, средняя ожидаемая – 14,4 мм; $p \leq 0,001$).

В более поздней работе [7] проведен ретроспективный анализ данных КТ до и после хирургического лечения у двух групп пациентов ($n=58$) – в группе А выполнена ТМКЭ с D2-лимфодиссекцией и с высокой перевязкой питающих сосудов, в группе Б высокую перевязку не выполняли. Обе группы сравнивали как по длине культи питающей артерии после операции, так и по сопоставимости данных между предполагаемой и фактической ее длинами. После ПГКЭ ($n=22$) фактическая длина культи подвздошно-ободочной артерии в группе А составила $16,97 \pm 4,77$ мм, в группе Б – $49,93 \pm 20,29$ мм ($p=0,001$). Примечательно, что не только в группе Б, но и в группе А получены значимые различия между прогнозируемой до операции и фактической длиной культи за счет ее большей фактической длины – $42,13 \pm 21,50$ мм ($7,8 \pm 6,53$ vs $49,93 \pm 20,29$; $p=0,001$) и $5,85 \pm 4,71$ мм ($11,12 \pm 2,97$ vs $16,97 \pm 4,77$; $p=0,001$) соответственно. На наш взгляд, это можно объяснить тем, что при осуществлении ПГКЭ выполняли не D3-, а D2-лимфодиссекцию.

Следует сказать, что в последнем консенсусе по ТМКЭ при РППОК из Великобритании экспертами было предложено считать «высокой» перевязку сосудов в месте отхождения от ВБА с обнажением ВБВ [8]. Авторы консенсуса не дали никаких уточнений относительно диссекции по ходу ВБВ или ВБА с целью лучшей визуализации места отхождения питающих артерий или выполнения апикальной лимфодиссекции. На наш взгляд, клипировать АИК, ПОА или, при необходимости, среднюю ободочную артерию (СОА) в основании невозможно без предварительной лимфодиссекции в проекции верхних брыжеечных сосудов.

Рассуждая о целесообразности выполнения D3-лимфодиссекции при РППОК, безусловно, следует ориентироваться на частоту поражения апикальных ЛУ. По данным наиболее крупных многоцентровых исследований, она колеблется в пределах 3–5 % [3–5, 24, 25]. Применение специальных гистологических и иммуногистохимических методов по-

зволяет увеличить частоту выявления метастазов в ЛУ на 15 % за счет обнаружения микрометастазов [34], соответственно, реальная частота поражения апикальных ЛУ может быть выше. В связи с этим интересной представляется работа G.S. Banipal et al. [30], целью которой было повторно оценить отдаленные онкологические результаты после рестратификации больных РППОК I–III стадии на основании наличия или отсутствия метастатически пораженных ЛУ по данным повторного гистологического и иммуногистохимического исследования с помощью методики ультрастадирования. Следует отметить, что повторному исследованию подвергали все выделенные при первичном патоморфологическом исследовании ЛУ. Данная методика позволила выявить две группы пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом – пациенты с РППОК III стадии и поражением апикальных ЛУ (6,9 %), а также группа «недооцененных» больных со II клинической стадией заболевания (21,8 %). В результате безрецидивная выживаемость больных РППОК III стадии без поражения ЛУ и с поражением апикальных ЛУ составила 83,3 и 50,0 % соответственно ($p=0,001$), при этом выживаемость пациентов с III стадией и поражением ЛУ 1–2 порядка (без поражения апикальных ЛУ) была сравнима с выживаемостью больных РППОК I–II стадии, у которых после ультрастадирования выявлены микрометастазы в ЛУ (83,3 и 78,9 % соответственно). Авторы считают, что полученные ими результаты являются основанием для более широкого применения ТМКЭ с D3-диссекцией у всех пациентов с РППОК II–III стадии.

При различной локализации опухоли частота поражения тех или иных групп апикальных ЛУ может быть разной. В частности, в проспективном многоцентровом исследовании у больных РППОК II–III стадии S. Tsukamoto et al. [5] показали, что при раке слепой кишки ($n=52$) поражение апикальных ЛУ (только 203 группа в соответствии с японской классификацией) возникает в 1,9 % случаев, восходящего отдела ободочной кишки ($n=114$) – у 1,1 % (только 223 группа ЛУ), при опухолях печеночного изгиба и поперечной ободочной кишки ($n=37$) – у 7,5 % (223 и 213 группы ЛУ).

Также зависимость частоты поражения апикальных ЛУ от локализации опухоли изучалась J. Liu et al. [35]. Авторами проведена ретроспективная оценка результатов лечения 362 пациентов, перенесших ПГКЭ, у 7,9 % из которых обнаружено поражение ЛУ апикальной группы. Поражение ЛУ 203, 213, и 223 групп при локализации опухоли в слепой кишке составляло 6,5, 2,2 и 0,0 %, при новообразованиях восходящей ободочной – 2,2, 4,4 и 3,0 %, при опухолях печеночного изгиба и поперечно-ободочной кишки – 0, 6,7 и 5,9 % соответственно. При этом отсутствие поражения ЛУ 223 группы при новообразованиях слепой кишки и ЛУ 203 группы при опухолях печеночного изгиба

и поперечно-ободочной кишки в данном исследовании было статистически значимым ($p=0,014$). Отдельное внимание в работе было уделено оценке частоты поражения интрапилорических ЛУ 206 группы. Всего исследование зоны интрапилорических ЛУ проведено у 181 пациента, частота метастазирования в эту зону составила – 14 (7,7 %) случаев. Во всех случаях это были пациенты с новообразованиями Т3–Т4 категории и в 12 из 14 (85,7 %) случаев опухоли располагались в печеночном изгибе ($p=0,019$). Учитывая такую высокую пораженность ЛУ 206 группы, авторами рекомендовано выполнять ее диссекцию во время ПГКЭ при опухоли с инвазией Т3–Т4. Высокую частоту поражения ЛУ 206 группы отмечают и другие авторы, в связи с чем при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки и печеночном изгибе рекомендуется их удаление [36, 37].

Несмотря на дискуссию в литературе по поводу оптимального объема ЛД при РППОК, отдаленных результатов завершённых рандомизированных исследований по D2- и D3-лимфодиссекции нет. Однако имеется большое количество работ ретроспективного характера, в которых проводили сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения [10, 25, 38]. В одном из наиболее крупных исследований, проведенном в Корее [38] у 295 больных, 167 из которых выполнена D2- и 128 – D3-лимфодиссекция (граница диссекции проходила по левому краю ВБВ), получены значимые различия в пользу D3-лимфодиссекции по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости – 90,2 и 80,5 % соответственно ($p=0,028$); различий по общей выживаемости не было ($p=0,18$). При подгрупповом анализе показано, что наибольший выигрыш от выполнения D3-лимфодиссекции получают пациенты с III клинической стадией, выживаемость у которых на 10 % выше по сравнению с группой D2-лимфодиссекции (87,8 и 76,9 %; $p=0,045$).

Заслуживает внимания исследование PIONEER [20], которое с 2019 г. проводится в Корее. Это многоцентровое исследование с одной проспективной группой, в которой выполняли модифицированную ТМКЭ, подразумевающую индивидуальный уровень резекции брыжейки и лигирование питающих сосудов в соответствии с расположением опухоли. При локализации опухоли в слепой и восходящей ободочной кишке выполняли ЛД по ходу ВБВ с клипированием подвздошно-ободочных и правых ободочных сосудов и правой ветви СОА. При опухолях печеночного изгиба и правой половины ободочной кишки средние ободочные сосуды клипировали в основании. Также авторами проводятся фотоконтроль и фотооценка объема операций. Отдаленные результаты данной работы ожидаются в октябре 2024 г.

На данный момент имеются предварительные результаты двух рандомизированных много-

центровых исследований, в которых ТМКЭ/ D3-лимфодиссекцию при РППОК сравнивали с мезокOLONэктомией/ D2-лимфодиссекцией. В итальянское исследование CoME-in trial включен 251 пациент с РППОК II–III клинической стадии [21, 39]. Методика выполнения ПГКЭ с ТМКЭ и высокой перевязкой питающего сосуда ($n=135$) подразумевала пересечение питающего сосуда в месте отхождения его от ВБА с лимфодиссекцией по всей передней поверхности ВБВ до ее контакта с поджелудочной железой. При ПГКЭ без ТМКЭ лимфодиссекция по ходу ВБВ не предполагалась, пересечение питающего сосуда выполняли на протяжении без визуализации его устья. Первичная конечная точка в исследовании – 3-летняя безрецидивная выживаемость. В настоящее время имеются только непосредственные результаты, согласно которым значимые различия получены по таким морфологическим параметрам, как медиана длины сосудистой ножки удаленного препарата и число удаленных ЛУ, – оба показателя были выше в группе ТМКЭ – $p=0,017$ и $p=0,012$ соответственно.

Представляют интерес данные другого рандомизированного многоцентрового исследования RELARC, непосредственные результаты которого опубликованы недавно [3, 40]. В этом, более крупном исследовании (1072 пациента из 18 центров) сравнивали две группы больных, при этом в группе D2-лимфодиссекций выполняли межфасциальное выделение всей брыжейки толстой кишки, основанное на принципах, предложенных Hohenberger, с диссекцией и удалением жировой клетчатки в области передней поверхности головки поджелудочной железы и перевязкой сосудов по правой боковой поверхности ВБВ. В группе ТМКЭ выполняли диссекцию по ходу ВБВ и ВБА с клипированием артерий в месте их отхождения от ВБА. Заслуживает внимания еще одно обстоятельство: участие в данном исследовании принимали хирурги, выполняющие не менее 100 хирургических вмешательств на толстой кишке в год. Согласно предварительным результатам исследования RELARC, опубликованным в 2022 г., значимых различий по большинству параметров послеоперационного периода не получено. В группе ТМКЭ с D3-лимфодиссекцией несколько чаще отмечали повреждение магистральных сосудов (3 % и 1 %; $p=0,045$), однако частота послеоперационных осложнений III–IV степени по Clavien–Dindo была выше при D2-лимфодиссекции (1 % и 3 %; $p=0,022$).

Современные подходы к D3-лимфодиссекции при РППОК

Дискуссия относительно преимуществ и недостатков ТМКЭ/ D3-лимфодиссекции в сравнении с D2-лимфодиссекцией при РППОК – это только часть обсуждаемой проблемы. Существуют большие различия и в понимании объема D3-

лимфодиссекции при РППОК. В 1995 г. S. Toyota et al. [41] показали, что лимфатический отток при РППОК формируется по цепочке ЛУ, расположенной по правому краю ВБВ, далее переходящей в лимфатическую систему вокруг портальной вены. Между нею и лимфатической системой, окружающей ВБА и СОА, существует взаимосвязь посредством сети лимфатических протоков. По мнению авторов, ДЗ-лимфодиссекция должна включать удаление клетчатки по передней поверхности ВБВ [41]. Данный принцип лежит в основе современной концепции ДЗ-лимфодиссекции и используется большинством исследователей [6, 20–22, 38, 42].

В последующем было проведено большое количество исследований анатомии зоны верхних брыжеечных сосудов [43, 44]. Деление на передний, латеральный и задний компартменты, предложенное M. Spasojevic et al. [43], изменило привычные представления об анатомии лимфатической системы правой половины ободочной кишки. Полученные результаты показали, что каждый из компартментов (передний, латеральный и задний, расположенных по отношению к верхним брыжеечным сосудам) содержит около 5–6 ЛУ, которые могут поражаться при РППОК. В случае расположения АИК и ПОА позади ВБВ, по мнению авторов, необходимо выполнять лимфодиссекцию по ее задней поверхности и перевязку питающих сосудов в основании. В пользу концепции M. Spasojevic et al. говорит тот факт, что метастазирование при РОК происходит по ходу артериальных сосудов, а не венозных. При раке левой половины ободочной кишки диссекция по ходу нижней брыжеечной артерии не представляет технических трудностей. При правосторонней локализации опухоли магистральный сосуд – ВБА, диссекция вдоль которого не только технически сложна, но и сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [4, 45]. Вместе с тем, это технически реализуемо, о чем свидетельствуют многие авторы, расширившие зону диссекции на область передней поверхности ВБА [3, 6, 46]. Кроме того, имеется ряд работ, авторы которых при выполнении ДЗ-лимфодиссекции удаляли не только ЛУ переднего и латерального, но и заднего компартмента, осуществляя диссекцию всей жировой клетчатки с ЛУ вокруг ВБВ, а в ряде случаев и вокруг ВБА [47–52].

В 2018 г. R. Gaupset et al. [47] представили предварительные результаты исследования, в рамках которого 18 больным РППОК выполняли лапароскопические ПГКЭ с циркулярной ДЗ-лимфодиссекцией и удалением жировой клетчатки всех трех компартментов, описанных M. Spasojevic et al. Операции производили после тщательного анализа КТ-изображений с 3D-реконструкцией ангиоархитектоники правой половины ободочной кишки. Конверсии доступа потребовались у 7 (39 %) пациентов, в 3 случаях – из-за возникшего кро-

вотечения, в 4 – из-за технических трудностей, связанных с выполнением лимфодиссекции. Послеоперационные осложнения возникли у 6 (33 %) больных, в том числе осложнения, потребовавшие выполнения повторного хирургического вмешательства, – у 2 (11 %). По мнению авторов, разработанная методика, состоящая из 7 хирургических этапов, может быть рекомендована к применению в специализированных центрах, занимающихся лечением больных РОК.

В 2019 г. опубликованы результаты лечения 169 больных РППОК с использованием расширенной ДЗ-лимфодиссекции с удалением клетчатки переднего и заднего висцерального компартментов [48]. У 92,1 % больных опухоли локализовались в слепой или восходящем отделе ободочной кишки. У 7 (4,1 %) больных выявлены метастазы в апикальных ЛУ, при этом у 2 (1,2 %) с поражением апикальных ЛУ не выявлено поражения параколических и промежуточных ЛУ. Несостоятельность анастомоза отмечена у 9 (5,3 %), повторные операции выполнены 15 (8,9 %) больным.

В 2023 г. представлены результаты проспективного многоцентрового исследования, в которое были включены 623 пациента [51], у 42 (6,7 %) из них выявлены метастазы в апикальные ЛУ. Авторами проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с поражением апикальных ЛУ. Лапароскопический доступ использован в 31 (73,8 %) случае, при этом у 1 (2,4 %) пациента была вынужденная конверсия. Повреждение сосудов во время операции установлено у 4 (9,5 %) из 42 пациентов. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 16 (38,1 %), при этом осложнения III степени по Clavien–Dindo – у 7 (16,7 %) больных. Повторные операции у 5 (11,9 %) пациентов были связаны с несостоятельностью анастомоза, у 2 (4,8 %) – с хилезным асцитом. Летальность в течение 90 дней – 4,8 %. При анализе отдаленных результатов при выполнении полной циторедукции (R0-резекции/M0) 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 72,9 и 73,1 % соответственно, тогда как у больных с резидуальными изменениями (R1-R2 резекции и/или M1) общая 5-летняя выживаемость составила 7,7 %, безрецидивная – 0 %. По мнению авторов, у большинства пациентов с метастазами в апикальные ЛУ возможно достижение хороших показателей выживаемости, при этом ЛД в области всех висцеральных компартментов с удалением всех потенциальных зон метастазирования как по передней, так и по задней поверхности верхних брыжеечных сосудов имеет большое значение [51].

Вместе с тем, поражение ЛУ, расположенных кпереди от ВБА, происходит не так часто. В недавнем многоцентровом исследовании S. Tsukamoto et al. [5] убедительно показали, что поражение ЛУ, расположенных по передней поверхности ВБА, –

крайне редкое событие. При опухолях слепой и восходящего отдела ободочной кишки ($n=166$) поражение ЛУ, располагавшихся кпереди от ВБА (203 группа), отмечено только у 1 пациента с Т4, при этом у него имелось множественное поражение всех групп ЛУ брыжейки ободочной кишки. При опухолях печеночного изгиба и поперечной ободочной кишки поражение ЛУ 223 группы, расположенных кпереди от ВБА, встречается значительно чаще – до 6,7 %. По мнению авторов, рутинная лимфодиссекция по ходу ВБА при опухолях слепой и восходящего отдела ободочной кишки не показана, но является необходимой опцией при раке поперечно-ободочной кишки или в случаях, когда СОА является основным артериальным сосудом, идущим к опухоли.

Выбирая оптимальный объем D3-лимфодиссекции, на наш взгляд, необходимо исходить не только из потенциальных рисков операции, но также из потенциальной пользы и вреда для пациента. Если диссекция по передней проекции ВБВ – относительно безопасная в техническом плане процедура, то расширение зоны диссекции на переднюю поверхность ВБА повышает вероятность сосудистых повреждений [3, 4]. Однако, как показывают многочисленные клинические исследования, технически это осуществимо, в том числе с использованием лапароскопического доступа [3]. Выполнение D3-диссекции с удалением ЛУ из всех 3 висцеральных компартментов по M. Srasojević – технически сложная процедура с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, в большинстве случаев требующая применения открытого хирургического доступа, выигрывает от которой лишь ограниченное число пациентов с РППОК. На наш взгляд, данная методика может оставаться в арсенале хирургических методов только в специализированных высокопоточных центрах, но применять ее в лечении всех пациентов с РППОК II–III стадии нецелесообразно.

Методы контроля качества при выполнении ПГКЭ

Комплексная оценка качества ТМКЭ – достаточно сложная задача, которая складывается из хирургической интраоперационной (просмотр видеозаписей операций, фотографий основных этапов хирургических вмешательств), патоморфологической (внешний вид макропрепарата, состояние плоскости резекции, площадь брыжейки, количество удаленных ЛУ) и радиологической оценки качества при контрольных КТ после операции. Хирургический контроль качества мезоколонэктомии, уровня перевязки питающих сосудов и степени лимфатической диссекции – современный стандарт, применяемый в большинстве проспективных клинических исследований [3, 4, 20, 21, 39, 53]. При этом важны внешняя независимая оценка качества хирургического вмешательства и

постоянный контроль заявленного и выполненного объемов резекции/диссекции. Современное видеоэндоскопическое оборудование позволяет это сделать в тех случаях, когда операции выполняются с использованием видеоэндоскопического доступа. Вместе с тем, при выполнении открытых хирургических вмешательств, при каких-то технических трудностях, связанных с оборудованием, сохранение фото/видео документации может стать проблемой. Поэтому разработка иных способов контроля качества ТМКЭ является важной задачей.

Представленные выше работы по исследованию культуры АИК дают лишь частичную информацию, касающуюся фактически только одного, наиболее постоянного сосуда [7, 33]. Сосудистая анатомия правой половины ободочной кишки крайне вариативна, и ряда артериальных сосудов, например ПОА, может не быть. Оценка состояния венозного русла и объема выполненной лимфодиссекции в принципе невозможна. Поэтому радиологическая оценка качества ТМКЭ на послеоперационных КТ-сканах весьма ограничена, хотя и может дать в целом некоторое понятие об уровне хирургического лечения РОК в клинике. Учитывая это, актуальной задачей являются разработка и внедрение патоморфологических критериев оценки качества ТМКЭ. Кроме того, при определенном уровне подготовки врач-патологоанатом может выступать в качестве независимого эксперта.

Большое число сравнительных исследований и их метаанализов посвящено оценке количества удаляемых ЛУ и площади брыжейки удаленной кишки при ТМКЭ/D3-лимфодиссекции и «стандартной операции»/D2-лимфодиссекции [12, 13, 19, 21, 39]. Практически во всех этих работах показаны преимущества ТМКЭ/D3-лимфодиссекции. Вместе с тем, к подобным данным надо относиться критически, так как такой параметр, как количество удаленных ЛУ, может зависеть не только от реального их количества, но и от тех усилий, которые врач-патоморфолог/хирург прикладывает к их поиску. Площадь брыжейки удаленной ободочной кишки также зависит от многих факторов, в частности, протяженности удаленного сегмента кишки, антропометрических данных пациента, и лишь косвенно отражает качество ТМКЭ.

В этих условиях особую роль играет разработка простых и объективных критериев оценки качества ТМКЭ. На наш взгляд, такая система должна состоять из двух слагаемых: оценки плоскости диссекции, предложенной в 2008 г. N. West et al. [54], и оценки качества мезоколонэктомии, то есть удаления брыжейки ободочной кишки с основными питающими сосудами и ЛУ. Значение системы N. West не вызывает сомнений, кроме того, она стала логичным продолжением системы оценки качества мезоректумэктомии при раке прямой кишки. В то же время ее недостаточно, чтобы оценивать уровень перевязки магистральных сосудов и объем лимфодиссекции.

Хорошим, на наш взгляд, решением стала система оценки качества ТМКЭ, предложенная S. Benz et al. [55], в основу которой лег анализ результатов патоморфологического исследования 1097 препаратов после ПГКЭ, выполненной на базе 38 клиник Германии. В результате ретроспективного анализа фотографий макропрепаратов авторы предложили простую систему оценки качества ТМКЭ, разделив все случаи на 4 возможных варианта. При 0-м типе (истинная ТМКЭ) сосудистая ножка, представленная подвздошно-ободочными сосудами, и средние ободочные сосуды (правая ветвь СОА) соединяются полоской ткани из области хирургического ствола (пакетом клетчатки с передней и боковой поверхности ВБВ); при этом типе резецированная брыжейка ободочной кишки имеет внешний вид рамки, представленной латерально толстой кишкой, снизу – подвздошно-ободочными сосудами, сверху – правой верхней ободочной веной (ПВОВ) и медиально – хирургическим стволом с мезоколическим окном посередине, представленным бессосудистым участком брыжейки ободочной кишки. При отсутствии соединения между сосудистыми ножками препарат относили к 1-му типу ТМКЭ, а именно, незавершенной ТМКЭ по медиальному краю. Ко 2-му типу отнесены макропрепараты, имеющие только одну сосудистую ножку, состоящую из подвздошно-ободочных сосудов, с длиной более 50 % от предполагаемой. При 3-м типе присутствовала только сосудистая ножка из подвздошно-ободочных сосудов, при этом длина ее была менее 50 % от предполагаемой. Все 1 077 случаев распределились по типам мезоколонэктомии следующим образом: 0 – 38,6 %, 1 – 43,3 %, 2 – 8,5 %, 3 – 7,8 %. Авторы отнесли 2-й и 3-й типы к неоптимальному объему ТМКЭ, который зарегистрирован в 15,2 %. Отмечена значимая взаимосвязь между типом ТМКЭ и качеством сохранения фасции – лучшее качество фасции наблюдали при 0-м типе, а самую высокую частоту ее надрывов – при 3-м ($p < 0,001$). Отдаленных результатов исследования еще нет, но авторы планируют провести оценку общей и безрецидивной 5-летней выживаемости в зависимости от типа ТМКЭ.

Годом позднее исследователи из Испании предложили похожий подход к определению качества Д3-лимфодиссекции на основании данных патоморфологической оценки препарата и предоперационной сосудистой анатомии [53]. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проводили оценку сосудистой анатомии правой половины ободочной кишки путем выполнения ПГКЭ на трупах. В результате в качестве анатомических ориентиров, которые авторы сравнили с парусным кораблем, были предложены сосудистая ножка из подвздошно-ободочных сосудов (корпус «корабля»), ствол ВБВ (мачта «корабля») и мезоколический «парус» между этими анатомическими образованиями. Кроме того, в большинстве случаев присутствовала ПВОВ, которую также было

предложено использовать в качестве дополнительного критерия при оценке качества выполненной лимфаденэктомии. Авторы предложили делить все препараты после ПГКЭ на три типа: полная Д3-лимфаденэктомия (присутствуют все анатомические ориентиры + ПВОВ), частичная (присутствует хотя бы один анатомический ориентир) и неполная (отсутствие анатомических ориентиров). На втором этапе проводили проспективную оценку препаратов, полученных после ПГКЭ с учетом указанных критериев. В итоге полная ТМКЭ была выполнена у 49 %, частичная – у 31 %, неполная – у 20 % пациентов. При оценке данных подгрупп по общему количеству удаленных ЛУ получено следующее распределение: 29 (14–55), 22 (11–47) и 14 (6–64) соответственно ($p = 0,01$). Значимые различия были получены по медиане удаленных апикальных ЛУ: при полной лимфодиссекции – 3 (0–8), при частичной – 1 (0–5) и отсутствие апикальных ЛУ в группе без Д3-лимфодиссекции ($p = 0,001$).

Между этими двумя исследованиями, несмотря на их схожесть, существуют некоторые принципиальные различия. В исследовании S. Benz et al. [4] использовано деление мезоколонэктомии на 4 типа, при этом ТМКЭ может соответствовать только тип 0. По сути, это ТМКЭ с Д3-лимфаденэктомией в соответствии с японскими клиническими рекомендациями. Кроме того, авторы основывают свое разделение на типы с учетом трех анатомических структур, каждая из которых должна присутствовать в препарате, если мы говорим о ТМКЭ: подвздошно-ободочные сосуды, клетчатка из области хирургического ствола с собственными апикальными ЛУ и область клетчатки по ходу ПВОВ, при этом предлагается дополнительное деление по длине сосудистой ножки (более или менее 50 %).

Классификация, предложенная A. Garcia-Granero et al. [53], изначально направлена на оценку качества Д3-лимфаденэктомии и предполагает деление только на 3 типа, при этом тип 1 (полная Д3-лимфаденэктомия) соответствует типу 0 из классификации S. Benz, а два других случая имеют непонятные критерии оценки, так как речь идет об отсутствии одной или двух анатомических структур, а именно клетчатки из области хирургического ствола или подвздошно-ободочных сосудов. Сложно себе представить препарат, в котором присутствует клетчатка с апикальными ЛУ из области хирургического ствола и отсутствует клетчатка по ходу подвздошно-ободочных сосудов. На наш взгляд, полноценная ЛД, претендующая на Д3-лимфодиссекцию, должна включать все принципиальные анатомические структуры, в том числе и область ПВОВ, что говорит о качественной диссекции в зоне ствола Генле и головки поджелудочной железы. Недопустимо, чтобы при Д3-лимфодиссекции в клетчатке из области хирургического ствола (передняя и латеральная поверхность ВБВ) не было найдено хотя бы одно-

го удаленного апикального ЛУ, а в исследовании A. Garcia-Granero таких случаев было 15,6 %.

Учитывая все сказанное, классификация, предложенная S. Benz, представляется более универсальной. Ее применение в рамках проспективных клинических исследований позволит специалистам, занимающимся лечением РППОК, начать говорить на одном языке. Вместе с тем, она позволяет оценивать качество только одной операции – ПГКЭ. При опухолях поперечной ободочной кишки, когда выполняются резекции последней, она неприменима. Кроме того, необходимы критерии оценки зоны D3-диссекции собственно апикальных ЛУ в тех случаях, когда выполняется диссекция по ходу ВБА или задней поверхности ВБВ, однако это уже тема дальнейших исследований.

Картирование ЛУ при РППОК

С целью объективизации путей лимфооттока от разных отделов ободочной кишки, определения оптимального объема лимфодиссекции применяют различные красители, избирательно накапливающиеся в региональных ЛУ [54]. Наиболее изученным красителем является индоцианин зеленый (ИЗ). Картирование лимфатического коллектора с использованием ИЗ позволяет лучше визуализировать зону расположения апикальных ЛУ и индивидуализировать выполнение лимфодиссекции в зависимости от локализации опухоли в ободочной кишке. Предполагается, что удаление картированной зоны лимфооттока за пределами традиционной плоскости лимфодиссекции способствует повышению радикальности операции, особенно при местнораспространенном колоректальном раке.

Вместе с тем, имеются значительные различия в протоколах внутритканевого введения ИЗ как в части доз препарата, количества точек введения, так и временных интервалов между введением и операцией (табл. 2).

Одно из самых крупных исследований проведено в Корее у 192 больных РОК [56]. Частота успешного интраоперационного картирования апикальных ЛУ в NIR-флюоресцентном режиме – 70,8 %. Количество удачных случаев визуализации этой зоны зависело от общей дозы вводимого ИЗ (>12 мг, 1–12 мг, 1–0,5 мг, 0,5–0,3 мг и <0,3 мг) и было наибольшим при введении 0,5–1 мг препарата – 84,0 % (p=0,002). По данным многофакторного анализа, значимое влияние на частоту успешных картирований оказывали индекс массы тела, общее количество вводимого препарата, число точек инъекций и источник света камеры. Авторы пришли к выводу, что оптимальный протокол предоперационного введения ИЗ с целью картирования лимфатического коллектора, в том числе сторожевых ЛУ, предполагает использование 0,5–1 мг препарата, вводимого в подслизистый слой толстой кишки в нескольких точках дистальнее опухоли.

Предварительные результаты изучения роли ИЗ в D3-лимфаденэктомии с флюоресцентной навигацией при РОК представлены в рамках проспективного одноцентрового исследования GREENLIGHT [57]. краситель вводили за 24 (n=49) или 72 ч (n=21) в дозе 3 мг в разведении 0,5 мг/мл воды для инъекций в точках рядом с опухолью. Первичной конечной точкой исследования была пропорция пациентов, у которых при применении флюоресцентной навигации был изменен объем

Таблица 2/Table 2

Клинические исследования по использованию индоцианина зеленого с целью картирования лимфатических узлов при раке ободочной кишки

Clinical studies on the use of indocyanine green for mapping lymph nodes in colon cancer

Авторы, год/ Authors, year	n	Клиническая стадия/ Clinical stage	Доза ИЗ, мг/ Total dose ICG, mg	Число точек введения/ Number of points of introduction	Интервал до операции, ч/ Interval before surgery, hours	ЛУ, медиана/ LN, median	Удачные кар- тирования/ Successful mappings
Ho M.F. et al., 2022 [58]	21	pT1–T2 – 42,9 % pT3–T4 – 57,1 %	1–3	2–3	144	н.д.	86 %
Ribero D. et al., 2022 [57]	70	T0–T1 – 14,3 % T2–T3 – 85,7 %	3	4	24–72	16 (5–24)	100 %
Ahn H. et al., 2021 [56]	192	T0–T2 – 52,6 % T3–T4 – 47,4 %	0,3–12	≥2	16–18	33	84 %
Sato Y. et al., 2021 [52]	155	0–II – 73,5 % III–IV – 26,5 %	0,5	2	н.д./n.d.	н.д./n.d.	н.д./n.d.
Park J.H. et al., 2020 [59]	25	T3–T4 – 100 %	2,5–10	1-2	3–24	41	100 %
Ushijima H. et al., 2020 [60]	57	0–II – 57,9 % III–IV – 42,1 %	0,5–0,75	1	24–48	н.д./n.d.	75 %
Nishigori N. et al., 2015 [61]	19	T0–T1 – 36,8 % T2–T3 – 63,2 %	0,5–0,75	2-3	24–48	н.д./n.d.	100 %

Примечания: ЛУ – лимфатические узлы; н.д. – нет данных; таблица составлена авторами.

Notes: LN – lymph nodes; n.d. – no data; created by the authors.

лимфодиссекции. С этой целью до начала диссекции монополярным электроинструментом обозначались границы планируемой ЛД D3, а затем в NIR-флюоресцентном режиме определяли наличие и локализацию светящихся ЛУ. Изменение объема лимфодиссекции зарегистрировано у 35 (50 %) из 70 пациентов. Несколько чаще это происходило при РППОК (63,1 %) по сравнению с опухолями левой половины ободочной (55,0 %) и прямой (38,7 %) кишки, однако значимости эти различия не достигли ($p=0,212$). При введении ИЗ за сутки до операции почти в 2 раза чаще отмечалось изменение плана лимфодиссекции по сравнению с введением красителя за 72 ч до вмешательства – 57,1 vs 33,3 % ($p=0,116$). Связи между флюоресценцией ЛУ и наличием или отсутствием в них метастазов не отмечено. Флюоресцентное окрашивание апикальных ЛУ зарегистрировано у 20 (30,7 %) из 65 пациентов с метастазами, тогда как в 4 (80 %) из 5 случаев без видимой флюоресценции апикальных ЛУ метастазы в них отсутствовали.

М. Kakizoe et al. [62] изучили взаимосвязь между результатами флюоресцентного окрашивания и морфологическими характеристиками пораженных ЛУ у 72 пациентов с cN0 опухолями селезеночного изгиба ободочной кишки, которых оперировали с использованием флюоресцентной навигации. Во время операции субсерозно вводили ИЗ, после чего через 30 мин использовали NIR-режим камеры. При патоморфологическом исследовании всего выявлено 25 пораженных ЛУ у 13 (18,1 %) больных. Медиана короткой оси пораженных (100 % замещения ткани ЛУ опухолью) и непораженных (0–99 % замещения ткани ЛУ опухолью) лимфоузлов составила 4,5 и 3,0 мм соответственно ($p=0,036$). При флюоресцентном исследовании ЛУ с полным замещением лимфоидной ткани метастазами не имели свечения, в то время как в непораженных ЛУ и в ЛУ с неполным опухолевым замещением в 8 (80 %) из 10 случаев наблюдалось флюоресцентное окрашивание ($p<0,001$). Только в 2 случаях ЛУ с частично сохраненной лимфоидной тканью (10 и 5 %) не имели свечения в NIR-режиме. Авторы утверждают о необходимости лимфодиссекции всех потенциально пораженных зон, независимо от их визуализации с помощью флюоресцентных красителей.

В еще одном исследовании из Японии у 155 пациентов показано, что вероятность накопления ИЗ в пораженных ЛУ уменьшается по мере увеличения площади поражения ткани ЛУ: при сохранении 30 % паренхимы – до 42,1 %, от 30 до 10 % – 18,8 %, при поражении более 90 % ткани ЛУ ни в одном случае при исследовании с использованием флюоресцентного микроскопа не выявлено флюоресценции [52]. Таким образом, не только полное, но и частичное замещение ЛУ опухолью может блокировать распространение ИЗ по лимфатическим сосудам.

Одними из основных вопросов при использовании ИЗ в картировании зоны лимфооттока при РППОК являются частота выявления метастазов в апикальных ЛУ и эффективность методики в части выявления и удаления дополнительных ЛУ с метастазами. В исследовании GEENLIGHT ни в одном из ЛУ, расположенных за пределами стандартной зоны лимфодиссекции, не было выявлено их поражения [57]. Аналогичные данные получены S.Y. Park et al. у больных РППОК – в 8 из 20 случаев ЛД была расширена до левого медиального края ВБА или на область правых желудочно-сальниковых сосудов в связи с накоплением в ее проекции ИЗ, однако ни в одном случае не выявлено поражения дополнительно удаленных ЛУ [59]. В работе из Италии, авторы которой провели анализ 50 роботических ПГКЭ с флюоресцентной навигацией, у 17 пациентов были удалены ЛУ из зон, выходящих за пределы стандартной плоскости D3-лимфодиссекции (по ходу левой бранши СОА – 14, область желудочно-сальниковых сосудов – 3), и ни в одном из них не было метастатического поражения [63]. Лишь в работе Н. Ahn et al. было показано поражение ЛУ зоны D4-лимфодиссекции (за пределами D3-лимфодиссекции) у 1 (9,1 %) из 11 пациентов, при этом частота поражения апикальных ЛУ составила 2,9 % и была сравнима с группой пациентов, у которых флюоресцентное картирование лимфоколлектора не получилось по той или иной причине (3,6 %) [56].

По мнению большинства исследователей, применявших ИЗ с целью картирования ЛУ, метод имеет большие перспективы. Его недостатками являются необходимость выполнения колоноскопии с целью подслизистого введения препарата за несколько часов или дней до операции, а также требования к наличию соответствующего оборудования [64]. Следует отметить, что у большинства ведущих производителей эндоскопического оборудования в настоящее время существуют современные модули для работы в ближнем инфракрасном диапазоне. Безусловно, нужны сравнительные многоцентровые исследования для оценки роли данного метода в оптимизации границ диссекции при РОК.

Заключение

За последние 10–15 лет результаты оперативного лечения РППОК значительно улучшились благодаря новым знаниям анатомии и совершенствованию хирургической техники. Ключевые принципы ТМКЭ, такие как прецизионное выделение ободочной кишки с окружающей жировой клетчаткой и ЛУ в пределах существующих анатомических слоев с перевязкой питающих сосудов в основании, а также широкое внедрение лапароскопического доступа, позволили улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Важным аспектом дальнейшего развития метода является его стандартизация, основанная на четком определении

основных технических приемов и объема лимфодиссекции. На наш взгляд, необходимо выделять ТМКЭ с D2-лимфодиссекцией, при которой группа ЛУ по ходу верхних брыжеечных сосудов остается неудаленной, и ТМКЭ с D3-лимфодиссекцией. Применение флюоресцентных красителей, в

частности ИЗ, для картирования регионарных ЛУ является дополнительной опцией, позволяющей индивидуализировать объем лимфодиссекции. Актуальным является разработка критериев качества ТМКЭ на основе клинических, радиологических и патоморфологических методов.

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. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009; 11(4): 354–64; discussion 364–5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
3. Xu L., Su X., He Z., Zhang C., Lu J., Zhang G., Sun Y., Du X., Chi P., Wang Z., Zhong M., Wu A., Zhu A., Li F., Xu J., Kang L., Suo J., Deng H., Ye Y., Ding K., Xu T., Zhang Z., Zheng M., Xiao Y.; RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(3): 391–401. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30685-9.
4. Benz S.R., Feder I.S., Vollmer S., Tam Y., Reinacher-Schick A., Denz R., Hohenberger W., Lippert H., Tannapfel A., Stricker I. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: prospective multicentre study. *Br J Surg.* 2022; 110(1): 98–105. doi: 10.1093/bjs/znac379.
5. Tsukamoto S., Ouchi A., Komori K., Shiozawa M., Yasui M., Ohue M., Nogami H., Takii Y., Moritani K., Kanemitsu Y. A multicenter prospective observational study of lymph node metastasis patterns and short-term outcomes of extended lymphadenectomy in right-sided colon cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2023; 7(6): 940–8. doi: 10.1002/ags3.12703.
6. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., Hasegawa K., Hotta K., Ishida H., Ishiguro M., Ishihara S., Kanemitsu Y., Kinugasa Y., Murofushi K., Nakajima T.E., Oka S., Tanaka T., Taniguchi H., Tsuji A., Uehara K., Ueno H., Yamanaka T., Yamazaki K., Yoshida M., Yoshino T., Itabashi M., Sakamaki K., Sano K., Shimada Y., Tanaka S., Uetake H., Yamaguchi S., Yamaguchi N., Kobayashi H., Matsuda K., Kotake K., Sugihara K.; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25(1): 1–42. doi: 10.1007/s10147-019-01485-z.
7. Livadaru C., Morarasu S., Frunza T.C., Ghitu F.A., Paiu-Spiridon E.F., Sava F., Terinte C., Ferariu D., Lunca S., Dimofte G.M. Post-operative computed tomography scan – reliable tool for quality assessment of complete mesocolic excision. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11(3): 208–26. doi: 10.4251/wjgo.v11.i3.208.
8. Tejedor P., Francis N., Jayne D., Hohenberger W., Khan J.; on behalf the CME Project Working Group. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided colon cancer—technical steps and training implications. *Surg Endosc.* 2022; 36(8): 5595–601. doi: 10.1007/s00464-021-08395-0.
9. De Simoni O., Barina A., Sommariva A., Tonello M., Gruppo M., Mattara G., Toniato A., Pilati P., Franzato B. Complete mesocolic excision versus conventional hemicolectomy in patients with right colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(5): 881–92. doi: 10.1007/s00384-020-03797-3.
10. Balciscueta Z., Balciscueta I., Uribe N., Pellino G., Frasson M., García-Granero E., García-Granero A. D3-lymphadenectomy enhances oncological clearance in patients with right colon cancer. Results of a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(7): 1541–51. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.020.
11. Ferri V., Vicente E., Quijano Y., Duran H., Diaz E., Fabra I., Malave L., Agresott R., Isernia R., Cardinal-Fernandez P., Ruiz P., Nola V., de Nobili G., Ielpo B., Caruso R. Right-side colectomy with complete mesocolic excision vs conventional right-side colectomy in the treatment of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(9): 1885–904. doi: 10.1007/s00384-021-03951-5.
12. Anania G., Davies R.J., Bagolini F., Vettoretto N., Randolph J., Cirocchi R., Donini A. Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2021; 25(10): 1099–113. doi: 10.1007/s10151-021-02471-2.
13. De Lange G., Davies J., Toso C., Meurette G., Ris F., Meyer J. Complete mesocolic excision for right hemicolectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2023; 27(11): 979–93. doi: 10.1007/s10151-023-02853-8.

14. Dai Q., Tu S., Dong Q., Chen B. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision Versus Noncomplete Mesocolic Excision: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2020; 31(1): 96–103. doi: 10.1097/SLE.0000000000000845.
15. Ow Z.G.W., Sim W., Nistala K.R.Y., Ng C.H., Koh F.H., Wong N.W., Foo F.J., Tan K.K., Chong C.S. Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(4): 732–7. doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.007.
16. Kong J.C., Prabhakaran S., Choy K.T., Larach J.T., Heriot A., Warrier S.K. Oncological reasons for performing a complete mesocolic excision: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2021; 91(1–2): 124–31. doi: 10.1111/ans.16518.
17. Crane J., Hamed M., Borucki J.P., El-Hadi A., Shaikh I., Stearns A.T. Complete mesocolic excision versus conventional surgery for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2021; 23(7): 1670–86. doi: 10.1111/codi.15644.
18. Díaz-Vico T., Fernández-Hevia M., Suárez-Sánchez A., García-Gutiérrez C., Mihic-Góngora L., Fernández-Martínez D., Álvarez-Pérez J.A., Otero-Díez J.L., Granero-Trancón J.E., García-Flórez L.J. Complete Mesocolic Excision and D3 Lymphadenectomy versus Conventional Colectomy for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(13): 8823–37. doi: 10.1245/s10434-021-10186-9.
19. An M.S., Baik H., Oh S.H., Park Y.H., Seo S.H., Kim K.H., Hong K.H., Bae K.B. Oncological outcomes of complete versus conventional mesocolic excision in laparoscopic right hemicolectomy. *ANZ J Surg.* 2018; 88(10): 698–702. doi: 10.1111/ans.14493.
20. Yang S.Y., Kim M.J., Kye B.H., Han Y.D., Cho M.S., Jeong S.Y., Cho H.M., Kim H., Kang G.H., Song S.H., Park J.S., Kim J.S., Park S.Y., Kim J., Min B.S. Prospective study of oncologic outcomes after laparoscopic modified complete mesocolic excision for non-metastatic right colon cancer (PIONEER study): study protocol of a multicentre single-arm trial. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 657. doi: 10.1186/s12885-020-07151-2.
21. Degiuli M., Aguilar A.H.R., Solej M., Azzolina D., Marchiori G., Corcione F., Bracale U., Peltrini R., Di Nuzzo M.M., Baldazzi G., Cassini D., Sica G.S., Pirozzi B., Muratore A., Calabrò M., Jovine E., Lombardi R., Anania G., Chiozza M., Petz W., Pizzini P., Persiani R., Biondi A., Reddavid R. A Randomized Phase III Trial of Complete Mesocolic Excision Compared with Conventional Surgery for Right Colon Cancer: Interim Analysis of a Nationwide Multicenter Study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network (CoME-in trial). *Ann Surg Oncol.* 2024; 31(3): 1671–80. doi: 10.1245/s10434-023-14664-0.
22. Sica G.S., Vinci D., Siragusa L., Sensi B., Guida A.M., Bellato V., García-Granero A., Pellino G. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: a systematic review. *Surg Endosc.* 2023; 37(2): 846–61. doi: 10.1007/s00464-022-09548-5. Erratum in: *Surg Endosc.* 2022.
23. Di Buono G., Buscemi S., Cocorullo G., Sorce V., Amato G., Bonventre G., Maizena E., Galia M., Gulotta L., Romano G., Agrusa A. Feasibility and Safety of Laparoscopic Complete Mesocolic Excision (CME) for Right-sided Colon Cancer: Short-term Outcomes. A Randomized Clinical Study. *Ann Surg.* 2021; 274(1): 57–62. doi: 10.1097/SLA.0000000000004557.
24. Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(7): 815–24. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182919093.
25. Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K., Wada O., Ozawa H., Oki I., Sugihara K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(7): 847–52. doi: 10.1007/s00384-014-1885-z.
26. Злокачественное новообразование ободочной кишки [Internet]. Клинические рекомендации [cited 2024 Jan 10]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3. [Colon cancer [Internet]. Clinical recommendations. (in Russian)].
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2023 [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
28. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., Laurent-Puig P., Quirke P., Yoshino T., Taieb J., Martinelli E., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(10): 1291–305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
29. Son G.M., Lee I.Y., Lee Y.S., Kye B.H., Cho H.M., Jang J.H., Kim C.N., Lee K.Y., Lee S.H., Kim J.G.; *Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group.* Is Laparoscopic Complete Mesocolic Excision and Central Vascular Ligation Really Necessary for All Patients With Right-Sided Colon Cancer? *Ann Coloproctol.* 2021; 37(6): 434–44. doi: 10.3393/ac.2021.00955.0136.
 30. Banipal G.S., Stimec B.V., Andersen S.N., Faerden A.E., Edwin B., Baral J., Nesgaard J.M., Benth J.J.B., Ignjatovic D.; *R. C. C. study group.* Comparing 5-Year Survival Rates Before and After Re-stratification of Stage I-III Right-Sided Colon Cancer Patients by Establishing the Presence/Absence of Occult Tumor Cells and Lymph Node Metastases in the Different Levels of Surgical Dissection. *J Gastrointest Surg.* 2022; 26(10): 2201–11. doi: 10.1007/s11605-022-05434-6.
 31. Brown K.G.M., Ng K.S., Solomon M.J., Chapuis P.H., Koh C.E., Ahmadi N., Austin K.K.S. Complete mesocolic excision for colon cancer: current status and controversies. *ANZ J Surg.* 2024; 94(3): 309–19. doi: 10.1111/ans.18741.
 32. Sondenaa K., Quirke P., Hohenberger W., Sugihara K., Kobayashi H., Kessler H., Brown G., Tudyka V., D'Hoore A., Kennedy R.H., West N.P., Kim S.H., Heald R., Storli K.E., Nesbakken A., Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(4): 419–28. doi: 10.1007/s00384-013-1818-2.
 33. Kaye T.L., West N.P., Jayne D.G., Tolan D.J. CT assessment of right colonic arterial anatomy pre and post cancer resection – a potential marker for quality and extent of surgery? *Acta Radiol.* 2016; 57(4): 394–400. doi: 10.1177/0284185115583033.
 34. Ankersmit M., Bonjer H.J., Hannink G., Schoonmade L.J., van der Pas M.H.G.M., Meijerink W.J.H.J. Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: a prospective single-center study and systematic review with meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2019; 23(12): 1113–26. doi: 10.1007/s10151-019-02107-6.
 35. Liu J., Su Y., Liu X., Zhuang J., Yang Y., Guan G. Clinical analysis of metastatic characteristics of infrapyloric lymph nodes (No.206) and terminal ileum lymph nodes in patients with right colon cancer. *World J Surg Oncol.* 2021; 19(1): 310. doi: 10.1186/s12957-021-02414-z.
 36. Yalikun A., Cai Z., Hong H.J., Dai K., Li S., Kwan W., Ma J., Feng B., Lu A., Zheng M., Zang L. Infrapyloric (No. 206) and greater curvature (No. 204) lymph node metastasis in adenocarcinoma located in the right half of the transverse colon (InCLART Study): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open.* 2023; 13(2). doi: 10.1136/bmjopen-2022-066981.
 37. Piozzi G.N., Rusli S.M., Baek S.J., Kwak J.M., Kim J., Kim S.H. Infrapyloric and gastroepiploic node dissection for hepatic flexure and transverse colon cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48(4): 718–26. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.005.
 38. Yoon S., Ji W.B., Kim J.S., Hong K.D., Um J.W., Min B.W., Lee S.I., Kang S., Ju Y., Kim J., Kwak J.M., Baek S.J. Long-term oncologic outcome of D3 lymph node dissection for clinical stage 2/3 right-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1): 42. doi: 10.1007/s00384-023-04310-2.
 39. Degiuli M., Solej M., Resendiz Aguilar H.A., Marchiori G., Reddavid R. Complete mesocolic excision in comparison with conventional surgery for right colon cancer: a nationwide multicenter study of the Italian Society of Surgical Oncology colorectal cancer network (CoMe-in trial). Study protocol for a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2022; 52(10): 1232–41. doi: 10.1093/jcco/hyaa116.
 40. Lu J.Y., Xu L., Xue H.D., Zhou W.X., Xu T., Qiu H.Z., Wu B., Lin G.L., Xiao Y. The Radical Extent of lymphadenectomy – D2 dissection versus complete mesocolic excision of Laparoscopic Right Colectomy for right-sided colon cancer (RELARC) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17(1): 582. doi: 10.1186/s13063-016-1710-9.
 41. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38(7): 705–11. doi: 10.1007/BF02048026.
 42. Wang X., Huang S., Lu X., Huang Y., Chi P. Incidence of and Risk Factors for Gastroepiploic Lymph Node Involvement in Patients with Cancer of the Transverse Colon Including the Hepatic Flexure. *World J Surg.* 2021; 45(5): 1514–25. doi: 10.1007/s00268-020-05933-0.
 43. Spasojevic M., Stimec B.V., Dyrbekk A.P., Tepavcevic Z., Edwin B., Bakka A., Ignjatovic D. Lymph node distribution in the d3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(12): 1381–7. doi: 10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3.
 44. Andersen B.T., Stimec B.V., Kazaryan A.M., Rancinger P., Edwin B., Ignjatovic D. Re-interpreting mesenteric vascular anatomy on 3D virtual and/or physical models, part II: anatomy of relevance to surgeons operating splenic flexure cancer. *Surg Endosc.* 2022; 36(12): 9136–45. doi: 10.1007/s00464-022-09394-5.
 45. Thorsen Y., Stimec B.V., Lindstrom J.C., Nesgaard J.M., Oresland T., Ignjatovic D. Bowel Motility After Injury to the Superior Mesenteric Plexus During D3 Extended Mesenterectomy. *J Surg Res.* 2019; 239: 115–24. doi: 10.1016/j.jss.2019.02.004.
 46. Mazzarella G., Muttillio E.M., Picardi B., Rossi S., Muttillio I.A. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: a systematic review of post-operative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021; 35(9): 4945–55. doi: 10.1007/s00464-021-08529-4.
 47. Gaupset R., Nesgaard J.M., Kazaryan A.M., Stimec B.V., Edwin B., Ignjatovic D. Introducing Anatomically Correct CT-Guided Laparoscopic Right Colectomy with D3 Anterior Posterior Extended Mesenterectomy: Initial Experience and Technical Pitfalls. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28(10): 1174–82. doi: 10.1089/lap.2018.0059.
 48. Nesgaard J.M., Stimec B.V., Bakka A.O., Edwin B., Bergamaschi R., Ignjatovic D. Right Colectomy with Extended D3 Mesenterectomy: Anterior and Posterior to the Mesenteric Vessels. *Surg Technol Int.* 2019; 35: 138–42.
 49. Watanabe J., Ota M., Suwa Y., Ishibe A., Masui H., Nagahori K. Evaluation of lymph flow patterns in splenic flexural colon cancers using laparoscopic real-time indocyanine green fluorescence imaging. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(2): 201–7. doi: 10.1007/s00384-016-2669-4.
 50. Yi X., Li H., Lu X., Wan J., Diao D. “Caudal-to-cranial” plus “artery first” technique with beyond D3 lymph node dissection on the right midline of the superior mesenteric artery for the treatment of right colon cancer: is it more in line with the principle of oncology? *Surg Endosc.* 2020; 34(9): 4089–100. doi: 10.1007/s00464-019-07171-5.
 51. Banipal G.S., Stimec B.V., Andersen S.N., Edwin B., Nesgaard J.M., Šaltytė Benth J., Ignjatovic D.; *RCC study group.* Are Metastatic Central Lymph Nodes (D3 volume) in right-sided Colon Cancer a Sign of Systemic Disease? A sub-group Analysis of an Ongoing Multicenter Trial. *Ann Surg.* 2024; 279(4): 648–56. doi: 10.1097/SLA.0000000000006099.
 52. Sato Y., Satoyoshi T., Okita K., Kyuno D., Hamabe A., Okuya K., Nishidate T., Akizuki E., Ishii M., Yamano H.O., Sugita S., Nakase H., Hasegawa T., Takemasa I. Snapshots of lymphatic pathways in colorectal cancer surgery using near-infrared fluorescence, in vivo and ex vivo. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(12): 3130–6. doi: 10.1016/j.ejso.2021.07.025.
 53. Garcia-Granero A., Pellino G., Giner F., Frasson M., Grifo Albalat I., Sánchez-Guillén L., Valverde-Navarro A.A., Garcia-Granero E. A Proposal for Novel Standards of Histopathology Reporting for D3 Lymphadenectomy in Right Colon Cancer: The Mesocolic Sail and Superior Right Colic Vein Landmarks. *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(4): 450–60. doi: 10.1097/DCR.0000000000001589.
 54. West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(9): 857–65. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5.
 55. Benz S., Tannapfel A., Tam Y., Grünenwald A., Vollmer S., Stricker I. Proposal of a new classification system for complete mesocolic excision in right-sided colon cancer. *Tech Coloproctol.* 2019; 23(3): 251–7. doi: 10.1007/s10151-019-01949-4.
 56. Ahn H.M., Son G.M., Lee I.Y., Shin D.H., Kim T.K., Park S.B., Kim H.W. Optimal ICG dosage of preoperative colonoscopic tattooing for fluorescence-guided laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2022; 36(2): 1152–63. doi: 10.1007/s00464-021-08382-5.
 57. Ribero D., Mento F., Segá V., Lo Conte D., Mellano A., Spinoglio G. ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer-Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicines.* 2022; 10(3): 541. doi: 10.3390/biomedicines10030541.
 58. Ho M.F., Futaba K., Mak T.W.C., Ng S.S.M. Personalized laparoscopic resection of colon cancer with the use of indocyanine green lymph node mapping: Technical and clinical outcomes. *Asian J Endosc Surg.* 2022; 15(3): 563–8. doi: 10.1111/ases.13050.
 59. Park J.H., Moon H.S., Kwon I.S., Yun G.Y., Lee S.H., Park D.H., Kim J.S., Kang S.H., Lee E.S., Kim S.H., Sung J.K., Lee B.S., Jeong H.Y. Usefulness of colonic tattooing using indocyanine green in patients with colorectal tumors. *World J Clin Cases.* 2018; 6(13): 632–40. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.632.
 60. Ushijima H., Kawamura J., Ueda K., Yane Y., Yoshioka Y., Daito K., Tokoro T., Hida J.I., Okuno K. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci Rep.* 2020; 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-71215-3.
 61. Nishigori N., Koyama F., Nakagawa T., Nakamura S., Ueda T., Inoue T., Kawasaki K., Obara S., Nakamoto T., Fujii H., Nakajima Y. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol.* 2016; 23s2: 266–74. doi: 10.1245/s10434-015-4509-0.
 62. Kakizoe M., Watanabe J., Suwa Y., Nakagawa K., Suwa H., Ozawa M., Ishibe A., Masui H., Nagahori K. The histopathological evaluation based on the indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared

observation. Int J Colorectal Dis. 2021; 36(4): 717–23. doi: 10.1007/s00384-020-03798-2.

63. Petz W., Bertani E., Borin S., Fiori G., Ribero D., Spinoglio G. Fluorescence-guided D3 lymphadenectomy in robotic right colectomy with complete mesocolic excision. Int J Med Robot. 2021; 17(3). doi: 10.1002/rs.2217.

64. ICG-флуоресцентная навигация в современной хирургической практике. Под ред. А.Д. Каприна, С.А. Иванова. Обнинск-Москва,

2023. 136 с. [ICG fluorescence navigation in modern surgical practice. Eds. A.D. Kaprin, S.A. Ivanov. Obninsk-Moscow: National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2023. 136 p. (in Russian)].

Поступила/Received 26.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.05.2024

Принята к публикации/Accepted 27.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Авдеев Виолетта Андреевна, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Резник Иван Павлович, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия).

Почув Тарас Петрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1858-0968. ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Зибиров Руслан Фяритович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6704-9766. ORCID: 0000-0001-5252-0436.

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

Резник Иван Павлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Почув Тарас Петрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зибиров Руслан Фяритович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey A. Nevolskikh, MD, DSc, Deputy Director for Medical Work, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Violetta A. Avdeenko, MD, Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Ivan P. Reznik, MD, Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia).

Taras P. Pochuev, MD, PhD, Oncologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Ruslan F. Zibirov, MD, Pathologist, Pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

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

Ivan P. Reznik: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Taras P. Pochuev: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Ruslan F. Zibirov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Andrey D. Kaprin: supervision.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Для цитирования: Лушникова П.А., Сухих Е.С., Старцева Ж.А. Рак вульвы. Вклад лучевой терапии в лечение заболевания. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 150–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-150-158
For citation: Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Startseva Zh.A. Vulvar cancer. The contribution of radiotherapy to the treatment of the disease. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 150–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-150-158

РАК ВУЛЬВЫ. ВКЛАД ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

П.А. Лушникова¹, Е.С. Сухих^{2,3}, Ж.А. Старцева³

¹ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

Аннотация

Цель исследования – анализ и обобщение имеющихся литературных данных о современных методах лучевой терапии рака вульвы, показаниях к радиотерапии (предоперационной, радикальной, послеоперационной), объемах облучения при различных стадиях заболевания, а также принципах лекарственной и сопроводительной терапии. **Материал и методы.** В основу литературного обзора положены клинические рекомендации МЗ РФ и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), а также проведен поиск источников в системах PubMed и cochrane Library. Включены литературные источники и публикации с 2005 по 2023 г. **Результаты.** Изложены основные показания к предоперационной, послеоперационной и радикальной лучевой терапии рака вульвы, а также основные принципы лекарственного лечения и коррекции осложнений. Перечислены возможные факторы риска рецидива заболевания после операции, рассмотрены объемы облучения при каждом режиме лечения, а также представлена возможность применения брахитерапии у пациенток с раком вульвы. **Заключение.** В настоящее время существуют рекомендации, отечественные и зарубежные стандарты ведения пациенток с раком вульвы, представлены результаты клинических исследований при данной патологии. Понимание принципов назначения лечения таким пациенткам может улучшить локальный контроль, общую и безрецидивную выживаемость, использование современных методик радиотерапии обеспечит приемлемое качество жизни.

Ключевые слова: рак вульвы, сторожевой лимфатический узел, пахово-бедренная лимфаденэктомия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, лекарственная радиомодификация.

VULVAR CANCER. THE CONTRIBUTION OF RADIOTHERAPY TO THE TREATMENT OF THE DISEASE

P.A. Lushnikova¹, E.S. Sukhikh^{2,3}, Zh.A. Startseva³

¹Tomsk Regional Oncology Center

115, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University

30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

³Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze and summarize the available literature data on the modern radiotherapy techniques, indications for radiotherapy (preoperative, radical, postoperative radiation therapy), treatment

volumes at different disease stages, and principles of drug and accompanying therapy for patients with vulvar cancer. **Material and Methods.** The literature review was based on the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and National Comprehensive Cancer Network (NCCN), as well as on the search of sources in PubMed and cochrane Library systems. Literature sources and publications from 2005 to 2023 were included. **Results.** This contribution outlined the main indications for preoperative, postoperative and radical radiotherapy in patients with vulvar cancer, as well as the basic principles of drug treatment and correction of complications. Potential risk factors for postoperative disease recurrence were identified, the volumes of irradiation at each treatment mode were analyzed, and the feasibility of using brachytherapy in patients with vulvar cancer was discussed. **Conclusion.** To date, there are recommendations, guidelines for the management of patients with vulvar cancer, as well as clinical trial results. Understanding of the principles of prescribing treatment for vulvar cancer patients can improve local control, overall and recurrence-free survival, and the use of modern radiotherapy techniques will ensure an acceptable quality of life in these patients.

Key words: vulvar cancer, sentinel lymph node, inguinal-femoral lymphadenectomy, distant radiotherapy, brachytherapy, drug radiomodification.

Рак вульвы (РВ) – злокачественное новообразование, исходящее из покровного эпителия наружных половых органов у женщин [1]. Рак вульвы является одним из малораспространенных гинекологических неоплазий с частотой встречаемости до 2–2,6 на 100 000 человек в год [2–6], а средний возраст пациенток с РВ составляет 68 лет [3, 6]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов доля рака вульвы составляет около 2–5 % [7]. Чаще всего опухоли вульвы локализуются в области больших, малых половых губ и клитора (70–75 %), но могут располагаться в области задней спайки, бартолиновой железы, иногда они представляют собой мультифокальные образования [8].

В основе заболевания лежат два основных этиологических фактора – инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) и возрастные инволютивно-атрофические процессы. Чаще встречаются 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 55, 59, 83 генотипы ВПЧ [7, 9]. Также к факторам риска относятся курение, воспалительные и атрофические заболевания вульвы, хроническая травматизация половых органов, метаболический синдром и иммунодефицит [2, 10]. В большинстве случаев гистологический вариант данной опухоли – плоскоклеточный рак [1]. Однако существуют более редкие гистологические варианты – меланома, саркома, аденокарцинома, веррукозная карцинома, базальноклеточная карцинома, болезнь Педжета, саркома [2, 11]. К развитию рака вульвы приводит дисплазия покровного эпителия половых органов (интраэпителиальная неоплазия вульвы – vaginal intraepithelial neoplasia, VIN), возникающая на фоне хронических воспалительных и дистрофических изменений, травм, трещин, присутствия ВПЧ. При отсутствии лечения происходит прогрессирование дисплазии в преинвазивный, а затем в инвазивный рак [7]. Присутствие ВПЧ при раке вульвы устанавливается в 75–85 % [7]. Однако в ряде случаев РВ может развиваться и в отсутствие вируса папилломы человека – ВПЧ-независимый рак вульвы [12]. ВПЧ-ассоциированный плоско-

клеточный рак вульвы имеет лучший прогноз, чем ВПЧ-независимый [12, 13].

Опухолевое поражение вульвы может иметь различные клинические проявления, выделяются три основные формы роста опухоли: экзофитная, эндофитная и инфильтративно-отечная. При экзофитном росте опухоль имеет вид «цветной капусты». При эндофитной форме опухоль имеет вид язвы. При инфильтративно-отечной форме – ткани вульвы отечны и инфильтрированы опухолью [5].

Для классификации опухолей вульвы используются международные классификации по системе TNM (tumor, nodus, metastasis) и стадиям FIGO (Международная ассоциация акушеров-гинекологов). Диагноз злокачественного поражения вульвы ставится только на основании патологоанатомического исследования [1].

Метастазирование при раке вульвы происходит чаще всего лимфогенным путем. Первыми обычно поражаются поверхностные паховые лимфатические узлы, затем – глубокие паховые лимфоузлы, по ходу бедренных сосудов. На втором этапе вовлекаются тазовые лимфатические узлы. При раке клитора и большой железы преддверия тазовые лимфоузлы могут быть поражены, минуя паховые. Частота метастазирования в регионарные лимфоузлы зависит от размера и глубины инвазии опухоли [14].

По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летняя выживаемость при РВ I стадии составляет 61,5 %, при РВ II стадии – 33,7 %, при РВ III стадии – 25,5 %, при РВ IV стадии – 8,9 % [15]. По данным SEER 2022 (Surveillance Epidemiology and End Results in the United States), 5-летняя выживаемость при локальном раке вульвы (ранние стадии) составляет 85,6 %, с регионарным метастазированием – 47,5 %, при отдаленных метастазах – 23,3 % [16]. Местные рецидивы чаще всего возникают в первые 2 года после лечения, поэтому больные РВ вульвы должны проходить контрольные обследования каждые 3–6 мес в течение первых 2 лет, а затем каждые 6–12 мес после лечения (FIGO).

Лечение рака вульвы

В настоящее время около 40 % больных получают только лучевую терапию (ЛТ), при этом 5-летняя выживаемость составляет 47–50 %. Лучевая терапия играет важную роль в лечении больных РВ и применяется в послеоперационном, предоперационном режимах и в самостоятельном варианте [17, 18].

На ранних стадиях заболевания показано хирургическое лечение (TisN0M0, T1aN0M0, Ib стадии (T1bN0M0)). При отказе или противопоказаниях к хирургическому лечению возможно проведение лучевой или химиолучевой терапии. При наличии положительных краев резекции после оперативного лечения рекомендуется выполнить реоперацию, однако если вновь выявлены положительные края резекции – показана дистанционная лучевая терапия. При отрицательных краях резекции и РВ I стадии показаны наблюдение или дистанционная лучевая терапия при наличии следующих факторов риска: близкие края опухоли (до 0,5 см); лимфоваскулярная инвазия; размер опухоли более 4 см; глубина инвазии более 0,5 см; мультифокальное расположение опухоли [2].

При ранних локальных стадиях рака вульвы рекомендуется оперативное вмешательство, что позволяет получать высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, общая выживаемость при хирургическом лечении составляет 88 %, при ЛТ – 63 %, безрецидивная выживаемость – 92 и 67 % соответственно [19]. Начиная со II стадии, существует несколько лечебных опций. Так, при минимальном распространении опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища рекомендовано хирургическое лечение с дистальной уретроэктомией и/или дистальной вагинэктомией и адъювантной лучевой терапией, второй вариант лечения – химиолучевая терапия (ХЛТ) [20]. При резектабельном РВ III стадии возможно проведение операции с адъювантной химиолучевой или лучевой терапией. При нерезектабельном РВ III стадии рекомендована ХЛТ или ЛТ по радикальной программе (при наличии противопоказаний к химиотерапии или отказе пациентки от химиотерапии). Еще одной лечебной опцией при РВ III стадии является неоадъювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной операцией. При РВ IVA стадии рекомендованы химиолучевое лечение или лучевая терапия (при отказе или противопоказаниях к химиотерапии). Пациенткам с РВ IVB стадии (отдаленные метастазы) рекомендуются химиотерапия или лучевая терапия по индивидуальной программе [20].

Планирование лучевой терапии

Предлучевая подготовка к лучевому лечению начинается с КТ или МР-топометрии. Положение пациентки: на спине, с разведенными ногами (позиция лягушки) на вакуумном матрасе. Реко-

мендуется использовать болюс на область вульвы толщиной 0,5–1 см. Болюс на паховую область применять рутинно не рекомендуется, за исключением экстракапсулярного распространения паховых лимфоузлов и вовлечения кожи [8].

На этапе планирования лечения врач выделяет объем для облучения в зависимости от режима лечения (предоперационная, послеоперационная или радикальная радиотерапия). При планировании ЛТ обязательными для оконтуривания, с целью расчета подводимых толерантных доз по гистограммам доза-объем, являются мочевой пузырь, прямая кишка, петли тонкой кишки, головки бедренных костей [21], дополнительно можно выделить – анус, костный мозг.

Рекомендуется (American Society for Radiation Oncology, Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma 2016) создавать контуры мочевого пузыря и прямой кишки с использованием отступа на Internal target volume (ITV) для минимизации погрешности облучения при разной наполненности мочевого пузыря и прямой кишки. Мнения авторов по поводу подготовки мочевого пузыря разнятся: некоторые считают, что предлучевую топометрию и последующие сеансы лечения необходимо выполнять с полным мочевым пузырем, однако другие предпочитают лечение с «пустым» мочевым пузырем, аргументируя это лучшей воспроизводимостью. Если на топометрических изображениях прямая кишка растянута (диаметр >3,5 см), рекомендуется повторить исследование после дополнительной подготовки кишечника [18].

При планировании лечения рака вульвы предпочтительнее использовать конформные методики облучения, лучевую терапию с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) [18, 22, 23]. IMRT в настоящее время используется в протоколе NRG Oncology (Gynecologic Oncology Group [GOG] 0279 [18, 23]. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности при РВ ассоциируется с высокими показателями послеоперационного локорегионарного контроля и низкой токсичностью [24]. При проведении лучевой терапии необходим регулярный визуальный (КТ) контроль укладки пациентки, положения мишени и органов риска [25].

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия

Облучение области ложа опухоли необходимо в случае высокого риска местного рецидива. Показание к послеоперационной лучевой терапии на ложе опухоли (область вульвы): инвазия опухоли более 0,5 см; положительный край резекции; близкий край резекции (линия разреза от опухоли менее 1 см) [1]. По мнению зарубежных авторов, край резекции будет считаться близким при отступе от линии разреза до 8 мм [26, 27], что будет являться показанием к адъювантному лечению;

относительным показанием к включению вульвы в объем облучения может считаться поражение паховых лимфатических узлов. В таких случаях решение об облучении ложа опухоли принимается индивидуально.

По данным J. Yang et al., у больных с плоскоклеточным раком вульвы I–III стадии, получивших оперативное лечение в клинике Майо в 2000–18 гг., к дополнительным предикторам местного рецидива относятся поражение средней линии, мультифокальное заболевание, предраковые изменения по краям резекции и глубина инвазии >1 мм [28]. По мнению Grootenhuis N.C. et al., основным фактором риска местного рецидива ПВ является положительный край резекции [29]. После анализа результатов лечения 287 больных раком вульвы в 2000–10 гг. в двух голландских экспертных центрах (медицинский центр университета Радбауда и университетский медицинский центр Гронингена) выявлено, что расстояние от края резекции до свободного края опухоли в пределах 8, 5 или 3 мм не влияло на риск развития местного рецидива. Многовариантный анализ показал более высокую частоту местного рецидива у больных с предраковыми заболеваниями (VIN) в крае резекции, а также у пациенток с ПВ II стадии и выше по FIGO. Частота местных рецидивов через 10 лет после лечения у пациенток с предраковым поражением в крае резекции достигала 76 %, по сравнению с 31 % для пациентов без VIN [29].

Показаниями к облучению регионарных лимфатических узлов (РЛУ) являются макроскопические метастазы в РЛУ; >2 микроскопических метастазов в РЛУ [20]. При оперативном лечении показано выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ). При негативном СЛУ рекомендуется дальнейшая тактика ведения пациентки в виде динамического наблюдения. При одиночном метастазе до 2 мм в СЛУ рекомендуется дистанционная лучевая терапия с лекарственной радиомодификацией (цисплатином). Исследование GROINSS-V II показало, что лучевая терапия на область регионарных лимфатических узлов является безопасной альтернативой пахово-бедренной лимфаденэктомии у пациенток с микрометастазами в СЛУ [30]. При метастазе в СЛУ более 2 мм предпочтительными являются выполнение полной пахово-бедренной лимфаденэктомии или проведение дистанционной лучевой терапии с лекарственной радиомодификацией. В настоящее время проводится исследование GROINSS-V III/NRG-GY024, направленное на оценку замены пахово-бедренной лимфаденэктомии на лучевую терапию СОД 56 Гр, при наличии метастаза в СЛУ более 2 мм. Исследование должно завершиться в январе 2029 г. [31].

Если имеется один положительный СЛУ и не выполнена завершающая пахово-бедренная лимфаденэктомия, то рекомендуется проведение адъювантного лечения (химиолучевая или лучевая терапия) независимо от размера этого метастаза.

При наличии двух и более положительных СЛУ или при экстракапсулярном распространении метастатической опухоли рекомендуется адъювантная химиолучевая или лучевая терапия даже после пахово-бедренной лимфаденэктомии. При положительных лимфатических узлах после пахово-бедренной лимфаденэктомии показан курс дистанционной лучевой терапии с лекарственной радиомодификацией [32]. При наличии одного патологического лимфатического узла без экстракапсулярного распространения и пахово-бедренной лимфаденэктомии, но с такими факторами риска, как больший размер первичной опухоли, большой размер лимфатических узлов, неадекватная лимфаденэктомия и лимфоваскулярная инвазия, адъювантное лечение улучшает прогноз течения заболевания [2]. Если во время операции выявлен положительный ипсилатеральный паховый лимфатический узел, необходимо обследовать контралатеральный паховый узел.

Лучевую терапию следует начинать не позднее 6–8 нед после операции, сразу же после адекватного заживления послеоперационной раны. Общее время лечения рака вульвы (операция + ЛТ) должно занимать менее 105 дней [33]. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия проводится в режиме стандартного фракционирования, разовая доза 1,8–2,0 Гр, 5 раз в нед. Объемы облучения в послеоперационном режиме:

- CTV-T (clinical target volume-tumor, клинический объем облучения) включает ложе удаленной опухоли, подкожную клетчатку, слизистую оболочку, исключаются кости.

- CTV-N (clinical target volume-nodus) включает тазовые и пахово-бедренные лимфатические узлы. Тазовые лимфатические узлы (общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные) обводятся с включением сосудов на ширину 7 мм. Пресакральная область включается в объем облучения (на 1 см кпереди от S1-S2) в случае перехода инфильтрации опухоли на влагалище. Пахово-бедренные лимфатические узлы включаются в общий объем с окружающими сосудами до 1,0–1,5 см (исключаются кости, мышцы и кожа) [20].

- PTV (planning target volume, планируемый объем облучения) является окончательным объемом для планирования лечения и включает отступы: CTV-T + 5–10 мм, CTV-N + 5–7 мм.

При метастатическом поражении лимфатических узлов рекомендуется обязательное добавление химиотерапевтического компонента (еженедельное введение цисплатина) к лучевой терапии для улучшения прогноза общей и безрецидивной выживаемости [34].

Радикальная дистанционная лучевая терапия

При невозможности проведения хирургического лечения рекомендована радикальная химиолучевая (лучевой) терапия. Объемы облучения:

– GTV-T (gross tumor volume – определяемый объем облучения) – визуализируемое, пальпируемое образование вульвы. На этапе предлучевой топометрии для лучшей визуализации опухоли возможно использование рентген-контрастных меток для выделения границ опухоли. Если при предлучевой топометрии используются КТ-изображения, важно использовать функцию fusion на этапе контуринга – совмещение изображений с МР снимками или ПЭТ-КТ изображениями.

– GTV-N (gross tumor volume-nodus) – метастатически пораженный лимфатический узел. Отступ от пораженного лимфатического узла на планируемый объем не менее 5 мм.

– CTV-T (clinical target volume-tumor, клинический объем облучения) включает GTV-T, всю вульву до поверхности кожи (с нижней частью лобковой клетчатки).

– CTV-N (clinical target volume-nodus) включает тазовые, пахово-бедренные лимфатические узлы. Расположение верхней границы поля облучения должно быть не ниже середины крестцово-подвздошного сочленения или не выше границ L4/L5 (при отсутствии поражения лимфатических узлов). При метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов верхняя граница поля облучения должна быть на 2–5 см выше измененного лимфоузла [20]. Тазовые лимфоузлы (общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные) обводятся с включением сосудов на ширину 7 мм. Пресакральная область также включается в объем облучения (на 1 см кпереди от S1–S2) в случае перехода инфильтрации опухоли на влагалище. У

пациенток с переходом опухолевой инфильтрации на прямую кишку регионарные периректальные лимфатические узлы должны входить в объем облучения [35, 36]. Паховые лимфатические узлы оконтуриваются как большой объем мягких тканей [20], ограниченный мышцами, а спереди – практически до кожи. Контур проходит от верхушки ветви лонной кости до нижней части малого вертела бедренной кости. Паховая граница должна быть параллельна паховой складке и располагаться достаточно низко, чтобы охватить пахово-бедренное ложе до межвертельной линии бедренных костей. Каудальной границей пахово-бедренного ложа является вершина малого трохантера бедренной кости. Объем CTV в паху не должен выходить за пределы кожи и при отсутствии поражения кожи должен быть обрезан на 3 мм (при поражении кожи CTV должен распространяться на кожу).

– PTV (planning target volume, планируемый объем облучения) является окончательным объемом для планирования лечения и включает отступы: CTV-T + 5–10 мм, CTV-N + 5–7 мм (GOG-0279 Protocol).

Лечение проводится на фоне радиомодификации цисплатином в дозе 40 мг/м² 1 раз в нед на протяжении всего курса ЛТ. Такая комбинация обеспечивает высокий уровень полного клинического ответа при приемлемой токсичности. При почечной недостаточности (клиренс креатинина 40–60 мл/мин) возможна редукция дозы цисплатина до 20 мг/м² или использование карбоплатина (AUC2) [37, 38]. Дистанционная лучевая терапия проводится в режиме стандартного фракционирования.

Таблица 1/Table 1

Величины разовых и суммарных поглощенных доз, режимы фракционирования при самостоятельной брахитерапии и брахитерапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией, медиана общей выживаемости [42]

Values of single and total absorbed doses, fractionation regimens for brachytherapy used alone or brachytherapy used in combination with external beam radiation therapy, median overall survival [42]

Параметры/Parameteres	Внутритканевая брахитерапии (n=6)/ Interstitial brachytherapy (n=6)	Сочетание дистанционной лучевой терапии и брахитерапии (n=11)/ Combination of external radiation therapy and brachytherapy (n=11)
Средняя суммарная поглощенная доза за курс брахитерапии/ Average total absorbed dose per course of brachytherapy	38 Гр/38 Gr	20 Гр/20 Gr
Средняя суммарная поглощенная доза за курс дистанционной лучевой терапии/ Average total absorbed dose per course of external radiation therapy	–	50 Гр/50 Gr
Разовая поглощенная дозы и фракционирование при брахитерапии HDR/ Single absorbed dose and fractionation in brachytherapy HDR	3,4–4,0 Гр, 2 раза в день, 8–12 фракций/ 3,4–4,0 G, 2 times a day, 8–12 fractions	3,4–4,0 Гр, 2 раза в день, 4–5 фракций/ 3,4–4,0 G, 2 times a day, 4–5 fractions
Медиана общей выживаемости (мес)/ Median overall survival (months)	62 (12–102)	33 (10–122)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

рования, разовая поглощенная доза 1,8–2,0 Гр, 5 раз в нед.

Предоперационная дистанционная лучевая терапия

При предоперационной лучевой терапии объемы облучения аналогичны объемам при радикальном курсе ЛТ, суммарная доза на регионарные зоны 45–50 Гр, на опухоль – 55–59,4 Гр [8, 39]. Лечение проводится в стандартном фракционировании – разовая доза 1,8–2,0 Гр, 5 раз в нед. Положение пациентки во время лечения аналогично положению при послеоперационной и радикальной лучевой терапии. Лекарственная радиомодификация – цисплатин 40 мг/м². Также с целью лекарственной радиомодификации возможно использовать цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед и 5-фторурацил – 1000 мг/м²/сут, в 1–5-й дни каждые 3 нед [24]. Добавление цитостатиков к лучевому лечению обязательно при положительном статусе лимфатических узлов [15].

По данным D. Natesan et al., предоперационная лучевая терапия с последующей операцией имеет лучший прогноз по общей выживаемости по сравнению с радикальной лучевой терапией (57,1 vs 41,7 %), однако эскалация дозы на опухоль более 55 Гр и добавление лекарственной радиомодификации повышают общую выживаемость и делает ее подобной при неоадьювантной ЛТ с последующей операцией [40].

Предписание доз при дистанционной лучевой терапии: первичная опухоль при радикальной химиолучевой (лучевой) терапии должна получить 60–70 Гр; ложе опухоли, вульва (отрицательные края резекции) – 45–50 Гр; ложе опухоли, вульва (близкие или положительные края резекции) – 54–60 Гр; клинически и/или рентгенографически не пораженные пахово-бедренные лимфатические узлы – 45–50 Гр; пахово-бедренные лимфатические узлы (метастатические, но без экстракапсулярного поражения, после оперативного лечения) – 50–55 Гр; пахово-бедренные лимфатические узлы с экстра-

Таблица 2/Table 2

Режимы фракционирования при брахитерапии рака вульвы Fractionation regimens in brachytherapy for vulvar cancer

Источники/ Researches	Медиана и величина суммарной дозы при брахитерапии в самостоятельном варианте/ Median and total dose of brachytherapy alone	Брахитерапевтическое усиление дозы после дистанционного компонента лучевого лечения/ Brachytherapy boost after external beam radiation therapy	Результаты/Results
Mahantshetty U. et al. [42]	Медиана суммарной дозы EQD2 38,4 изоГр (35,5–46,7 Гр, альфа/бета=10)/ Median total EQD2 dose 38.4 Gy (35.5–46.7 Gy, alpha/beta=10)	Медиана суммарной дозы EQD2 23,3 изоГр (13–37,3 Гр, альфа/бета=10)/ The median total EQD2 dose was 23.3 Gy (13–37.3 Gy, alpha/beta=10).	5-летняя ОБ – 82 %/ 5-year OS – 82 %
Castelnaud-Marchand P. et al. [45]	26 пациенток, EQD2 60 изоГр (55–60 Гр, альфа/бета=10)/ 26 patients, EQD2 60 Gy (55–60 Gy, alpha/beta=10)	–	3-летняя ОБ – 81 %, БРВ – 57 %/ 3-year OS – 81 %, RFS – 57 %
Kellas-Slecza S. et al. [46]	1-я группа: 8 пациенток, EQD2 15–43 изоГр (альфа/бета=10)/ Group 1: 8 patients, EQD2 15–43 isoGy (alpha/beta=10)	2-я группа: 6 пациенток, EQD2 32–42 ИзоГр (альфа/бета=10)/ 2nd group: 6 patients, EQD2 32–42 IsoGy (alpha/beta=10)	1 группа: 1- и 3-летняя ОБ составила 100 и 80 %, регрессия опухоли у всех пациенток после лечения, рецидив – у 4 из 8 больных; 2 группа: 1-летняя ОБ – 83 %, у всех после лечения регрессия опухоли, рецидив – у 4 из 6 больных/ Group 1: 1- and 3-year OS was 100 and 80 %, respectively. Tumor regression in all patients after treatment, 4 out of 8 women relapsed; Group 2: 1-year OS – 83 %, all patients had tumor regression, but 4 out of 6 patients had a recurrence
Dyk P.T. et al. [47]	50 пациенток, EQD2 51,3 изоГр (30–60 Гр) альфа/бета=10/ 50 patients, EQD2 51.3 Gy (30–60 Gy) alpha/beta=10		Локальный контроль через 1 год 72 %/ Local control after 1 year 72 %

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

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

капсулярным поражением (после оперативного лечения) – 54–64 Гр; пораженные лимфатические узлы (без оперативного лечения) должны быть облучены такой же дозой, что и первичная опухоль.

Брахитерапия рака вульвы

Брахитерапия иногда может использоваться в качестве дополнительного облучения анатомически доступных первичных опухолей и при послеоперационной ЛТ [2]. Она применяется для увеличения суммарной дозы при радикальной лучевой терапии (после дистанционного компонента), а также в послеоперационном режиме, в качестве самостоятельного лечения и при лечении локального рецидива [41–43]. Используются различные режимы фракционирования при брахитерапии рака вульвы (табл. 1) [14, 42–47]. При

подсчете суммарной дозы от курса брахитерапии необходимо пересчитать дозы относительно стандартного фракционирования (EQD2), со значением альфа/бета для плоскоклеточного рака РВ, равного 10 (табл. 2).

Закключение

Несмотря на то, что рак вульвы – редкая опухоль, радиотерапевты довольно регулярно сталкиваются с данной патологией. Благодаря современному оборудованию и системам дозиметрического планирования лучевая терапия может существенно продлить общую и безрецидивную выживаемость при раке вульвы. Поэтому для улучшения прогноза и качества жизни у данной категории пациенток очень важно знать и соблюдать принципы лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Берлев И.В., Вереникина Е.В., Гриневич В.Н., Демидова Л.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Крейнина Ю.М., Кузнецов В.В., Кузнецов В.В. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по лечению рака вульвы. 2020. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Berlev I.V., Verenikina E.V., Grinevich V.N., Demidova L.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Kreinina Yu. M., Kuznetsov V.V., Kuznetsov V.V. All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia". Clinical guidelines for the treatment of vulvar cancer. 2020. (in Russian)].
2. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Arend R., Barber E., Bradley K., Brooks R., Campos S.M., Chino J., Chon H.S., Crispens M.A., Damast S., Fisher C.M., Frederick P., Gaffney D.K., Gaillard S., Giuntoli R. II, Glaser S., Holmes J., Howitt B.E., Kendra K., Lea J., Lee N., Mantia-Saldone G., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhlyudov L., Podoll M., Rodabaugh K., Salani R., Schorge J., Siedel J., Sisodia R., Soliman P., Ueda S., Urban R., Wethington S.L., Wyse E., Zanotti K., McMillian N., Espinosa S. Vulvar Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22(2): 117–35. doi: 10.6004/jnccn.2024.0013.
3. Scampa M., Kalbermatten D.F., Oranges C.M. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Survival and Epidemiologic Study with Focus on Surgery and Radiotherapy. J Clin Med. 2022; 11(4): 1025. doi: 10.3390/jcm11041025.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021; 71(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21654. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2021; 71(4): 359. doi: 10.3322/caac.21669.
5. Tan A., Bieber A.K., Stein J.A., Pomeranz M.K. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. J Am Acad Dermatol. 2019; 81(6): 1387–96. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.055.
6. Пушкарёв В.А., Меньшиков К.В., Шарифгалеев И.А., Пушкарёв А.В., Мухаметдинов М.Р. Возможности хирургического лечения местнораспространенного рака вульвы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогинекология. 2023; 1: 54–63. [Pushkarev V.A., Menshikov K.V., Sharifgaliev I.A., Pushkarev A.V., Mukhametdinov M.R. Possibilities of surgical treatment of locally-advanced vulvar cancer. Literature review and clinical observation. Gynecologic Oncology. 2023; 1: 54–63. (in Russian)].
7. Золоторевская О.С., Грищенко Е.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Мозес В.Г. Клинический случай рака вульвы. Медицина в Кузбассе. 2022; 21(4): 92–95. [Zolotorevskaya O.S., Grishchenko E.V., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Mozes V.G. Clinical case of vulvar cancer. Medicine in Kuzbass. 2022; 21(4): 92–95. (in Russian)].
8. Митин Т.В., Денегина Н.В. Краткие методические рекомендации по лучевой терапии рака вульвы. 2018. [Mitin T.V., Dengina N.V. Brief guidelines for radiation therapy for vulvar cancer. 2018. (in Russian)].
9. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M.T., Jonat W., Mundhenke C., Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. Int J Womens Health. 2015; 7: 305–13. doi: 10.2147/IJWH.S68979.
10. Жаров А.В., Новикова Е.Г., Рерберг А.Г., Колесникова Е.В. Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18(4): 59–68. [Zharov A.V., Novikova E.G.,

- Rerberg A.G., Kolesnikova E.V. Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer in patients with lichen sclerosis. Tumors of Female Reproductive System. 2022; 18(4): 59–68. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68.
11. Campaner A.B., Cardoso F.A., Fernandes G.L., Veasey J.V. Verucous carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. An Bras Dermatol. 2017; 92(2): 243–5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174929.
12. Singh N., Gilks C.B. Vulvar squamous cell carcinoma and its precursors. Histopathology. 2020; 76(1): 128–38. doi: 10.1111/his.13989.
13. Hinten F., Molijn A., Eckhardt L., Massuger L.F.A.G., Quint W., Bult P., Bulten J., Melchers W.J.G., de Hullu J.A. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. Gynecol Oncol. 2018; 149(2): 310–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.003.
14. Woelber L., Bommert M., Prieske K., Fischer I., Zu Eulenburg C., Vettorazzi E., Harter P., Jueckstock J., Hilpert F., de Gregorio N., Iborra S., Sehoul J., Ignatov A., Hillemanns P., Fuerst S., Strauss H.G., Baumann K., Beckmann M., Mustea A., Meier W., Wimberger P., Hanker L., Canzler U., Fehm T., Luyten A., Hellriegel M., Kosse J., Heiss C., Hantschmann P., Mallmann P., Tanner B., Pfisterer J., Mahner S., Schmalfeldt B., Jaeger A. Pelvic Lymphadenectomy in Vulvar Cancer – Does it make sense? Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020; 80(12): 1221–8. doi: 10.1055/a-1120-0138.
15. Olawaiye A.B., Cuello M.A., Rogers L.J. Cancer of the vulva: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021; 155s1 (s1): 7–18. doi: 10.1002/ijgo.
16. Vulvar-cancer: Statistics [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. <https://www.cancer.net/cancer-types/vulvar-cancer/statistics>.
17. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Каплан М.А., Рыкова Е.В., Капинус В.Н. Возможности фотодинамической терапии рака вульвы. Радиация и риск. 2015; 24(2): 107–15. [Krikunova L.I., Mkrtychyan L.S., Kaplan M.A., Rykova E.V., Kapinus V.N. Possibilities of photodynamic therapy for vulvar cancer. Radiation & Risk. 2015; 24(2): 107–15. (in Russian)].
18. Gaffney D.K., King B., Viswanathan A.N., Barkati M., Beriwal S., Eifel P., Erickson B., Fyles A., Goulart J., Harkenrider M., Jhingran A., Klopp A., Koh W.J., Lim K., Petersen I., Portelance L., Small W. Jr, Stewart A., Wiebe E., Wolfson A., Yashar C., Bosch W. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 95(4): 1191–200. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.043.
19. van der Velden J., Fons G., Lawrie T.A. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011. doi: 10.1002/14651858.CD002224.pub2.
20. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Берлев И.В., Вереникина Е.В., Гриневич В.Н., Демидова Л.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Крейнина Ю.М., Кузнецов В.В., Мухтаруллина С.В., Новикова Е.Г., Снеговой А.В., Тюляндина А.С., Шевчук А.С., Ульрих Е.А. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рак вульвы. 2020. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Berlev I.V., Verenikina E.V., Grinevich V.N., Demidova L.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Kreinina Yu M., Kuznetsov V.V., Mukhtarulina S.V., Novikova E.G., Snegova A.V., Tyulandina A.S., Shevchuk A.S., Ulrich E.A. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Vulvar cancer. 2020. (in Russian)].
21. Wright J.L., Yom S.S., Awan M.J., Daves S., Fischer-Valuck B., Kudner R., Mailhot Vega R., Rodrigues G. Standardizing Normal Tis-

sue Contouring for Radiation Therapy Treatment Planning: An ASTRO Consensus Paper. *Pract Radiat Oncol*. 2019; 9(2): 65–72. doi: 10.1016/j.prro.2018.12.003.

22. Rishi A., Rollins M., Ahmed K.A., Hunt D.C., Sarkar P., Fernandez D.C., Hoffman M.S., Apte S.M., Shahzad M.M.K., Chon H.S., Chern J.Y., Wenham R.M., Montejó M.E. High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome and toxicity. *Gynecol Oncol*. 2020; 156(2): 349–56. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.027.

23. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J., Goodyear M.D., Willins J., Esthappen J., Haddock M.G., Rotman M., Parikh P.J., Safran H., Willett C.G. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86(1): 27–33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.

24. Rao Y.J., Chundury A., Schwarz J.K., Hassanzadeh C., DeWees T., Mullen D., Powell M.A., Mutch D.G., Grigsby P.W. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes. *Adv Radiat Oncol*. 2017; 2(2): 148–58. doi: 10.1016/j.adro.2017.02.006.

25. Abuhijla F., Salah S., Al-Hussaini M., Mohamed I., Jaradat I., Dayyat A., Almasri H., Allozi A., Arjan A., Almousa A., Abu-Hijlil R. Factors influencing the use of adaptive radiation therapy in vulvar carcinoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020; 25(5): 709–13. doi: 10.1016/j.rpor.2020.06.005.

26. Kortekaas K.E., van de Vijver K.K., van Poelgeest M.I.E., Gilks C.B., Smit V.T.H.B.M., Arif S., Arora D., Faruqi A., Ganesan R., Griffin N.R., Hale R., Hock Y.E., Horn L.C., McCluggage W.G., Mukonoweshuro P., Park K.J., Rous B., Tanchel B., Van Rompuy A.S., van Schalkwyk G., Vella J., Vergine M., Singh N., Bosse T. Practical Guidance for Measuring and Reporting Surgical Margins in Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020; 39(5): 420–7. doi: 10.1097/PGP.0000000000000631.

27. Nooij L.S., van der Slot M.A., Dekkers O.M., Stijnen T., Gaarenstroom K.N., Creutzberg C.L., Smit V.T., Bosse T., van Poelgeest M.I. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? *Eur J Cancer*. 2016; 65: 139–49. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.006.

28. Yang J., Delara R., Ghaith S., Newman H., Magrina J., Butler K., Kumar A., Dinh T., Chen L., Magtibay P. Tumor-free margins and local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2020; 158(3): 555–61. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.503.

29. Te Grootenhuys N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H., Hollema H., Bulten J., van der Zee A.G.J., de Hullu J.A., Oonk M.H.M. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019; 154(2): 266–75. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.010.

30. Oonk M.H.M., Slomovitz B., Baldwin P.J.W., van Doorn H.C., van der Velden J., de Hullu J.A., Gaarenstroom K.N., Slangen B.F.M., Vergote I., Brännström M., van Dorst E.B.L., van Driel W.J., Hermans R.H., Nunns D., Widschwendter M., Nugent D., Holland C.M., Sharma A., DiSilvestro P.A., Mannel R., Boll D., Cibula D., Covens A., Provencher D., Runnebaum I.B., Luesley D., Ellis P., Duncan T.J., Tjong M.Y., Cruickshank D.J., Kjølhede P., Levenback C.F., Bouda J., Kieser K.E., Palle C., Spiro N.M., O'Malley D.M., Leitao M.M., Geller M.A., Dhar K., Asher V., Tamussino K., Tobias D.H., Borgfeldt C., Lea J.S., Bailey J., Lood M., Eynolds J., Attard-Montalto S., Tewari K.S., Manchanda R., Jensen P.T., Persson P., van Le L., Putter H., de Bock G.H., Monk B.J., Creutzberg C.L., van der Zee A.G.J. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol*. 2021; 39(32): 3623–32. doi: 10.1200/JCO.21.00006.

31. Gien L.T., Slomovitz B., van der Zee A., Oonk M. Phase II activity trial of high-dose radiation and chemosensitization in patients with macrometastatic lymph node spread after sentinel node biopsy in vulvar cancer: GROINSS-V International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer III (GROINSS-V III/NRG-GY024). *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33(4): 619–22. doi: 10.1136/ijgc-2022-004122.

32. Stecklein S.R., Frumovitz M., Klopp A.H., Gunther J.R., Eifel P.J. Effectiveness of definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vulva with gross inguinal lymphadenopathy. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(3): 474–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.007.

33. Ashmore S., Crafton S.M., Miller E.M., Krivak T.C., Glaser S.M., Teterichko S.R., Sukumvanich P., Viswanathan A.N., Beriwal S., Horne Z.D. Optimal overall treatment time for adjuvant therapy for women with completely resected, node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 161(1): 63–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.003.

34. Gill B.S., Bernard M.E., Lin J.F., Balasubramani G.K., Rajagopal M.S., Sukumvanich P., Krivak T.C., Olawaiye A.B., Kelley J.L., Beriwal S. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol*. 2015; 137(3): 365–72. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.056.

35. Beriwal S., Shukla G., Shinde A., Heron D.E., Kelley J.L., Edwards R.P., Sukumvanich P., Richards S., Olawaiye A.B., Krivak T.C. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(5): 1269–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.012.

36. Kim C.H., Olson A.C., Kim H., Beriwal S. Contouring inguinal and femoral nodes; how much margin is needed around the vessels? *Pract Radiat Oncol*. 2012; 2(4): 274–8. doi: 10.1016/j.prro.2011.12.005.

37. Moore D.H., Ali S., Koh W.J., Michael H., Barnes M.N., McCourt C.K., Homesley H.D., Walker J.L. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 124(3): 529–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.003.

38. Lei L., Tan L., Zhao X., Zeng F., Xu D. A prognostic nomogram based on lymph node ratio for postoperative vulvar squamous cell carcinoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2020; 8(21): 1382. doi: 10.21037/atm-20-3240.

39. Gerszten K., Selvaraj R.N., Kelley J., Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2005; 99(3): 640–4. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.126.

40. Natesan D., Hong J.C., Foote J., Sosa J.A., Havrilesky L., Chino J. Primary Versus Preoperative Radiation for Locally Advanced Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(4): 794–804. doi: 10.1097/IGC.0000000000000938.

41. Cordoba S., Cordoba A., Gil B., Benlloch R., Rodriguez S., Najjari-Jamal D., Santana S., Bresson L., de la Fuente C., Romero J. Is There a Place for Brachytherapy in Vulvar Cancer? A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(23): 5581. doi: 10.3390/cancers15235581.

42. Mahantshetty U., Krishnatry R., Hande V., Jamema S., Ghadi Y., Engineer R., Chopra S., Gurram L., Deshpande D., Shrivastava S. Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: An Experience From a Tertiary Cancer Center in a Low and Middle Income Countries Setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(3): 608–17. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.010.

43. Hughes K.E., McLaughlin C.M., Fields E.C. High-Dose Rate Salvage Interstitial Brachytherapy: A Case-Based Guide to the Treatment of Therapeutically Challenging Recurrent Vulvar Cancer. *Front Oncol*. 2017; 7: 224. doi: 10.3389/fonc.2017.00224.

44. Yaney A., Healy E., Pan X., Martin D., Quick A. Clinical outcomes of distal vaginal and vulvar cancer treated with image-guided brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(4): 419–25. doi: 10.5114/jcb.2021.108596.

45. Castelnuovo-Marchand P., Escande A., Mazon R., Bentivegna E., Cavalcanti A., Gouy S., Baratin P., Maroun P., Morice P., Haie-Meder C., Chagari C. Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. *Brachytherapy*. 2017; 16(3): 518–25. doi: 10.1016/j.brachy.2017.01.005.

46. Kellas-Slecza S., Bialas B., Fijalkowski M., Wojcieszek P., Szlag M., Cholewka A., Slecza M., Kolosza Z. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2016; 8(1): 32–40. doi: 10.5114/jcb.2016.58081.

47. Dyk P.T., Richardson S., Badiyan S.N., Schwarz J.K., Esthappen J., Garcia-Ramirez J.L., Grigsby P.W. Outpatient-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies. *Brachytherapy*. 2015; 14(2): 231–7. doi: 10.1016/j.brachy.2014.11.017.

Поступила/Received 12.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 12.04.2024

Принята к публикации/Accepted 14.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лушникова Полина Александровна, онколог радиотерапевтического отделения, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3434-7656. ORCID: 0000-0002-7465-3640.

Сухих Евгения Сергеевна, кандидат физико-математических наук, член Ассоциации медицинских физиков в России (АМФР), научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский

центр Российской академии наук; старший преподаватель, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3699-3110.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лушникова Полина Александровна: разработка концепция и дизайна статьи, сбор и обработка информации, написание черновика статьи.

Сухих Евгения Сергеевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старцева Жанна Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Старцева Ж.А. (доктор медицинских наук, профессор РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Polina A. Lushnikova, MD, Oncologist, Radiotherapy Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7465-3640.

Evgenia S. Sukhikh, PhD, Member of the Association of Medical Physicists in Russia (AMFR), Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia).

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Polina A. Lushnikova: study concept and design, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Evgenia S. Sukhikh: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zhanna A. Startseva: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final 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

Prof. Startseva Zh.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.

Для цитирования: Усеинова А.Н., Калиберденко В.Б., Марьяненко С.П., Аль-Нсоур Дж.М., Коренькова А.А. Обзор современных возможностей эндокринной терапии гормонозависимых злокачественных опухолей молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-159-167
For citation: Useinova A.N., Kaliberdenko V.B., Maryanenko S.P., Al-Nsour J.M., Korenkova A.A. A review of endocrine therapy for hormone-dependent breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-159-167

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Усеинова, В.Б. Калиберденко, С.П. Марьяненко, Дж.М. Аль-Нсоур,
А.А. Коренькова

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
Россия, 295051, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные о фармакотерапии гормонозависимого рака молочной железы (гРМЖ) и рассмотреть возможность внедрения в практику новых лекарственных средств в составе гормонотерапии РМЖ. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Springer, Cochrane Library и др. За последние 10 лет найдено 80 публикаций, посвященных изучению фармакологических свойств различных групп лекарственных препаратов при лечении гРМЖ на разных стадиях, из которых 49 включены в данный обзор. **Результаты.** На данный момент существует несколько линий лечения гРМЖ. Наиболее изученными и часто применяемыми группами препаратов являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена и ингибиторы ароматазы. Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 в протоколах могут присутствовать как в первой, так и во второй линии терапии. Пристальное внимание уделяется разработке новых препаратов на основе геномного профилирования опухоли, что является стандартом лечения гРМЖ и способствует персонализации терапии. **Заключение.** Разработка лекарственных препаратов открывает большие перспективы для увеличения общей выживаемости и более точного прогнозирования ответа на общепринятую системную терапию и индивидуализации фармакотерапии гРМЖ. Наиболее перспективными направлениями являются внедрение в практику пероральных селективных деструкторов рецепторов эстрогена и разработка новых средств, блокирующих эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов рецепторам эстрогена.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, селективный деструктор рецепторов эстрогена, доказательная медицина.

A REVIEW OF ENDOCRINE THERAPY FOR HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

A.N. Useinova, V.B. Kaliberdenko, S.P. Maryanenko, J.M. Al-Nsour,
A.A. Korenkova

S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor,
Vernadsky Crimean Federal University
5/7, Lenin Blv, Simferopol, 295051, Russia

Abstract

Purpose of the study: to provide current data on pharmacotherapy of hormone-dependent breast cancer (hdBC) and to consider the feasibility of introducing new hormone therapy drugs for breast cancer into clinical practice. **Material and Methods.** We analyzed 80 publications available Pubmed, Springer, Cochrane Library,

etc. concerning the study of pharmacological characteristics of various groups of drugs for the treatment of hBC, of which 49 were included in this review. **Results.** Currently, there are several approaches to the treatment of hBC. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors are the most studied and frequently used drugs. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors can be present in both the first- and second-line therapy. Currently, close attention is paid to the development of new drugs based on genomic profiling of the tumor, which is the standard of treatment for hBC, and contributes to the personalization of therapy. **Conclusion.** Further development of drugs holds great promise for increasing overall survival and more accurate prognosis, response to conventional systemic therapy, and individualization of pharmacotherapy for hBC. However, further research and development of new drugs is required. In this regard, the introduction of oral selective estrogen receptor degraders into practice and the development of new drugs that block estrogen-dependent and independent signaling to estrogen receptors are the most promising trends.

Key words: breast cancer, chemotherapy, selective estrogen receptor modulators, selective estrogen receptor degrader, evidence-based medicine.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у женщин во всем мире. Рак молочной железы преимущественно наблюдается у пациенток в постменопаузальном периоде, однако не исключены случаи его обнаружения у женщин более молодого возраста, при этом прогноз чаще всего ухудшается и наблюдается более агрессивное течение заболевания с поражением лимфатических узлов [1].

В 2020 г. РМЖ был диагностирован у 2,3 млн женщин и вызвал 685 000 случаев смерти во всем мире. По состоянию на конец 2020 г. в живых оставалось 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ [2]. Международное агентство исследования онкологии сообщает о том, что наблюдается тенденция роста заболеваемости РМЖ и, с учетом наследственных, социальных, экологических факторов, в 2040 г. ожидается более 4 млн пациенток с диагнозом РМЖ [2].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, включающее различные подтипы, которые можно идентифицировать с помощью молекулярных биомаркеров, которые также определяют прогноз. Люминальный РМЖ характеризуется экспрессией по рецепторам к эстрогену (Estrogen receptor positive, ER+) и/или к рецептору прогестерона (Progesterone receptor positive, PR+). Человеческий эпидермальный фактор роста типа 2 при РМЖ может быть положительным (Human epidermal growth factor receptor positive, HER2+) либо отрицательным (HER2-), тройной негативный РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии ER/PR и HER2-. Наиболее частым этиологическим фактором РМЖ является наследственность, которая во многом обусловлена зародышевой мутацией в одном из генов-супрессоров (*BRCA1* или *BRCA2*), составляющих 20–25 % от общего числа наследственных факторов РМЖ [3].

Рекомендуемым лечением гормонозависимого РМЖ (гРМЖ) является системная терапия, основанная на изменении функций эндокринных желез. Препараты эндокринотерапии главным образом проявляют антиэстрогенное действие, препятствуя

связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами. Наблюдается конкуренция с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторные комплексы эстрогенотерапии не стимулируют синтез ДНК в ядре, угнетают деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Результаты многочисленных исследований показывают, что химиотерапия не является лучшим вариантом лечения, за исключением таких ситуаций, как висцеральный криз. Учитывая это, подбор наиболее эффективных антиэстрогеновых препаратов является актуальной задачей. В руководствах по лечению РМЖ использование монотерапии или комбинированных подходов может варьировать в зависимости от предшествующего статуса адъювантной эндокринной терапии (ЭТ) и факта наличия рецидива. Эндокринотерапия, используемая в качестве I или II линии при эстроген-положительном РМЖ, включает ингибиторы ароматазы (ИА), селективные деструкторы рецепторов эстрогена (СДРЭ) и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ) [4]. Кроме того, имеется несколько таргетных препаратов для использования либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с ЭТ, включая ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) и ингибитор mTOR эверолимус. Ряд антиэстрогенных препаратов одобрен для пациенток с ранним, распространенным или метастатическим РМЖ, включая СМРЭ, ИА и селективные СДРЭ [5].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена – синтетические молекулы, которые связываются с ER и могут по-разному модулировать его транскрипционные способности в различных тканях-мишенях эстрогена. Тамоксифен является селективным модулятором рецептора эстрогена и наиболее часто используемым препаратом для лечения ER+ РМЖ [6]. При введении женщинам с ER+ РМЖ в течение пяти лет после операции тамоксифен почти вдвое снижает ежегодную частоту

рецидивов и на одну треть – уровень смертности от РМЖ у женщин в пременопаузе и постменопаузе [7]. Торемифен является селективным модулятором ER, используемым отдельно в качестве адъювантной ЭТ для лечения HER2+ РМЖ. Стандартная доза составляет 60 мг/день перорально, а более высокая доза (120 мг/день перорально) используется для лечения метастатического РМЖ, не поддающегося другим эндокринным методам лечения. Хотя точный механизм, лежащий в основе противоопухолевой эффективности высоких доз торемифена, в случаях предшествующей неэффективности ЭТ еще не ясен, однако предполагается дозозависимое ингибирование сигнального пути MAPK/ERK в дополнение к блокаде ER [8].

Ласофоксифен – антагонист ER молочной железы нового поколения, который инактивирует рецептор, изменяя его конформацию из конститутивной в антагонистическую. Ласофоксифен значительно снизил частоту метастазирования ER+ РМЖ и риск остеопороза в постменопаузе в исследовании (PEARL) (n=8556), что соответствует доклиническим результатам [9]. На моделях ксенотрансплантатов РМЖ с мутацией *ESR1* ласофоксифен проявлял превосходную противоопухолевую активность по сравнению с фулвестрантом как в отдельности, так и в сочетании с палбоциклибом. Ласофоксифен также сохранял свою антагонистическую активность в клетках РМЖ, которые имели более высокие относительные уровни мутаций по сравнению с *ESR1* дикого типа, в отличие от фулвестранта и других СДРЭ или СМРЭ [9]. Недавний отчет исследования фазы II ELAINE 1 показал, что монотерапия ласофоксифеном демонстрирует обнадеживающую противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией фулвестрантом, с численным улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) у женщин с РМЖ с мутацией *ESR1*, прогрессирующей на фоне комбинации AI-CDK4/6i [10]. Кроме арзоксифена и ласофоксифена на поздней стадии исследования находятся еще два новых препарата из группы СМРЭ: базедоксифен и оспемифен. Можно ожидать, что дальнейшие исследования позволят включить новые СМРЭ в протокол лечения гормонозависимого РМЖ [11].

Ингибиторы ароматазы

Механизм действия препаратов ИА, к которым относятся летрозол и анастрозол, заключается в том, что они связываются с ферментом и блокируют его активность, ингибируя эндогенный синтез эстрогенов, и снижают уровень этих гормонов в крови [12]. Доклинические исследования показали, что летрозол в отдельности превосходил тамоксифен, и не было очевидных дополнительных преимуществ комбинированного лечения [12]. В исследовании III фазы у женщин в постменопаузе с прогрессирующим рецептор-положительным РМЖ не наблюдалось преимуществ комбинации атаместана (стероидного ИА) и торемифена по

сравнению с монотерапией летрозолом [13, 14]. Следовательно, нет веских причин для дальнейшего изучения тамоксифена или торемифена в комбинации с ИА в качестве дублетной терапии I линии. Существующие ИА могут повысить эффективность адъювантной ЭТ при использовании вместе или последовательно с тамоксифеном [15].

Экземестан является необратимым ингибитором ароматазы. Благодаря андростендионоподобной структуре экземестан конкурирует с природными субстратами андростендионом и тестостероном. Образовав ковалентные связи с участком связывания субстрата фермента, он в конечном итоге приводит к необратимой инактивации ароматазы, механизм, который был определен как «суицидальное ингибирование» [16]. Исследования *in vivo* показали, что экземестан при введении как подкожно, так и перорально демонстрирует большую эффективность, чем эффективность, наблюдаемая для форместана, атаместана в аналогичных моделях [16]. При метастазах экземестан широко исследовался в качестве терапии I, II и последующих линий, и в настоящее время он зарегистрирован для лечения женщин в постменопаузе с распространенным HER2+ РМЖ. Потенциальное отсутствие перекрестной резистентности с нестероидными противовоспалительными препаратами открывает дополнительные возможности в последовательности лечения эндокринными препаратами [16, 17]. Экземестан, как правило, хорошо переносится, профиль побочных эффектов аналогичен таковому у других ИА и включает симптомы менопаузы, артралгию, потерю костной массы и изменение липидного обмена. Кроме того, по сравнению с тамоксифеном экземестан вызывает меньше тромбозмобилических и гинекологических осложнений. Таким образом, экземестан представляет собой эффективный и хорошо переносимый вариант гормональной терапии для лечения раннего и распространенного гормон-рецептор-позитивного РМЖ, независимо от статуса менопаузы [17].

Резистентность к ЭТ

Несмотря на доказанную эффективность антигормональной терапии, описано несколько механизмов устойчивости к ЭТ. Потеря экспрессии рецепторов эстрогенов происходит только в 10 % случаев эндокринно-резистентного РМЖ [13]. Напротив, эстроген-независимая реактивация этих рецепторов является основным механизмом резистентности [13, 18, 19]. Изменение взаимодействий эстрогена с коактиваторами/корепрессорами происходит за счет помех между эстрогеном и другими онкогенными сигнальными путями или вследствие приобретенных мутаций в *ESR1* [20]. Эта мутация редко встречается в первичных опухолях (~1 %), но относительно часто наблюдается при метастатическом ER+ РМЖ, составляя до 20 % среди пациенток, получавших ранее ИА [21]. Развитие эндокринной резистентности связано со

сверхэкспрессией и/или амплификацией ряда генов в путях факторов роста, в том числе опосредованных эпидермальным фактором роста типа 3 [21].

Ингибиторы CDK 4/6 первой линии

Недавнее добавление ингибиторов CDK 4/6 к ЭТ стало применяться как терапия I линии, улучшающая прогноз у пациенток с прогрессирующим люминальным РМЖ по сравнению с монотерапией ЭТ [18, 19, 22]. Механизм действия препаратов данной группы основан на остановке клеток в фазе клеточного цикла G1 и препятствии перехода в синтетическую (S) из-за необходимости репарации поврежденной ДНК, что контролируется циклин-зависимыми киназами.

Палбоциклиб является высокоселективным и мощным ингибитором CDK 4/6. Этот пероральный препарат показан в комбинации с любым ИА в качестве ЭТ I линии у пациенток с HER2+, HER2-, местнораспространенным или метастатическим РМЖ, а также в комбинации с фулвестрантом у женщин с прогрессированием заболевания после ЭТ, поскольку он улучшает ВБП по сравнению с монотерапией [23].

В исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 проводилась оценка эффективности сочетания палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом у пациенток с HER2+, HER2- распространенным РМЖ. Лечение палбоциклибом с ЭТ ассоциировалось со значительно большей ВБП по сравнению с монотерапией ЭТ, однако разница в ОВ была незначительной [24]. В исследовании фазы III PALOMA-4, проведенном у пациенток в постменопаузе без предшествующей системной терапии по поводу распространенного РМЖ, комбинация палбоциклиба и летрозола подтвердила превосходство монотерапии летрозолом относительно медианы ВБП. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении комбинации лекарственных препаратов были нейтропения, лейкопения, утомляемость, тошнота, артралгия и алоpecia [25].

Рибоциклиб – ингибитор CDK 4/6, используется в качестве терапии первой линии при распространенном РМЖ с любым статусом HER2 в сочетании с ИА у женщин в постменопаузе, на основании результатов исследования MONALEESA-2 [26]. Можно предположить, что противоопухолевая активность рибоциклиба может зависеть от ингибирования пути CDK4/6-циклин D1-Rb-E2F. Препарат оказывает сильное ингибирующее действие на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ человека MDA-MB-231 и MCF-7, а также имеет очевидное торможение перехода клеток из фазы G1 в синтетическую и проапоптотические эффекты. Кроме того, рибоциклиб ингибирует уровни родственных белков пути CDK4/6-циклин D-Rb-E2F [27].

Клинические наблюдения показали, что ВБП была значительно выше в группе, получавшей ри-

боциклиб + летрозол, по сравнению с группой, получавшей летрозол, с 24-месячными показателями ВБП 54,7 и 35,9 % соответственно [27]. Наиболее частыми НЯ при применении рибоциклиба были мелена, боль в мочевом пузыре, отеки, гематурия [26].

Ингибиторы CDK 4/6 второй линии

Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом у женщин, ранее не получавших ингибиторы CDK 4/6, с прогрессированием заболевания после ЭТ представляет собой вариант II линии при прогрессирующем или метастатическом гормон-позитивном РМЖ HER2- [28].

Продолжаются исследования ингибитора CDK 4/6, абемациклиба, отдельно или в комбинации с ЭТ, у пациенток с прогрессирующим или метастатическим РМЖ HER2+ и HER2-, у которых возник рецидив после ЭТ, включая метастазы в головной мозг [29]. Эффективность монотерапии абемациклибом продемонстрирована в исследовании II фазы MONARCH-1 у женщин, ранее получавших интенсивное лечение, с метастатическим заболеванием HER2+, HER2- с прогрессированием во время или после ЭТ и одной или двумя предшествующими схемами химиотерапии [30]. Основываясь на результатах исследования III фазы MONARCH-2, абемациклиб недавно одобрен в комбинации с фулвестрантом для женщин с HER2+/HER2- и в качестве монотерапии после ЭТ и предшествующей химиотерапии в условиях метастазирования [31].

Ингибиторы mTOR

Эверолимус является аналогом рапамицина, который ингибирует комплекс mTOR-киназы и приводит к множеству эффектов, включая блокирование роста клеток, ангиогенез и нарушение регуляции клеточного метаболизма [32]. Исследование BOLERO-2, в ходе которого пациентки получали эверолимус плюс экземестан или экземестан + плацебо, показало хорошие результаты, в итоге препарат разрешен к применению. Большинство пациенток (80 %), включенных в исследование, ранее получали лечение, включая ЭТ или химиотерапию [33]. В окончательном анализе ВБП для комбинации эверолимус + экземестан была значительно выше, чем для эверолимуса + плацебо – 7,8 vs 3,2 мес [33]. Наиболее частыми НЯ в комбинированной терапии были стоматит, сыпь, утомляемость, диарея, тошнота, потеря веса и кашель, при монотерапии эверолимусом – в основном тошнота и утомляемость [33].

Ингибиторы фосфоинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PIK3CA)

Сигнальный путь PIK3CA является активным регулятором клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, рост, выживание, миграцию и метаболизм. Гиперактивация пути

PIK3CA часто происходит при наличии мутации в каталитической субъединице PIK3CA α , что делает его терапевтической мишенью, представляющей особый интерес [34]. Пероральные ингибиторы PIK3CA разрабатываются для прогрессирующего или метастатического РМЖ в сочетании с терапией антиэстрогенами, протоколы включают селективный изоформно-специфический ингибитор PIK3CA α алпелисиб. Препарат обладает приемлемым профилем безопасности, наиболее частые НЯ проявляются повышением уровня глюкозы и кожной токсичностью [35]. Неселективные ингибиторы PIK3CA, тазелисиб, бупарлисиб и пиктилисиб находились в стадии изучения, но выявленная токсичность привела к прекращению дальнейшей разработки.

Капивасертиб – доступный для перорального применения низкомолекулярный ингибитор рап-PIK3CA, разработанный для лечения различных злокачественных новообразований, включая РМЖ и рак простаты. Препарат получил одобрение в США в ноябре 2023 г. и находится на рассмотрении регулирующих органов в Европе в отношении местнораспространенного или метастатического гормон-позитивного HER2- РМЖ для использования в сочетании с фулвестрантом [36].

Селективные деструкторы рецепторов эстрогена

В настоящее время разрабатываются новые СДРЭ, способные снижать экспрессию белка ER α и блокировать эстроген-зависимую и независимую передачу сигналов эстрогена рецепторам. Таким образом, СДРЭ считаются важным терапевтическим подходом к лечению РМЖ как на ранней стадии, так и в более поздних случаях резистентности к лекарствам [37].

Фулвестрант представляет собой 7 α -алкилсульфинилловый аналог 17 β -эстрадиола, который конкурентно ингибирует связывание эстрадиола [38]. Связывание фулвестранта с мономерами ER оказывает несколько эффектов: ингибирование димеризации ER, инактивацию субъединичного фактора активации транскрипции 1 и 2, ослабление перемещения ER в ядро, ускорение деградации и подавление ER [39]. Активность фулвестранта характеризуется чистым антагонизмом к ER с исключительно антиэстрогенным действием на ткань молочной железы, что приводит к ингибированию эстроген-зависимой пролиферации клеток РМЖ [39]. Использование препарата в дозе 500 мг оказывает лучший лечебный эффект, чем в дозе 250 мг при аналогичном профиле безопасности [39]. В августе 2017 г. показания фулвестранта расширены и теперь включают лечение HER2+ и HER2- распространенного РМЖ у женщин в постменопаузе, ранее не получавших ЭТ [37].

Элацестрант – новый нестероидный СДРЭ для перорального применения, который дозозависимо

разрушает ER-альфа и ингибирует эстрадиол-зависимую ER-направленную транскрипцию гена и рост опухоли в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*, включая содержащие мутации *ESR1*, связанные с резистентностью к ИА. Элацестрант продемонстрировал противоопухолевую активность и переносимость в исследовании I фазы у пациенток с распространенным HER2+ и HER2-РМЖ, получавших ранее ЭТ, в том числе с мутацией *ESR1*. На основании полученных результатов назначена III фаза исследования (EMERALD) для оценки эффективности и безопасности элацестранта по сравнению с ЭТ у пациенток с HER2+ и HER2- распространенным или метастатическим РМЖ с прогрессированием после терапии I или II линии с комбинацией ЭТ и ингибитора CDK4/6 [40]. Данное исследование продемонстрировало, что элацестрант в качестве монотерапии снижает риск прогрессирования или смерти по сравнению с однокомпонентной эндокринотерапией. Препарат проявлял контролируемую токсичность с НЯ I или II степени, наиболее частым НЯ была тошнота [41].

Амценестрант – оптимизированный пероральный СДРЭ с мощной двойной активностью, который подавляет и разрушает ER, что приводит к ингибированию сигнального пути ER [42]. Амценестрант имеет фторпропилпирролидинильную боковую цепь и продемонстрировал широкую антагонистическую и деградирующую активность ER, в том числе при HER2+, включая улучшенное ингибирование передачи сигналов ER и рост клеток *in vivo* [42]. Исследование AMEERA-2 продемонстрировало, что амценестрант имеет благоприятный профиль безопасности у женщин в постменопаузе с HER+/HER2-распространенным РМЖ, в дозе 400 мг 1 раз в день, которая рекомендована в монотерапии для исследования II фазы [43].

Гиредестрант – высокоэффективный нестероидный СДРЭ для перорального применения, который продемонстрировал надежный захват рецепторов эстрогена, хорошую переносимость и уже показывает обнадеживающую противоопухолевую активность в виде монотерапии и в сочетании с палбоциклибом при метастатическом РМЖ [44]. Исследование фазы 1a/1b на людях при местнораспространенном или метастатическом РМЖ показало, что гиредестрант как в виде монотерапии, так и в комбинации с палбоциклибом хорошо переносится во всех испытанных дозах (10–250 мг), при этом в комбинации не наблюдалось межлекарственного взаимодействия. Кроме того, препарат показал многообещающую клиническую активность при дозе 30 мг (рекомендуемая доза фазы III) независимо от типа предыдущей терапии [44]. Исследование III фазы ROETIC у женщин в постменопаузе при раннем РМЖ показало значительное снижение Ki67 (прогностический маркер пролиферации) после 2 нед монотерапии гиредестрантом.

Показано, что неоадьювантная ЭТ гиредестрантом в течение 16–24 нед эффективно уменьшает размер опухоли и потенциально снижает объем хирургического вмешательства с приемлемым профилем безопасности [45].

LSZ-102 – еще один оральный СДРЭ, обнаруженный в 2018 г. как СДРЭ акриловой кислоты на основе бензотиофенового каркаса [41]. LSZ-102 индуцировал значительную регрессию опухоли в доклинических моделях, однако монотерапия показала худший результат в клинических исследованиях [46].

По сравнению с пероральными СДРЭ, содержащими акриловую кислоту, которые неодинаково разрушают ER в разных клеточных линиях ER+, базовые СДРЭ были оптимизированы для обеспечения максимальной деградации ERα в нескольких клеточных линиях ER+, что характерно для фулвестранта [41].

Протеолиз, нацеленный на химеру (PROTAC), как новый класс СДРЭ

PROTAC представляют собой гетеробифункциональные молекулы, состоящие из лиганда для ER (белка-мишени) и другого лиганда, служащего в качестве субстрата комплекса убиквитин лигазы E3. Как только PROTAC связываются с ER, рекрутируют комплекс убиквитин лигазы E3, что приводит к полиубиквитулированию ER, заканчивающемуся протеасомной деградацией [47]. Действие PROTAC представляет собой чистый антагонизм по отношению к ER, реализуемый за счет устранения рецептора, а не конформационных изменений ER для блокирования активации транскрипции. На данный момент успешно разработаны PROTAC, нацеленные на 50 белков, среди которых два соединения в настоящее время проходят клинические испытания для лечения резистентного к терапии рака простаты и молочной железы. Клинические результаты не раскрыты. Учитывая такое относительно небольшое количество клинических исследований, неясно, смогут ли препараты PROTAC стать клинически полезными противораковыми средствами [47].

Селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (СКАРЭ)

Новый класс ингибиторов ERα, называемых селективными ковалентными антагонистами ERα, представлен X. Puyang et al. в 2018 г. при поисках соединения, которое может быть ковалентным или нековалентным лигандом мутировавшего ERα, идентифицировали H3B-5942, первый в своем классе СКАРЭ. Он ковалентно связывает остаток

ERα C530 как в ER-дикого типа, так и в мутантных условиях (например, Y537S, D538G) и заставляет ERα сворачиваться в уникальную конформацию антагониста, подавляя ERα-зависимую транскрипцию в клетках РМЖ иначе, чем в СМРЭ и СДРЭ [48]. H3B-5942 протестирован и хорошо переносился *in vivo* в отношении различных моделей опухолей РМЖ, включая ERα-дикий тип и ERα-мутированный, продемонстрировав сильную антипролиферативную активность и показав превосходство над фулвестрантом в моделях ER+ РМЖ [48]. Клиническое исследование фазы I/2 (NCT03250676) H3B-6545 продемонстрировало управляемый профиль безопасности и противоопухолевую активность монотерапии в дозе 450 мг у пациенток с ER+ и HER2-, предварительно получавших интенсивное лечение, включая пациенток с конститутивно активной клональной мутацией Y537S ESR1 [49]. На данный момент проводится исследование данного препарата II фазы.

Заключение

Эндокринотерапия остается эффективным методом лечения для подавляющего большинства пациенток с гормонозависимым РМЖ. За счет широкого использования ЭТ в качестве адьювантной терапии она изменила естественное течение гРМЖ. Продолжается использование ЭТ в качестве основной фармакотерапии в сочетании с таргетной терапией при распространенном РМЖ, когда пациенток лечат несколькими линиями ЭТ на протяжении заболевания, поскольку сигнальный путь ER продолжает стимулировать рост рака на любой стадии процесса и возникает необходимость в преодолении резистентности к проводимой ЭТ. В настоящее время существует потребность в новых препаратах для ЭТ с высокой активностью и безопасностью у коморбидных пациенток, особенно после стандартной терапии I линии, включающей ингибиторы CDK 4/6, в том числе при мутации *ESR1* с резистентностью к ингибированию ароматазы. В этом отношении большие надежды возлагаются на оральные СДРЭ. Результаты продолжающихся клинических исследований определяют оптимальное место пероральных СДРЭ в структуре ЭТ. Кроме того, определение профиля токсичности, которая является классовым эффектом и уникальна для каждого соединения, также окажет значительное влияние на клиническое применение и предпочтения пациенток и клиницистов в отношении отдельных лекарственных средств. Актуальным является направление исследований с целью увеличения в арсенале врача таргетных средств при лечении гормон-позитивного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International agency for research on cancer [Internet]. World Health Organization. [cited 2023 Nov 15]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Рак молочной железы [Internet]. Всемирная организация здравоохранения [Breast cancer: World Health Organization (in Rus-

sian)]. [cited 2023 Nov 18]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.

3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S., André F, Barrios C.H., Bergh J, Bhattacharyya G.S., Biganzoli L., Boyle F, Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., El Saghir N.S., Elzayat M.,

- Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Gligorov J., Haidinger R., Harbeck N., Hu X., Kaufman B., Kaur R., Kiely B.E., Kim S.B., Lin N.U., Mertz S.A., Neciosup S., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Prat A., Penault-Llorca F., Rugo H.S., Sledge G.W., Thomssen C., Vorobiof D.A., Wiseman T., Xu B., Norton L., Costa A., Winer E.P. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–49. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
4. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(3): 32. doi: 10.21037/cco-20-123.
5. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., Fallowfield L., Fowble B., Ingle J.N., Jahanzeb M., Johnston S.R., Korde L.A., Khatcheressian J.L., Mehta R.S., Muss H.B., Burstein H.J. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(25): 3069–103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
6. Shagufia Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem.* 2018; 143: 515–31. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.056.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
8. Hong J., Huang J., Shen L., Zhu S., Gao W., Wu J., Huang O., He J., Zhu L., Chen W., Li Y., Chen X., Shen K. A prospective, randomized study of Toremifene vs. tamoxifen for the treatment of premenopausal breast cancer: safety and genital symptom analysis. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 663. doi: 10.1186/s12885-020-07156-x.
9. Lainé M., Fanning S.W., Chang Y.F., Green B., Greene M.E., Komm B., Kurlito J.D., Phung L., Greene G.L. Lasofoxifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2021; 23(1): 54. doi: 10.1186/s13058-021-01431-w.
10. Goetz M.P., Bagegni N.A., Batist G., Brufsky A., Cristofanilli M.A., Damodaran S., Daniel B.R., Fleming G.F., Gradishar W.J., Graff S.L., Grosse Perdekamp M.T., Hamilton E., Lavasani S., Moreno-Aspitia A., O'Connor T., Pluard T.J., Rugo H.S., Sammons S.L., Schwartzberg L.S., Stover D.G., Vidal G.A., Wang G., Warner E., Yerushalmi R., Plourde P.V., Portman D.J., Gal-Yam E.N. Lasofoxifene versus fulvestrant for ER+/HER2- metastatic breast cancer with an ESR1 mutation: results from the randomized, phase II ELAINE 1 trial. *Ann Oncol.* 2023; 34(12): 1141–51. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3104.
11. Motlani G., Motlani V., Acharya N., Dave A., Pamnani S., Somyani D., Agrawal S. Novel Advances in the Role of Selective Estrogen Receptor Modulators in Hormonal Replacement Therapy: A Paradigm Shift. *Cureus.* 2023; 15(11). doi: 10.7759/cureus.49079.
12. Perrone F., Gallo C., De Laurentiis M., Bisagni G., Arpino G., Sarobba M.G., Riccardi F., Russo A., Del Mastro L., Cogoni A.A., Cognetti F., Gori S., Frassoldati A., Amoroso D., Laudadio L., Moscetti L., Montemurro F., Nuzzo F., Carlini P., De Placido S., On Behalf of GIM Investigators. Phase 3 randomized study of adjuvant anastrozole (A), exemestane (E), or letrozole (L) with or without tamoxifen (T) in postmenopausal women with hormone-responsive (HR) breast cancer: The FATA-GIM3 trial. *Ann Oncol.* 2017; 35. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15. suppl.515.
13. Garcia-Martinez L., Zhang Y., Nakata Y., Chan H.L., Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1786. doi: 10.1038/s41467-021-22024-3.
14. Glück S. Consequences of the Convergence of Multiple Alternate Pathways on the Estrogen Receptor in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017; 17(2): 79–90. doi: 10.1016/j.clbc.2016.08.004.
15. Akça K.T., Demirel M.A., Süntar I. The Role of Aromatase Enzyme in Hormone Related Diseases and Plant-Based Aromatase Inhibitors as Therapeutic Regimens. *Curr Top Med Chem.* 2022; 22(3): 229–46. doi: 10.2174/1568026621666211129141631.
16. Wang Y., Jing F., Wang H. Role of Exemestane in the Treatment of Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: A Narrative Review of Recent Evidence. *Adv Ther.* 2022; 39(2): 862–91. doi: 10.1007/s12325-021-01924-2.
17. Zucchini G., Geuna E., Milani A., Aversa C., Martinello R., Montemurro F. Clinical utility of exemestane in the treatment of breast cancer. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 551–63. doi: 10.2147/IJWH.S69475.
18. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thumma A.A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
19. Braal C.L., Jongbloed E.M., Wilting S.M., Mathijssen R.H.J., Koolen S.L.W., Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2021; 81(3): 317–31. doi: 10.1007/s40265-020-01461-2.
20. Notaro U.S., Huber E., Stassi A.F., Ormaechea N.E., Chiaraviglio J.A., Baravalle M.E., Ortega H.H., Rey F., Salvetti N.R. Estrogens receptors, nuclear coactivator 1 and ligand-dependent corepressor expression are altered early during induced ovarian follicular persistence in dairy cattle. *Theriogenology.* 2023; 210: 17–27. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.07.004.
21. Brufsky A.M., Dickler M.N. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist.* 2018; 23(5): 528–39. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
22. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., Cortés J., Diéras V., Patt D., Wildiers H., Hudis C.A., O'Shaughnessy J., Zamora E., Yardley D.A., Frenzel M., Koustenis A., Baselga J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17): 5218–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2018; 24(21): 5485.
23. Gnani M., Dueck A.C., Frantal S., Martin M., Burstein H.J., Greil R., Fox P., Wolff A.C., Chan A., Winer E.P., Pfeiler G., Miller K.D., Colleoni M., Suga J.M., Rubovsky G., Bliss J.M., Mayer I.A., Singer C.F., Nowecki Z., Hahn O., Thomson J., Wolmark N., Amillano K., Rugo H.S., Steger G.G., Hernando Fernández de Aránguiz B., Haddad T.C., Perelló A., Bellet M., Fohler H., Metzger Filho O., Jallitsch-Halper A., Solomon K., Schurmans C., Theall K.P., Lu D.R., Tenner K., Fesl C., DeMichele A., Mayer E.L.; PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022; 40(3): 282–93. doi: 10.1200/JCO.21.02554.
24. Rugo H.S., Im S.A., Joy A.A., Shparyk Y., Walshe J.M., Sleekman B., Loi S., Theall K.P., Kim S., Huang X., Bananis E., Mahtani R., Finn R.S., Diéras V. Effect of palbociclib plus endocrine therapy on time to chemotherapy across subgroups of patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Post hoc analyses from PALOMA-2 and PALOMA-3. *Breast.* 2022; 66: 324–31. doi: 10.1016/j.breast.2022.11.005.
25. Xu B., Hu X., Li W., Sun T., Shen K., Wang S., Cheng Y., Zhang Q., Cui S., Tong Z., Geng C., Song E., Huang C.S., Sriuranpong V., Ngan R.K.C., Chia Y.H., Wang X., Zhao H. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer.* 2022; 175: 236–45. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.012.
26. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10): 942–50. doi: 10.1056/NEJMoa2114663.
27. Ji J., Zhang Z., He X., Pan G., Li G., Lv J., Xu Y., Xie M., Feng J., Wang W., Liu B., Ma J., Wang X. A novel ribociclib derivative WXJ-103 exerts anti-breast cancer effect through CDK4/6. *Anticancer Drugs.* 2023; 34(7): 803–15. doi: 10.1097/CAD.0000000000001475.
28. Cristofanilli M., Rugo H.S., Im S.A., Slamon D.J., Harbeck N., Bondarenko I., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Iwata H., O'Leary B., André F., Loibl S., Bananis E., Liu Y., Huang X., Kim S., Lechuga Frean M.J., Turner N.C. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(16): 3433–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
29. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M., Zhang Q.Y., Martinez Rodriguez J.L., Campone M., Hamilton E., Sohn J., Guarneri V., Okada M., Boyle F., Neven P., Cortés J., Huober J., Wardley A., Tolaney S.M., Cicin I., Smith I.C., Frenzel M., Headley D., Wei R., San Antonio B., Hulstijn M., Cox J., O'Shaughnessy J., Rastogi P.; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 3987–98. doi: 10.1200/JCO.20.02514.
30. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Huang C.S., Huober J., Jaliffe G.G., Cicin I., Tolaney S.M., Goetz M.P., Rugo H.S., Senkus E., Testa L., Del Mastro L., Shimizu C., Wei R., Shahir A., Munoz M., San Antonio B., André V., Harbeck N., Martin M.; monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(1): 77–90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
31. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivrot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Conte P., Lu Y., Barriga S., Hurt K., Frenzel M., Johnston S., Llombart-

Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(1): 116–24. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

32. Moreau-Bachelard C, Robert M, Gourmelon C, Bourbouloux E, Patsouris A, Frenel J.S., Campone M. Evaluating everolimus for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2023; 24(10): 1105–11. doi: 10.1080/14656566.2023.2214677.

33. Prat A, Brase J.C., Cheng Y, Nuciforo P, Paré L, Pascual T, Martínez D., Galván P, Vidal M, Adamo B, Hortobagyi G.N., Baselga J., Ciruelos E. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A PAM50 Intrinsic Subtype Analysis of BOLERO-2. *Oncologist.* 2019; 24(7): 893–900. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0407.

34. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris H.A., Schellens J.H.M., Middleton M.R., Berlin J., Schuler M., Gil-Martin M., Rugo H.S., Seggewiss-Bernhardt R., Huang A., Bootle D., Demansee D., Blumenstein L., Coughlin C., Quadt C., Baselga J. Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(13): 1291–9. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 361. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 361.

35. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo H.S., Iwata H., Conte P, Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

36. Andrikopoulou A, Chatziniakolaou S, Panourgias E, Kaparelou M, Lontos M., Dimopoulos M.A., Zagouri F. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *Breast.* 2022; 63: 157–67. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.018.

37. Shagufa, Ahmad I, Mathew S, Rahman S. Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer. *RSC Med Chem.* 2020; 11(4): 438–54. doi: 10.1039/c9md00570f.

38. Llombart-Cussac A, Pérez-García J.M., Bellet M., Dalenc F, Gil-Gil M., Ruiz-Borrego M., Gavilá J., Sampayo-Cordero M., Aguirre E., Schmid P., Marmé F., Di Cosimo S., Gligorov J., Schneeweiss A., Albanell J., Zamora P., Wheatley D., Martínez-de Dueñas E., Amillano K., Malfetone A., Cortés J.; PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1791–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4301. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): 1729.

39. Ma C.X., Luo J., Freedman R.A., Pluard T.J., Nangia J.R., Lu J., Valdez-Albini F., Cobleigh M., Jones J.M., Lin N.U., Winer E.P., Marcom P.K., Thomas S., Anderson J., Haas B., Bucheit L., Bryce R., Lalani A.S., Carey L.A., Goetz M.P., Gao F., Kimmick G., Pegram M.D., Ellis M.J., Bose R. The Phase II MuthHER Study of Neratinib Alone and in Combination with Fulvestrant in HER2-Mutated, Non-amplified Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(7): 1258–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3418.

40. Huang J., Huang P., Shao X.Y., Sun Y., Lei L., Lou C.J., Ye W.W., Chen J.Q., Cao W.M., Huang Y., Zheng Y.B., Wang X.J., Chen Z.H. Efficacy of fulvestrant 500mg in Chinese postmenopausal women with advanced/recurrent breast cancer and factors associated with prolonged time-to-treatment failure: A retrospective case series. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(29). doi: 10.1097/MD.00000000000020821.

41. Bidard F.C., Kaklamani V.G., Neven P., Streich G., Montero A.J., Forget F., Mouret-Reynier M.A., Sohn J.H., Taylor D., Harnden K.K., Khong H., Kocsis J., Dalenc F., Dillon P.M., Babu S., Waters S., Deleu I., García Sáenz J.A., Bria E., Cazzaniga M., Lu J., Aftimos P., Cortés J., Liu S., Tonini G., Laurent D., Habboubi N., Conlan M.G., Bardia A. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal

Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(28): 3246–56. doi: 10.1200/JCO.22.00338. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023; 41(23): 3962.

42. Bardia A., Chandarlapaty S., Linden H.M., Ulaner G.A., Gosselin A., Cartot-Cotton S., Cohen P., Doroumian S., Paux G., Celanovic M., Pelekanou V., Ming J.E., Ternès N., Bouaboula M., Lee J.S., Bauchet A.L., Campone M. AMEERA-1 phase 1/2 study of amcenestrant, SAR439859, in postmenopausal women with ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 4116. doi: 10.1038/s41467-022-31668-8.

43. Campone M., Bidard F.C., Neven P., Wang L., Ling B., Dong Y., Paux G., Herold C., De Giorgi U. AMEERA-4: a randomized, preoperative window-of-opportunity study of amcenestrant versus letrozole in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2023; 25(1): 141. doi: 10.1186/s13058-023-01740-2.

44. Hurvitz S.A., Bardia A., Quiroga V., Park Y.H., Blancas I., Alonso-Romero J.L., Vasiliev A., Adamchuk H., Salgado M., Yardley D.A., Berzoy O., Zamora-Auñón P., Chan D., Spera G., Xue C., Ferreira E., Badovinac Crnjevic T., Pérez-Moreno P.D., López-Valverde V., Steinseifer J., Fernando T.M., Moore H.M., Fasching P.A.; coopERA Breast Cancer study group. Neoadjuvant palbociclib plus either giredestrant or anastrozole in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (coopERA Breast Cancer): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(9): 1029–41. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00268-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2023; 24(11).

45. Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C., Horgan K., Kirwan C., Mallon E., Sibbering M., Skene A., Vidya R., Cheang M., Banerji J., Morden J., Sidhu K., Dodson A., Bliss J.M., Dowsett M. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after preoperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1443–54. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(12).

46. Jhaveri K., Juric D., Yap Y.S., Cresta S., Layman R.M., Duhoux F.P., Terret C., Takahashi S., Huober J., Kundamal N., Sheng Q., Balbin A., Ji Y., He W., Crystal A., De Vita S., Curigliano G. A Phase I Study of LSZ102, an Oral Selective Estrogen Receptor Degradation, with or without Ribociclib or Alpelisib, in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(21): 5760–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1095.

47. Qin H., Zhang Y., Lou Y., Pan Z., Song F., Liu Y., Xu T., Zheng X., Hu X., Huang P. Overview of PROTACs Targeting the Estrogen Receptor: Achievements for Biological and Drug Discovery. *Curr Med Chem.* 2022; 29(22): 3922–44. doi: 10.2174/092986732866621110101018.

48. Puyang X., Furman C., Zheng G.Z., Wu Z.J., Banka D., Aithal K., Agoulnik S., Bolduc D.M., Buonamici S., Caleb B., Das S., Eckley S., Fekkes P., Hao M.H., Hart A., Houtman R., Irwin S., Joshi J.J., Karr C., Kim A., Kumar N., Kumar P., Kuznetsov G., Lai W.G., Larsen N., Mackenzie C., Martin L.A., Melchers D., Moriarty A., Nguyen T.V., Norris J., O'Shea M., Pancholi S., Prajapati S., Rajagopalan S., Reynolds D.J., Rinkunas V., Rioux N., Ribas R., Siu A., Sivakumar S., Subramanian V., Thomas M., Vaillancourt F.H., Wang J., Wardell S., Wick M.J., Yao S., Yu L., Warmuth M., Smith P.G., Zhu P., Korpil M. Discovery of Selective Estrogen Receptor Covalent Antagonists for the Treatment of ER α WT and ER α MUT Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2018; 8(9): 1176–93. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1229.

49. Gu G., Tian L., Herzog S.K., Rechoum Y., Gelsomino L., Gao M., Du L., Kim J.A., Dustin D., Lo H.C., Beyer A.R., Edwards D.G., Gonzalez T., Tsimelzon A., Huang H.J., Fernandez N.M., Grimm S.L., Hilsenbeck S.G., Liu D., Xu J., Alaniz A., Li S., Mills G.B., Janku F., Kittler R., Zhang X.H., Coarfa C., Foulds C.E., Symmans W.F., Andò S., Fuqua S.A.W. Hormonal modulation of ESR1 mutant metastasis. *Oncogene.* 2021; 40(5): 997–1011. doi: 10.1038/s41388-020-01563-x. Erratum in: *Oncogene.* 2022; 41(3): 460.

Поступила/Received 14.12.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 25.03.2024
Принята к публикации/Accepted 03.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Усеинова Асие Наримановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 9031-2079. ORCID: 0000-0003-0725-5455.

Калиберденко Виталий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 8395-2187. ORCID: 0000-0003-1693-3190.

Марьяненко София Павловна, студентка 6-го курса, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт

им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 7108-3318. ORCID: 0000-0003-0765-5336.

Аль-Нсоур Джамал Мустафа, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 4345-5386. ORCID: 0000-0003-2121-6735.

Коренькова Анастасия Андреевна, студентка 6-го курса, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь, Россия). SPIN-код: 5563-4552. ORCID: 0009-0007-9845-2484.

ВКЛАД АВТОРОВ

Усеинова Асие Наримановна: общее руководство проектом, научное редактирование.

Калиберденко Виталий Борисович: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Марьяненко София Павловна: написание черновика статьи.

Аль-Нсоур Джамал Мустафа: общее руководство проектом, научное редактирование.

Коренькова Анастасия Андреевна: сбор и обработка данных.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Asie N. Useinova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-0725-5455.

Vitaliy B. Kaliberdenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-1693-3190.

Sofia P. Maryanenko, 6th year student, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-0765-5336.

Jamal M. Al-Nsour, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0000-0003-2121-6735.

Anastasia A. Korenkova, 6th year student, S.I. Georgievsky Medical Institute of Order of the Red Banner of Labor, Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Russia). ORCID: 0009-0007-9845-2484.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Asie N. Useinova: general project management, scientific editing.

Vitaliy B. Kaliberdenko: final approval of the published version of the manuscript.

Sofia P. Maryanenko: drafting of the manuscript.

Jamal M. Al-Nsour: general project management, scientific editing.

Anastasia A. Korenkova: data collection and processing.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-168-177

УДК: 616-006.66-08



Для цитирования: Макарова М.И., Давыдова Д.А., Богуш-Вишневская Е.Н., Щербакова А.А., Гамаюнов С.В., Ермолаева А.М., Гришаков В.В., Шумская И.С. Редкая опухоль – метастатическая дигитальная папиллярная аденокарцинома: обзор литературы, клинический случай успешной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 168–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-168-177

For citation: Makarova M.I., Davydova D.A., Bogush-Vishnevskaya E.N., Shcherbakova A.A., Gamayunov S.V., Ermolaeva A.M., Grishakov V.V., Shumskaia I.S. A rare tumour – metastatic digital papillary adenocarcinoma: literature review, clinical case of successful therapy. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 168–177. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-168-177

РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ – МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ДИГИТАЛЬНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ

М.И. Макарова¹, Д.А. Давыдова², Е.Н. Богуш-Вишневская¹, А.А. Щербакова¹,
С.В. Гамаюнов¹, А.М. Ермолаева¹, В.В. Гришаков^{3,4}, И.С. Шумская^{1,5}

¹ГБУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40»

Россия, 603083, г. Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, 71

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Россия, 143515, Московская область, пос. Истра, 27

⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»

Россия, 115088, г. Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9

⁵ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Аннотация

Дигитальная папиллярная аденокарцинома (ДПА) – редкое злокачественное новообразование потовых желез, которое впервые было описано Хельвигом в 1979 г., а затем классифицировано Као в 1987 г. Чаще всего ДПА возникает у мужчин 50–70 лет и характеризуется относительно благоприятным течением. В большинстве случаев радикальное иссечение опухоли приводит к излечению. Однако у 14–47 % больных возникают отдаленные метастазы с преимущественным поражением легких (70 %). Наиболее интересным представляется изучение этиологии и патогенеза этого редкого онкологического заболевания, особенностей его молекулярно-генетического профиля. В настоящее время нет однозначного подхода к лечению метастатической ДПА, описаны единичные случаи использования химиотерапии. **Цель исследования** – проанализировать современные данные о патогенезе ДПА, особенностях диагностики и используемых методах лечения, а также представить первый описанный в научной литературе клинический случай лечения диссеминированной дигитальной карциномы ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Medline, Pubmed и др. с 1984 по 2023 г., 21 источник был включен в данный обзор. **Описание клинического случая.** Представлен редкий случай метастатической дигитальной папиллярной карциномы у мужчины (23 года) с манифестацией заболевания в возрасте 14 лет. Недостаточная настороженность и осведомленность онкологов и морфологов не позволили своевременно диагностировать злокачественную опухоль, даже в случае 3 местных рецидивов болезни. Только биопсия метастатического узла в легких с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием архивного и нового материала позволила поставить правильный диагноз. При этом выявлены 2 потенциальные мишени, которые можно использовать для контроля заболевания: позитивная экспрессия андрогеновых рецепторов и экспрессия PD-L1 с CPS=20. Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ипилимумаба и ниволумаба) позволило получить частичный ответ с последующей стойкой стабилизацией.

Ключевые слова: дигитальная папиллярная аденокарцинома, редкая опухоль, опухоль кисти, иммунотерапия.

A RARE TUMOUR – METASTATIC DIGITAL PAPILLARY ADENOCARCINOMA: LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL THERAPY

M.I. Makarova¹, D.A. Davydova², E.N. Bogush-Vishnevskaya¹, A.A. Shcherbakova¹, S.V. Gamayunov¹, A.M. Ermolaeva¹, V.V. Grishakov^{3,4}, I.S. Shumskaia^{1,5}

¹Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center
190, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

²City Clinical Hospital No. 40

71, Yuri Smirnov St., Nizhny Novgorod, 603083, Russia

³Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department

27, pos. Istra, Moscow region, Krasnogorsk, 143515, Russia

⁴Research Institute of Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department

9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁵Privolzhsky Research Medical University

10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Digital papillary adenocarcinoma (DPA) is a rare malignant neoplasm of sweat glands, which was first described by Helwig in 1979 and then classified by Kao in 1987. This disease most often occurs in men aged 50–70 years and is characterized by a relatively favorable prognosis. In most cases, radical excision of the tumor leads to cure. However, 14–47 % of patients develop distant metastases with predominant lung involvement (70 %). The study of etiology and pathogenesis of this rare cancer and its molecular genetic profile seems to be interesting. Currently, there is no clear approach to the treatment of metastatic DPA, but sporadic cases of using chemotherapy have been reported. **Aim of the study:** to analyze current data on the pathogenesis of DPA, diagnostic features and treatment methods used, as well as to present the first clinical case of treatment of disseminated digital carcinoma with immune checkpoint inhibitors described in scientific literature. **Material and Methods.** A search of available literature published in Medline, Pubmed, etc. databases from 1984 to 2023 was performed, 21 sources were included in this review. **Clinical Case Description.** We present a rare case of metastatic digital papillary carcinoma in a 23-year-old male with disease manifestation at the age of 14 years. Lack of vigilance and awareness of oncologists and morphologists did not allow timely diagnosis of malignancy, even in case of 3 local recurrences of the disease. Only biopsy of a metastatic lung nodule with histological and IHC examination (of archival and new material) made it possible to make a correct diagnosis. This case revealed 2 potential targets that could be used for disease control: androgen receptor positive expression and PD-L1 expression with CPS=20. The use of immune response checkpoint inhibitors (ipilimumab + nivolumab) resulted in partial response followed by stable disease.

Key words: digital papillary adenocarcinoma, rare tumor, hand tumor, immunotherapy.

Введение

Дигитальная папиллярная аденокарцинома (ДПА) – редкое злокачественное новообразование потовых желез, которое впервые было описано Хельвигом в 1979 г. [1], а затем классифицировано Као в 1987 г. [2]. Данная опухоль часто представляет собой одиночное медленно растущее, безболезненное образование. В 2004 г. термин «дигитальная папиллярная аденокарцинома» утвержден в «Международной классификации болезней» как злокачественная опухоль кожи, которая объединила 2 наиболее часто используемых названия: «агрессивная дигитальная папиллярная аденома» и «агрессивная папиллярная аденокарцинома» [3, 4].

Пальцы кистей являются доминирующей локализацией (более 80 % случаев), следующая наиболее частая локализация – пальцы стоп [2]. Случаи появления ДПК в неакральных локализациях ред-

ки, в литературе есть описания ДПК в коже скальпа [5], области надколенника, мошонки [6].

Этиология данной опухоли неизвестна. Однако новые исследования показывают связь ее возникновения с инфицированием вирусом HPV42. HPV42 в настоящее время классифицируется как тип HPV «низкого риска» видов Alpha-1 (род Alphapapillomavirus), который не связан с онкогенной трансформацией. Подобно другим неонкогенным типам ВПЧ «низкого риска» (например, ВПЧ6 или 11), ВПЧ42 вызывает доброкачественные бородавки и лишь изредка встречается при раке. Чтобы облегчить онкогенную трансформацию, онкогенные ВПЧ используют свои онкобелки Е6 и Е7 для изменения хода клеточного цикла. Основной мишенью белка Е6 является р53, который подвергается протеасомальной деградации. При исследовании белок Е6 вируса HPV42 не приводил к деградации р53 и таким образом не

показал значимости в развитии злокачественной трансформации. А белок E7 HPV42 оказал влияние на увеличение пролиферативной активности клетки, что способствовало избеганию механизмов старения и в дальнейшем злокачественной трансформации клеток [7, 8].

В недавнем сообщении С.М. Bui et al. [9] описано 8 случаев ДПА, развившихся, по мнению исследователей, с участием 2 различных патогенетических механизмов: мутации BRAF и инфекции ВПЧ низкого риска. При этом ДПА с ВПЧ-инфекцией низкого риска демонстрируют агрессивное течение, высокую степень злокачественности, выраженную плоскоклеточную дифференцировку и BRAF дикого типа. ДПА с мутацией *BRAF V600E* имеют менее агрессивные клинические признаки, low grade дифференцировку, слабо выраженную или отсутствующую плоскоклеточную дифференцировку и отрицательную инфекцию ВПЧ.

Возрастной диапазон появления опухоли широк – от 14 до 83 лет [10], но чаще она развивается у мужчин в возрасте 50–70 лет, средний возраст – 52 года [2]. ДПА вызывает трудности при диагностике, так как существует довольно много патологий, которые являются доброкачественными и имеют морфологическую схожесть с ДПА, например гидраденома, папиллярная эккринная аденома, цистаденома. Кроме того, микроскопически опухоль может быть ошибочно диагностирована как аденокарцинома молочной железы, легких и щитовидной железы.

ДПА обычно представляет собой многоузловое образование, развивающееся в дерме или подкожной клетчатке, с эпидермисом не связана. Границы опухоли варьируют от четких до размытых. В структуре опухоли сочетаются участки солидного, кистозного и папиллярного строения, последние могут иметь или нет фиброваскулярную основу. Типичным паттерном являются тесно расположенные железы, образованные кубическим или низким столбчатым эпителием с нередкой апокринизацией и возможным наличием слоя миоэпителиальных клеток. Цитологическая атипия обычно не выражена, поражения с высокой степенью атипии редки. Митотическая активность крайне вариабельна [11, 12]. В части случаев в опухоли доминируют солидные участки, в солидных опухолях могут встречаться некрозы. Иногда можно видеть фокусы плоскоклеточной метаплазии и светлоклеточные изменения. Строма опухоли гипоклеточная, гиалинизированная, реже – с явлениями миксоматоза. Лимфоваскулярная инвазия встречается редко. В случае четко очерченной опухоли с мягкой цитологической атипией и низкой митотической активностью при первичной диагностике она может быть ошибочно интерпретирована как доброкачественный очаг. По этой причине ранее выделяли агрессивную дигитальную папиллярную аденому.

Однако было показано, что впоследствии такие опухоли могут метастазировать [2], поэтому в настоящее время все такие опухоли классифицируют как дигитальные папиллярные аденокарциномы.

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) клетки ДПА диффузно позитивны к панцитокератину и СК7. Эпителий желез и люминальный край сосочков демонстрируют яркую окраску с антителами к ЕМА и СЕА. Миоэпителиальный слой окрашивается SMA, calponin, p63, и podoplanin (очагово). S100 вариабелен как в люминальных, так и в миоэпителиальных клетках. Индекс пролиферации Ki67 ДПА находится в интервале от 2 до 30 % [12]. В 50 % случаев в опухоли могут выявляться рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов [13, 14].

Дифференциальная диагностика проводится как с доброкачественными опухолями (гидраденома, папиллярная эккринная аденома, апокринная цистаденома), так и злокачественными (микрокистозная аднексальная карцинома, гидраденокарцинома, миоэпителиальная карцинома, метастатические карциномы кожи). В сложных диагностических случаях, особенно при неакральных локализациях, полезно уточнение HPV42-статуса с помощью FISH [15].

Изучение молекулярно-генетического профиля ДПА является актуальным и помогает установить биологию этой опухоли. Описаны случаи выявления мутаций в гене *BRAF V600E* [16], гиперэкспрессии FGFR2 [17]. При других типах злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, меланома, холангиоцеллюлярная карцинома, мутации в гене *BRAF* и гиперэкспрессия FGFR2 ассоциируются с худшим прогнозом. В настоящее время в арсенале онкологов имеются лекарственные препараты, направленные на данные изменения в генотипе опухоли. Ввиду небольшого количества пациентов, а также в связи с выполнением молекулярно-генетического исследования ретроспективно об успехах данной терапии у пациентов с ДПА пока говорить невозможно.

Широкое иссечение с контролем границы резекции рекомендуется в качестве хирургического метода в первой линии лечения местнораспространенной ДПА [11]. По данным литературы, биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) помогает в раннем выявлении и профилактике регионарных метастазов [6]. В серии из 18 пациентов, которым была проведена БСЛУ, в 3 (17 %) случаях обнаружены позитивные СЛУ, из них у 2 больных в последующем появились отдаленные метастазы. У пациентов с негативными СЛУ отдаленные метастазы не отмечены [6]. Из-за редкости этой опухоли нет единого мнения о долгосрочной пользе БСЛУ, и данная опция не применяется в рутинной практике.

В настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость применения адъювантной хи-

миотерапии или облучения. Мы обнаружили только одно описание предоперационной лучевой терапии у 36-летнего мужчины с ДПА, проводившейся с целью уменьшения опухоли. Авторы сообщили о полном патоморфологическом ответе [18].

ДПА – опухоль низкой степени злокачественности, и, если ее диагностировать на ранней стадии и выполнить радикальное лечение, у пациентов будет очень хороший прогноз. После первичного лечения рекомендуется регулярное наблюдение с участием дерматологов и онкологов. Частота метастазирования составляет 14–41 %. Отмечается поражение регионарных лимфатических узлов и легких [2, 10–13].

ДПА имеет затяжное течение и отсроченное появление отдаленных метастазов (описаны случаи возникновения отдаленных метастазов через 6–14–20 лет после возникновения опухоли) [12]. Чаще всего ДПА метастазирует в лимфатические узлы и легкие, а также в мозг, кожу, кости и почки [19]. Даже в случае развития отдаленных метастазов заболевание характеризуется относительно индолентным течением. R. Suchak et al. описывают 3 случая прогрессирующей ДПА с метастазами в легкие, когда пациенты были живы через 24 мес после диссеминации [12]. Поэтому зачастую динамическое наблюдение является приоритетом даже при развитии метастазов. Некоторые авторы предлагают агрессивную хирургическую тактику в случае операбельных метастазов [11]. При метастатической ДПА выбором метода лечения является лекарственная терапия. В литературе описаны случаи применения только цитостатической терапии. T. Kobayashi et al. представили случай применения химиотерапии доцетакселом в дозе 25 мг/м² в еженедельном режиме [14]. Другому пациенту проводилась химиотерапия паклитакселом

и карбоплатином, на фоне которой отмечалась положительная динамика, однако при возникновении нежелательного явления в виде нейропатии курсы терапии были отменены, с течением времени выявлено прогрессирование заболевания, предприняты попытки химиотерапии доцетакселом, затем комбинацией карбоплатина и фторурацила, на фоне которых отмечалось дальнейшее прогрессирование [20]. Также в литературе описаны отдельные случаи применения комбинации этопозида и цисплатина, VP16 без существенного ответа [11]. В 2 других случаях сообщается о лечении комбинацией доксорубина, интерферона и препаратов платины с умеренной эффективностью [21].

Мы представляем опыт применения иммунотерапии у пациента с метастатической дигитальной папиллярной аденокарциномой пальца кисти.

Больной, мужчина 23 лет. Образование в области IV пальца правой кисти выявлено в 2013 г., в возрасте 14 лет, тогда же впервые выполнено иссечение опухоли сухожилия сгибателя IV пальца (гистологическое заключение не сохранилось, со слов родственников, данных о злокачественной опухоли не было). Через год, в 2014 г., а затем еще дважды, в 2015 и 2016 гг., выполнялись иссечения рецидивов данного образования. Заключение о наличии злокачественной опухоли по результатам ИГХ сделано только в 2020 г. (гистологический материал 2015 г.): папиллярная пальцевая аденокарцинома кожи пальца кисти (рис. 1–5).

В 2018 г., в возрасте 19 лет, через 5 лет от момента появления опухоли, по данным КТ органов грудной клетки выявлены очаговые образования в обоих легких. Выполнено оперативное лечебно-диагностическое вмешательство в объеме торакоскопической атипичной резекции верхней и нижней долей левого легкого.

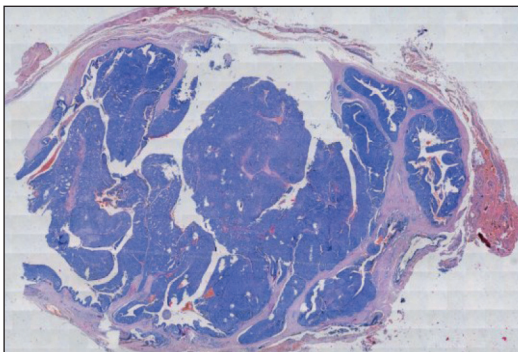


Рис. 1. Микрофото. Общий вид опухоли. Опухоль дольчатого (многоузловой) вида, с четкими контурами, преимущественно солидного строения. Окраска гематоксилином и эозином.

Общий вид сканированного изображения. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 1. Microphoto. Lobulated and multinodular tumor display solid, cystic and papillary areas with fairly clear contours (overall view). Hematoxylin and eosin staining. Scanning view. Note: created by the authors

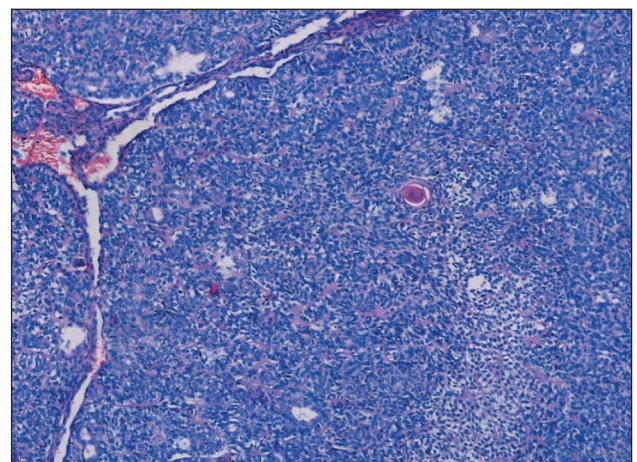


Рис. 2. Участки солидного вида: фокусы плоскоклеточной метаплазии, цитологическая атипия не выражена, митозов нет. Окраска гематоксилином и эозином, ×10. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 2. Microphoto. Solid areas: small foci of squamous metaplasia, mild cytological atypia, no mitosis. Hematoxylin and eosin staining, ×10. Note: created by the authors

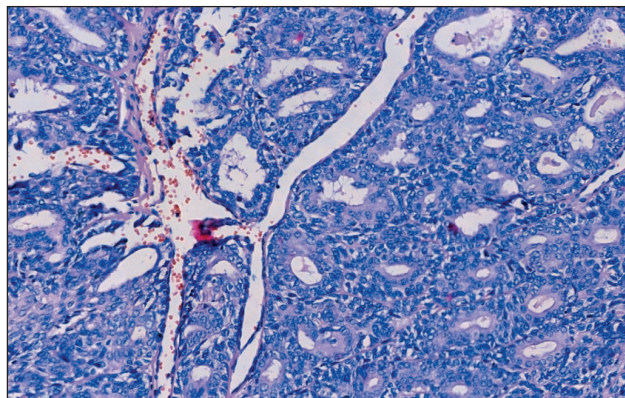


Рис. 3. Микрофото. Многочисленные близко расположенные и сливающиеся железистые структуры из низкого призматического эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 3. Microphoto. Numerous closely spaced and confluent glandular structures from low prismatic epithelium. Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$. Note: created by the authors

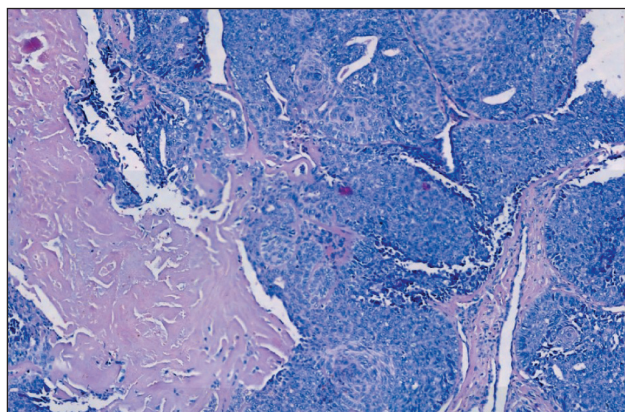


Рис. 5. Микрофото. Гиалинизированная строма. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 5. Microphoto. Hyalinized tumoral stroma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$. Note: created by the authors

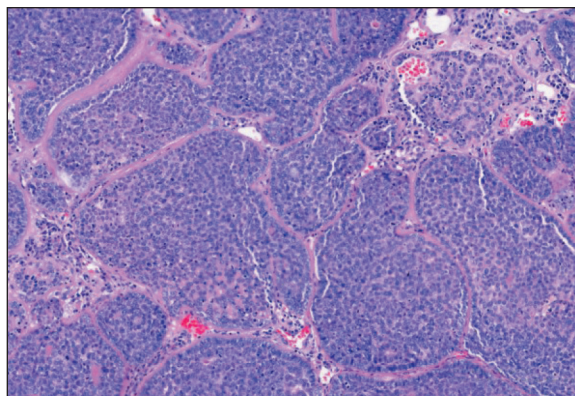


Рис. 7. Микрофото. Опухоль представлена дольками солидного вида с редким формированием люминальных структур. Строма гиалинизирована. Клеточная атипия выражена умеренно. Митотическая активность высокая. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение, $\times 10$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 7. Microphoto. The tumor display solid lobules, rare glandular structure with mild cellular atypia and numerous mitotic figures. Stroma hyalinized. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$. Note: created by the authors

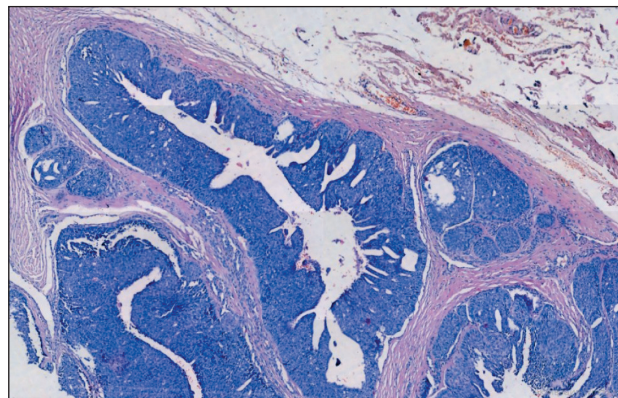


Рис. 4. Микрофото. Участки опухоли с кистозной трансформацией, наличием истинных папиллярных и псевдопапиллярных структур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 4. Microphoto. Tumor areas with cystic transformation and true papillary and pseudopapillary structures. Hematoxylin and eosin staining, $\times 5$. Note: created by the authors

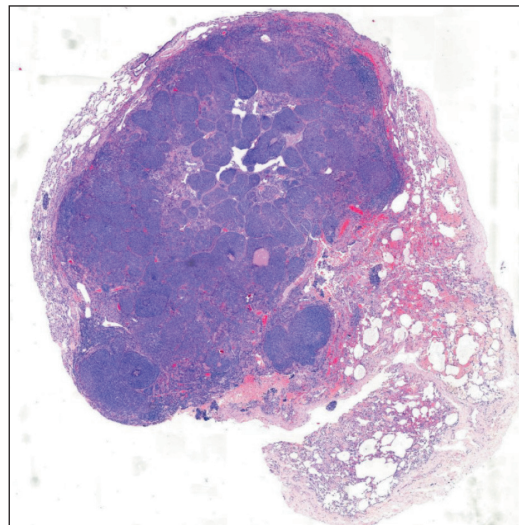


Рис. 6. Микрофото. Общий вид метастатического очага в легком. Окраска гематоксилином и эозином. Общий вид сканированного изображения.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 6. Microphoto. Metastatic focus in the lung (overall view). Hematoxylin and eosin staining. Scanning view.

Note: created by the authors

По данным гистологического исследования с последующим ИГХ, а также по результатам пересмотра гистологических препаратов первичной опухоли (2013), полученных при иссечении образования IV пальца правой кисти и рецидивов, верифицирован диагноз: папиллярная аденокарцинома кожи пальца кисти с метастазами в легких (рис. 6, 7).

В послеоперационном периоде лекарственная и лучевая терапии не проводились. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Пациент регулярно проходил контрольные обследования в течение года, наблюдался небольшой рост очагов в легких в рамках стабилизации. Через год после операции на легком (через 7 лет после вы-

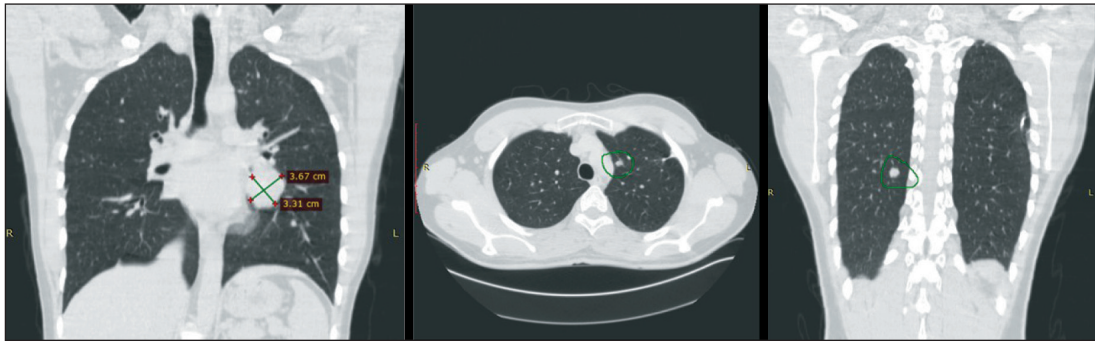


Рис. 8. КТ органов грудной клетки в начале лечения (декабрь 2020 г.). Очаги в легких с обеих сторон, отрицательная динамика по критериям RECIST 1.1 (по сравнению с сентябрем 2020 г. – за 3 мес наблюдения) в виде увеличения размеров крупного очага слева и части мелких очагов с обеих сторон. Количество очагов не увеличилось. Примечание: снимки выполнены авторами

Fig. 8. CT scan of the chest at the start of treatment (December 2020). Lung lesions on both sides, negative dynamics according to RECIST 1.1 criteria (compared to September 2020 – for 3 months of follow-up) in the form of an increase in the size of a large lesion on the left and some small foci at both sides. The number of foci did not increase. Note: created by the authors

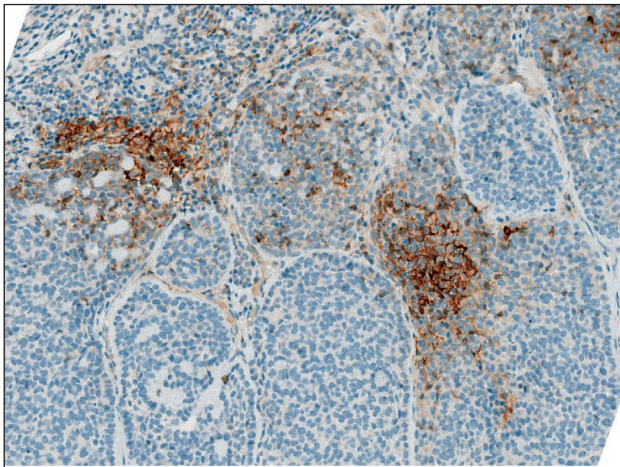


Рис. 9. Микрофото. Реакция с PD-L1 – антиген экспрессируется на мембранах как опухолевых клеток, так и клеток воспалительного инфильтрата. ИГХ, реакция с PDL1 (sp263), $\times 10$. Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 9. Microphoto. Immunohistochemical staining of PDL1 – the antigen is expressed both on the membranes of tumor cells and cells of the inflammatory infiltrate. IHC, PDL1(sp263), $\times 10$. Note: created by the authors

явления первичной опухоли) по данным КТ органов грудной клетки выявлено прогрессирование заболевания – продолженный рост метастатических очагов в обоих легких. Радикальное оперативное лечение не представлялось возможным, рассматривались варианты повторной паллиативной операции на левом легком в объеме резекции нижней доли, вплоть до нижней лобэктомии слева (с учетом расположения метастатической опухолевого узла в корне нижней доли и потенциальной опасности сдавления бронха и инвазии нижней легочной вены данным опухолевым узлом) (рис. 8).

Для подбора оптимальной схемы лекарственного лечения гистологический материал пациента был направлен на дополнительные ИГХ и молекулярно-генетические исследования. Получены следующие результаты: опухоль с отрица-

тельным статусом по рецепторам эстрогена и прогестерона, Her2/neu; выявлена позитивная экспрессия рецепторов андрогенов; ИГХ-признаков микросателлитной нестабильности не выявлено; при ИГХ выявлена яркая цитоплазматическая реакция в 25 % опухолевых клеток на ALK (с использованием антител анти – ALK (D5F3), при FISH-исследовании транслокация ALK не подтвердилась; опухоль позитивна по экспрессии PD-L1 (CPS=20) (с использованием моноклональных антител sp263 и внешних позитивных контролей): TPS – 10 %, TS – 10 %, CPS 20. Следует отметить, что критерии оценки статуса PDL для ДПА не разработаны, поэтому система оценки была выбрана патологом исходя из характера экспрессии (рис. 9); мутаций в гене BRAF не обнаружено; не выявлено перестройки NTRK.

Пациент информирован об ограниченности опций цитостатической терапии. Учитывая позитивный статус по экспрессии PD-L1, принято решение о лекарственной терапии по схеме: Ниволумаб 360 мг в 1-й и 22-й день + ипилимумаб 1 мг/кг в 1-й день; цикл 42 дня. Всего выполнено 7 введений ниволумаба и 4 введения ипилимумаба. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, проявляющаяся уменьшением размеров всех очагов, нивелированием очага в S1–2 слева (рис. 10).

По данным биохимического анализа крови после 7-го введения ниволумаба выявлено нежелательное явление – гепатотоксичность IV степени. Иммунотерапия была приостановлена. Согласно рекомендациям по лечению иммуноопосредованных нежелательных явлений, назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сут, затем в связи с нарастанием токсичности доза преднизолона увеличена до 2 мг/кг, с последующим постепенным снижением дозы. На фоне терапии глюкокортикостероидами явления гепатотоксичности купированы. Учитывая развитие иммуноопосредованного гепатита IV степени, дальнейшее проведение

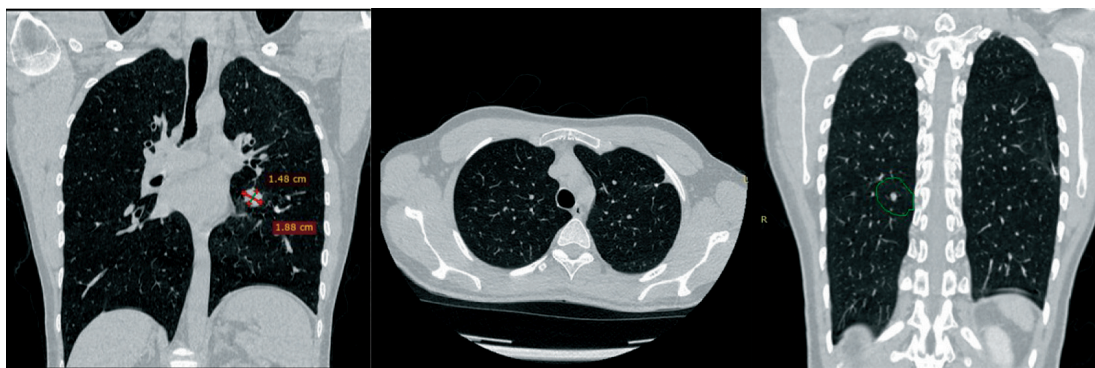


Рис. 10. КТ органов грудной клетки в процессе иммунотерапии: картина метастатического поражения паренхимы легких в стадии лечебного патоморфоза. В сравнении с исследованием от декабря 2020 г. (через 6 мес от начала терапии) отмечается уменьшение размеров всех очагов, нивелирование очага в S1–2 слева. Примечание: снимки выполнены авторами

Fig. 10. CT scan of the chest during immunotherapy: a picture of a metastatic lesion of the lung parenchyma in the stage of therapeutic pathomorphosis. Compared to a study from December 2020 (6 months after the start of therapy), there is a decrease in the size of all foci, leveling of the lesion in S1–2 on the left. Note: created by the authors

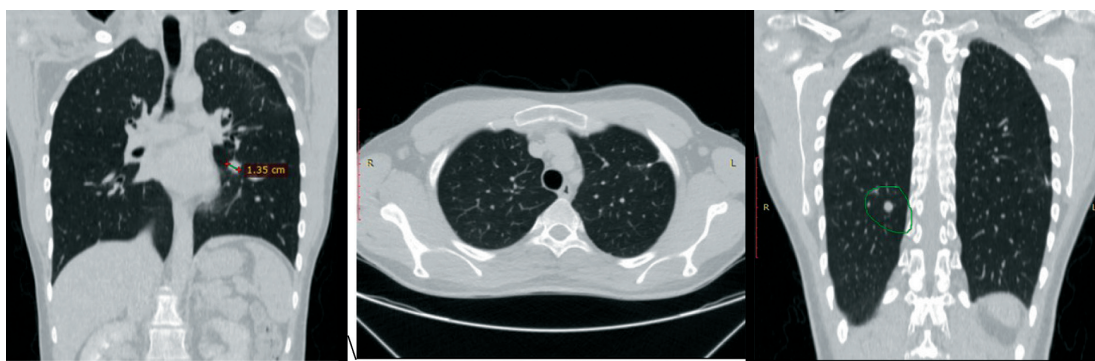


Рис. 11. КТ органов грудной клетки через год после окончания иммунотерапии. Дополнительные образования в легких с обеих сторон без изменения количества. Слева без динамики, по сравнению с исследованиями от 18.03.22 и 24.06.22. Справа размеры образования в S6 не изменились, снизилась активность накопления контраста, по сравнению с исследованием от 24.06.22 – положительная динамика. Примечание: снимки выполнены авторами

Fig. 11. CT scan of the chest one year after the end of immunotherapy. Additional lesions in the lungs on both sides without changing the number. On the left, no dynamics compared to 03/18/2022 and 06/24/2022. On the right, the size of the formation in S6 did not change, the activity of contrast accumulation decreased compared to the study on June 24, 2022 – positive dynamics. Note: created by the authors

иммунотерапии сопряжено с высоким риском осложнений, и она была отменена.

На момент окончания терапии по данным КТ новых очаговых образований в легких не выявлено. Сохранились солидные образования левого и правого легких, аксиллярная лимфаденопатия (стабилизация процесса). Пациент регулярно проходит контрольное обследование, и до настоящего времени отмечается стабилизация с некоторым уменьшением накопления контраста в некоторых метастатических очагах в легких. Период наблюдения составил 37 мес от момента начала иммунотерапии, пациент жив без признаков прогрессирования заболевания, с сохраняющейся положительной динамикой по данным контрольной КТ в феврале 2024 г.

Обсуждение

Дигитальная папиллярная карцинома является редким злокачественным новообразованием. Мы представили редкий случай дигитальной папиллярной карциномы с манифестацией заболевания

в возрасте 14 лет. Недостаточные настороженность и осведомленность онкологов и морфологов не позволили своевременно диагностировать злокачественную опухоль даже в случае 3 местных рецидивов болезни. Только биопсия метастатического узла в легких с гистологическим и ИГХ исследованием (архивного и нового материала) позволила поставить правильный диагноз.

При местнораспространенном процессе возможно было проведение оперативного лечения в радикальном варианте, наиболее эффективной в этой ситуации является ампутация пальца кисти. Безусловно, каждый случай ДПА должен быть обсужден мультидисциплинарной командой, так как даже в случае метастатического поражения агрессивная хирургическая тактика, лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия могут быть полезны. При распространенном метастатическом процессе наши возможности ограничены проведением цитостатической лекарственной терапии на основе весьма скудных публикаций по этому вопросу. Результаты применения ци-

тостатиков, таких как цисплатин, карбоплатин, этопозид, митомицин, доксорубин, не являются обнадеживающими. Учитывая орфанность данной болезни, важным представляется проведение исследований (иммуногистохимических, а оптимально и генетических (NGS)), направленных на выяснение характеристик опухоли, а также ее микроокружения, особенно у молодых пациентов. Полученные результаты, возможно, позволят не только определить драйверы этиологии и патогенеза заболевания, но и подобрать варианты лекарственной терапии. Недавние публикации показали ключевую роль двух патогенетических факторов в развитии ДПА: мутации в гене BRAF и вируса папилломы человека. В представленном случае мы выявили 2 потенциальные мишени, которые можно было использовать для контроля заболевания: по-

зитивную экспрессию андрогеновых рецепторов и экспрессию PD-L1 с CPS=20. В доступных литературных источниках мы не обнаружили опыта использования антиандрогенной терапии, а также данных об эффективности иммунотерапии. Попытка проведения иммунотерапии на основании только одного, возможно, предиктивного маркера оказалась успешной. Это открывает нам перспективы для дальнейшего изучения данной опухоли, ее морфологических и генетических характеристик с целью подбора оптимальной схемы лечения. Подход, основанный на поиске потенциальных мишеней, может облегчить онкологу принятие решения о лечебной тактике и продлить жизнь пациента с метастатической дигитальной папиллярной аденокарциномой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Helwig E.B. Eccrine acrospiroma. J Cutan Pathol. 1984; 11(5): 415–20. doi: 10.1111/j.1600-0560.1984.tb00398.x.
2. Kao G.F., Helwig E.B., Graham J.H. Aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma. A clinicopathological study of 57 patients, with histochemical, immunopathological, and ultrastructural observations. J Cutan Pathol. 1987; 14(3): 129–46. doi: 10.1111/j.1600-0560.1987.tb00488.x.
3. Pathology and Genetics of Skin Tumours. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2006.
4. Digital papillary adenocarcinoma. WHO Classification of Skin Tumours. Lyon: IARC Press, 2018.
5. Balci M.G., Tayfur M., Deger A.N., Cimen O., Eken H. Aggressive papillary adenocarcinoma on atypical localization: A unique case report. Medicine (Baltimore). 2016; 95(28). doi: 10.1097/MD.00000000000004110.
6. Bartelstein M.K., Schwarzkopf E., Busam K.J., Brady M.S., Athanasian E.A. Sentinel lymph node biopsy predicts systemic recurrence in digital papillary adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2020; 122(7): 1323–7. doi: 10.1002/jso.26170.
7. Cascardo C.A., Cornell G., Moesch J.R. Human papillomavirus 42-associated digital papillary adenocarcinoma. JAAD Case Rep. 2022; 32: 52–4. doi: 10.1016/j.jder.2022.10.038.
8. Leiendecker L., Neumann T., Jung P.S., Cronin S.M., Steinacker T.L., Schleiffer A., Schutzbier M., Mechtler K., Kervarrec T., Laurent E., Bachiri K., Coyaud E., Murali R., Busam K.J., Itzinger-Monshi B., Kirnbauer R., Cerroni L., Calonje E., Rütten A., Stubenrauch F., Griewank K.G., Wiesner T., Obenaus A.C. Human Papillomavirus 42 Drives Digital Papillary Adenocarcinoma and Elicits a Germ Cell-like Program Conserved in HPV-Positive Cancers. Cancer Discov. 2023; 13(1): 70–84. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0489.
9. Bui C.M., Pukhalskaya T., Smoller B.R., Zengin H.B., Heneidi S., Vail E., Makhoul E., Balzer B. Two distinct pathogenic pathways of digital papillary adenocarcinoma – BRAF mutation or low-risk HPV infection. J Cutan Pathol. 2023; 50(6): 568–76. doi: 10.1111/cup.14386.
10. Rismiller K., Knackstedt T.J. Aggressive Digital Papillary Adenocarcinoma: Population-Based Analysis of Incidence, Demographics, Treatment, and Outcomes. Dermatol Surg. 2018; 44(7): 911–7. doi: 10.1097/DSS.0000000000001483.
11. Duke W.H., Sherrod T.T., Lupton G.P. Aggressive digital papillary adenocarcinoma (aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma revisited). Am J Surg Pathol. 2000; 24(6): 775–84. doi: 10.1097/00000478-200006000-00002.
12. Suchak R., Wang W.L., Prieto V.G., Ivan D., Lazar A.J., Brenn T., Calonje E. Cutaneous digital papillary adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases of a rare neoplasm with new observations. Am J Surg Pathol. 2012; 36(12): 1883–91. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826320ec.
13. Weingertner N., Gressel A., Battistella M., Cribier B. Aggressive digital papillary adenocarcinoma: A clinicopathological study of 19 cases. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(3): 549–58. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.028.
14. Kobayashi T., Hiura A., Oishi K., Maeda S., Le Pavoux A.J., Ohara K., Uruga H. Aggressive Digital Papillary Adenocarcinoma With Multiple Organ Metastases: A Case Report and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 2016; 38(12): 910–4. doi: 10.1097/DAD.0000000000000703.
15. Vanderbilt C., Brenn T., Moy A.P., Harloe G., Ariyan C., Athanasian E., Busam K.J. Association of HPV42 with digital papillary adenocarcinoma and the use of in situ hybridization for its distinction from acral hidradenoma and diagnosis at non-acral sites. Mod Pathol. 2022; 35(10): 1405–10. doi: 10.1038/s41379-022-01094-8.
16. Trager M.H., Jurkiewicz M., Khan S., Niedt G.W., Geskin L.J., Carvajal R.D. A Case Report of Papillary Digital Adenocarcinoma With BRAFV600E Mutation and Quantified Mutational Burden. Am J Dermatopathol. 2021; 43(1): 57–9. doi: 10.1097/DAD.0000000000001694.
17. Surowy H.M., Giesen A.K., Otte J., Büttner R., Falkenstein D., Friedl H., Meier F., Petzsch P., Wachtmeister T., Westphal D., Wiczorek D., Wruck W., Adjaye J., Rütten A., Redler S. Gene expression profiling in aggressive digital papillary adenocarcinoma sheds light on the architecture of a rare sweat gland carcinoma. Br J Dermatol. 2019; 180(5): 1150–60. doi: 10.1111/bjd.17446.
18. Feldmeyer L., Prieto V.G., Ivan D., Nagarajan P., Tetzlaff M.T., Curry J.L., Belli D., Moon B.S., Torres-Cabala C.A., Aung P.P. Role of radiotherapy in aggressive digital papillary adenocarcinoma. Annals of Clinical and Laboratory Science. 2016; 46(2): 222–4.
19. Gorva A.D., Mohil R., Srinivasan M.S. Aggressive digital papillary adenocarcinoma presenting as a paronychia of the finger. J Hand Surg Br. 2005; 30(5): 534. doi: 10.1016/j.jhsb.2005.01.011.
20. Frey J., Shimek C., Woodmansee C., Myers E., Greer S., Liman A., Adelman C., Rasberry R. Aggressive digital papillary adenocarcinoma: a report of two diseases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(2): 331–9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.038.
21. Bakotic B., Antonescu C.R. Aggressive digital papillary adenocarcinoma of the foot: the clinicopathologic features of two cases. J Foot Ankle Surg. 2000; 39(6): 402–5.

Поступила/Received 26.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.05.2024

Принята к публикации/Accepted 13.06.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Мария Ивановна, онколог 3-го онкологического отделения, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-3523-1744.

Давыдова Диана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 7263-7878. ORCID: 0000-0003-1030-190X.

Богущ-Вишневская Екатерина Николаевна, заведующая поликлиническим отделением, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия).

Щербакова Алена Александровна, онколог 3-го онкологического отделения для проведения химиотерапии стационара № 1, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0009-0001-8965-1904.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, главный врач, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9828-9522. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Ермолаева Алла Мстиславовна, заведующая 3-м онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии стационара № 1, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0001-9549-9841.

Гришаков Виктор Викторович, патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»; специалист организационно-методического отдела по патологической анатомии, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1218-2193.

Шумская Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, начальник химиотерапевтической службы стационара № 1, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 4162-6164. ORCID: 0000-0003-4295-1843.

ВКЛАД АВТОРОВ

Макарова Мария Ивановна: сбор и обработка материала, написание текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Давыдова Диана Анатольевна: описание и анализ медицинских изображений, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Богущ-Вишневская Екатерина Николаевна: описание и анализ медицинских изображений, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Щербакова Алена Александровна: сбор и анализ данных, редактирование статьи.

Гамаюнов Сергей Викторович: анализ данных, редактирование статьи.

Ермолаева Алла Мстиславовна: сбор и анализ данных, редактирование статьи.

Гришаков Виктор Викторович: описание и анализ медицинских изображений.

Шумская Ирина Сергеевна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 01.03.2024).

ABOUT THE AUTHORS

Maria I. Makarova, MD, Oncologist, Medical Oncology Department 3, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-3523-1744.

Diana A. Davydova, MD, PhD, Associate Professor, Pathologist, Pathological Anatomical Department, City Clinical Hospital No. 40 (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0003-1030-190X.

Ekaterina N. Bogush-Vishnevskaya, MD, Head of Outpatient Department, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0009-0005-1514-874X.

Alena A. Shcherbakova, MD, Oncologist, Chemotherapy Department, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0009-0001-8965-1904.

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

Alla M. Ermolaeva, MD, Head of the 3rd Oncology Department of Antitumor Drug Therapy, Hospital No. 1, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0001-9549-9841.

Viktor V. Grishakov, MD, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department; Specialist, Organizational and Methodological Department for Pathological Anatomy, Research Institute of Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1218-2193

Irina S. Shumskaya, MD, PhD, Head of Chemotherapy Department, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional

Clinical Cancer Center; Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics named after prof. or N.E. Yakhontova, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0003-4295-1843.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria I. Makarova: data collection and analysis, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Diana A. Davydova: description and analysis of medical images, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina N. Bogush-Vishnevskaya: description and analysis of medical images, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alena A. Shcherbakova: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Sergey V. Gamayunov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alla M. Ermolaeva: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Viktor V. Grishakov: description and analysis of medical images.

Irina S. Shumskaia: study concept, data collection and analysis, drafting 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 01/03/2024).

Для цитирования: Тонеев Е.А., Фирстов А.А., Нуретдинов Д.И., Савенко Е.Ю., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Карабанова Ю.А. Мелкоклеточный рак пищевода, результаты лечения редкой гистологической формы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-178-185

For citation: Toneev E.A., Firstov A.A., Nuretdinov D.I., Savenko E.Y., Anokhina E.P., Martynov A.A., Karabanova Yu.A. Small cell cancer of the esophagus, treatment outcomes of a rare histological type. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 178–185. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-178-185

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПИЩЕВОДА, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ

Е.А. Тонеев^{1,2}, А.А. Фирстов², Д.И. Нуретдинов², Е.Ю. Савенко³,
Е.П. Анохина¹, А.А. Мартынов¹, Ю.А. Карабанова¹

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель исследования – продемонстрировать результаты лечения двух пациентов с мелкоклеточным раком пищевода. **Описание клинических случаев.** Пациенту М. на первом этапе лечения проведена полихимиотерапия по схеме: этопозид 100 мг/м², внутривенно, в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день до 6 курсов, ланреотид 120 мг подкожно, цикл 28 дней, далее химиолучевое лечение (ХЛТ). Получил 1 курс полихимиотерапии (ПХТ), перенес удовлетворительно. Затем проведен курс 3D-конформной лучевой терапии на область поражения на фоне 2 курсов химиотерапии по схеме: этопозид 120 мг/м² + цисплатин 80 мг/м². На фоне лечения отмечается регрессия дисфагии до I степени. В настоящий момент продолжает лечение по схеме: этопозид 100 мг/м², внутривенно в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день, ланреотид 120 мг, подкожно, цикл 28 дней, переносит удовлетворительно. Пациенту А. проводилась ПХТ по схеме: этопозид 120 мг/м² + цисплатин 80 мг/м². После 4 курсов ПХТ по данным контрольной МСКТ выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров забрюшинных лимфоузлов. Проведен курс дистанционной лучевой терапии на область первичного опухолевого очага. Курс лучевой терапии перенес относительно удовлетворительно. В дальнейшем, в связи с прогрессированием заболевания и ухудшением объективного состояния пациента назначено симптоматическое лечение. Пациент умер от прогрессирования заболевания через 9 мес после постановки диагноза. **Заключение.** Мелкоклеточный рак является редкой гистологической формой злокачественных новообразований пищевода с неблагоприятным прогнозом. Химиолучевое лечение с использованием платиносодержащих схем ПХТ позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса и контроля над заболеванием.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак пищевода, полихимиотерапия, химиолучевая терапия, выживаемость.

SMALL CELL CANCER OF THE ESOPHAGUS, TREATMENT OUTCOMES OF A RARE HISTOLOGICAL TYPE

E.A. Toneev^{1,2}, A.A. Firstov², D.I. Nuretdinov², E.Y. Savenko³, E.P. Anokhina¹, A.A. Martynov¹, Yu.A. Karabanova¹

¹Ulyanovsk Regional Oncology Center

90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia

²Ulyanovsk State University

42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Purpose: To demonstrate treatment outcomes in two patients with small cell esophageal cancer. **Cases reports.** Patient M. was assigned to receive polychemotherapy (PCH) composed of etoposide 100 mg/ m² intravenously on days 1–3 + cisplatin 80 mg/m² on day 1, every 21 days for 6 cycles and lanreotide 120 mg subcutaneously, every 28 days, followed by chemoradiotherapy (CRT). The patient received 1 cycle of PCT, which was well tolerated. Then, the patient received a cycle of 3D-conformal radiation therapy concurrently with 2 cycles of chemotherapy: etoposide 120 mg/m² + cisplatin 80 mg/m². Chemoradiotherapy was well tolerated. Dysphagia regression to grade I was observed. Currently, the patient continues to receive treatment (etoposide 100 mg/ m² intravenously on days 1–3 + cisplatin 80 mg/m² on day 1, every 21 days for 6 cycles and lanreotide 120 mg subcutaneously, every 28 days) and tolerates it well. Patient A. was assigned to receive PCT with etoposide 120 mg/m² + cisplatin 80 mg/m². After 4 cycles of PCT, the follow-up CT images revealed disease progression (enlarged retroperitoneal lymph nodes). The patient underwent external beam radiation therapy to the primary tumor. Radiotherapy was relatively well tolerated. The patient underwent the course of radiation therapy relatively satisfactorily. Due to the progression of the disease, symptomatic treatment was assigned. The patient died 9 months after diagnosis. **Conclusion.** Small cell carcinoma of the esophagus is a rare histological type with poor prognosis. Concurrent platinum-based chemoradiotherapy allows achievement of stable disease and disease control.

Key words: small cell esophageal cancer, polychemotherapy, chemoradiotherapy, survival.

Введение

Рак пищевода (РП) представляет собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний с высокой заболеваемостью и смертностью. В 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 0,6 млн новых случаев и 0,54 млн смертей от РП. Рак пищевода встречается в нескольких гистологических формах: плоскоклеточный рак, аденокарцинома, первичная саркома пищевода, мелкоклеточный рак и редкие типы, такие как лимфома, меланома и др. Большинство видов РП представляют собой плоскоклеточный рак или аденокарциному. Мелкоклеточный рак пищевода (МРП) является редким гистологическим типом данной локализации. Частота встречаемости среди злокачественных новообразований пищевода составляет 0,4–2,8 %. С момента его первого упоминания в 1952 г. в литературе описано лишь несколько сотен случаев МРП. В отечественной литературе упоминается о нескольких клинических наблюдениях больных с МРП [1].

Первичный МРП характеризуется высоким злокачественным потенциалом, с быстрым метастазированием, что определяет негативный прогноз. По данным зарубежных авторов, общая 5-летняя выживаемость при МРП составляет 6,7–18 %

[2, 3]. Редкость патологии объясняет отсутствие консенсуса в отношении стандартов лечения. Рандомизированных исследований для оценки эффективности лечения МРП не проводилось. При выявлении МРП лечение зависит от степени распространенности опухолевого процесса, а также объективного статуса пациента.

С учетом редкости наблюдений в данной публикации демонстрируется тактика лечения двух пациентов с МРП.

Наблюдение 1. Пациент М., 67 лет, обратился в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска в октябре 2023 г. с жалобами на дисфагию, которая появилась в июне 2023 г., за медицинской помощью не обращался. При ухудшении симптоматики выполнил фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в поликлинике по месту жительства, заключение: новообразование нижней трети пищевода (на 32 см от резцов), выполнена биопсия. Направлен в онкологический диспансер для дальнейшего обследования и лечения. При обращении: индекс Карновского 70 % ECOG 1–2 балла. Индекс массы тела 23,24 кг/м².

В ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» выполнена повторная ФГДС: на расстоянии 34 см от края резцов крупнобу-

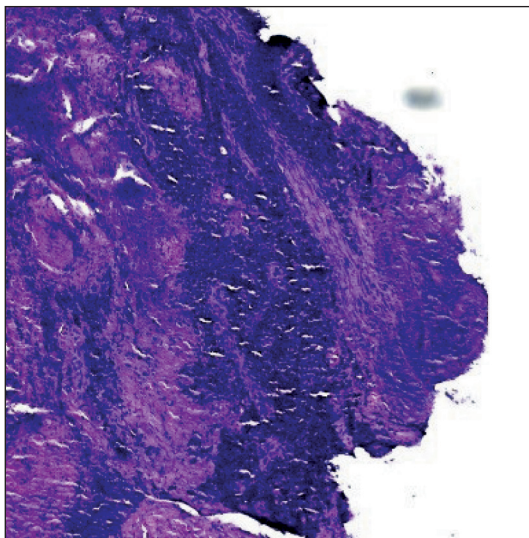


Рис. 1. Микрофото. Мелкоклеточный нейроэндокринный рак пищевода. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 1. Microphoto. Small cell neuroendocrine cancer of the esophagus. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

Note: created by the authors

гристые разрастания слизистой с глубокими изъязвлениями. Стенки ригидные, с контактной кровоточивостью. Протяженность образования до 40 см от края резцов. При микроскопическом исследовании биопсийного материала выявлена опухоль, состоящая из солидных комплексов, в которых определяются клетки малого размера, с минимальной цитоплазмой, с мелкодисперсным хроматином, без четко выраженных ядрышек, отмечаются краш-феномен и высокая митотическая активность (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки позитивны к TTF1, CD56 и Хромогранину, демонстрируют dot-like экспрессию с CK PAN, экспрессия p63 и CK5/6 в опухоли не выявлена, индекс Ki67 до 90 % (рис. 2).

Заключение: мелкоклеточный нейроэндокринный рак пищевода.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлена опухоль средней и нижней трети пищевода, протяженностью 104 мм, признаки метастатического поражения параэзофагеальных и медиастинальных лимфоузлов (от бифуркации до диафрагмы) (рис. 3). По данным КТ органов брюшной полости и МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием отдаленных метастазов не обнаружено. Уровень специфических маркеров в крови: Хромогранин А – 189,50 мкг/л, Серотонин – 52 нг/мл, без признаков карциноидного синдрома.

После дообследования проведен мультидисциплинарный консилиум врачей в составе торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта, постановлен диагноз: Мелкоклеточный рак нижней трети пищевода T3N2M0 III стадии (TNM8) с множественными метастазами в регионарные и средостенные лимфоузлы. Дисфагия II–III степени.

Согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России по лечению нейроэндокринных опухолей (ID:610, год утверждения – 2020), на первом этапе лечения назначена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме: этопозид 100 мг/м², внутривенно в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день, ланреотид 120 мг, подкожно, цикл 28 дней, далее – химиолучевое лечение (ХЛТ). Больной получил 1 курс ПХТ по представленной схеме, перенес удовлетворительно, гематологических осложнений не отмечалось. Далее проведен курс 3D-конформной лучевой терапии РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр, ритм 5 дней в нед) на область первичной опухоли в нижней трети пищевода, а также параэзофагеальных, паратрахеальных и парагастральных лимфоузлов

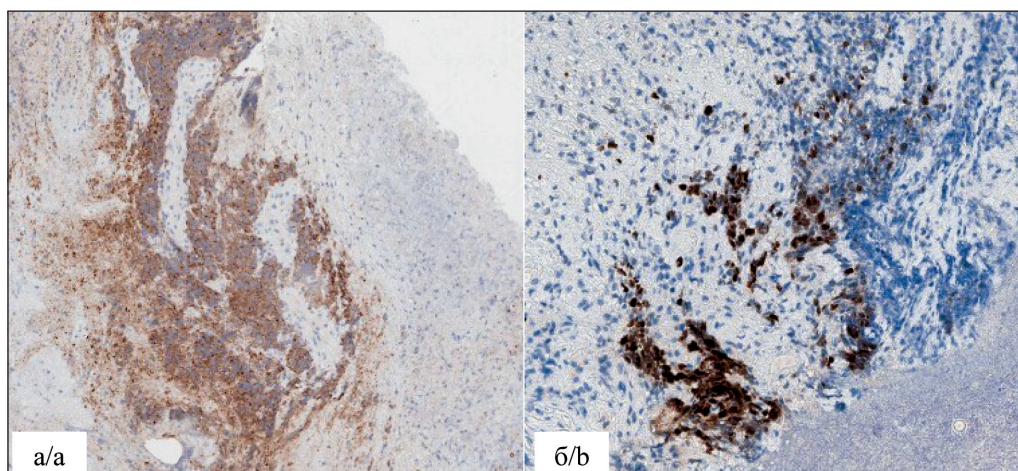


Рис. 2. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Хромогранину (а), $\times 100$ и Ki67 (б), $\times 200$.

Примечание: микрофото выполнено авторами

Fig. 2. Microphoto. Immunohistochemical study with antibodies to Chromogranin (a), $\times 100$ and Ki67 (b), $\times 200$.

Note: created by the authors

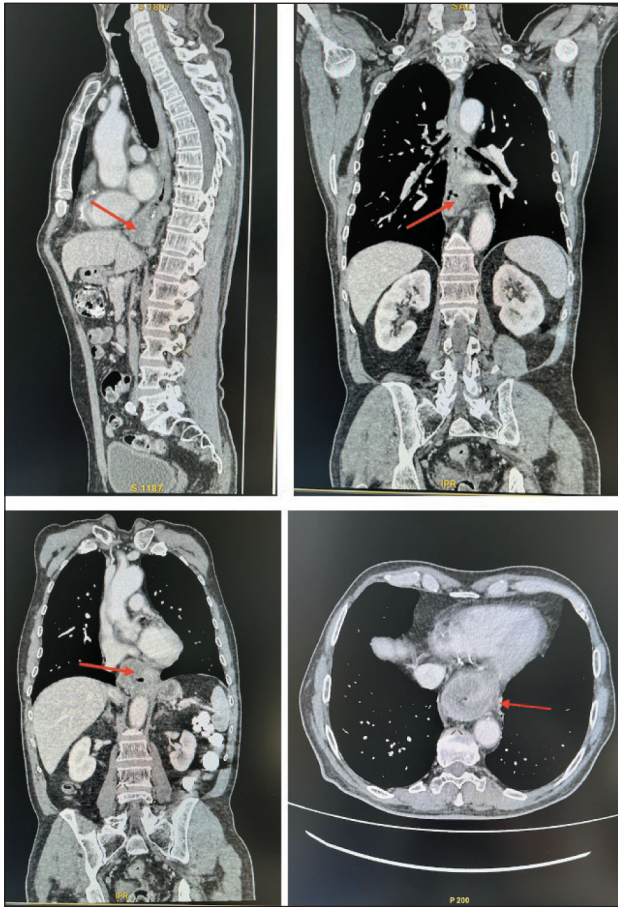


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. Стрелкой указана опухоль нижней трети пищевода.

Примечание: снимки выполнены авторами

Fig. 3. Multispiral computed tomography of the chest and abdominal organs. The arrow indicates the tumor of the lower third of the esophagus. Note: created by the authors

методом IMRT под ежедневным визуальным контролем, аппарат – TomoTherapy HDA, фиксация-подставка под ноги, BreastBoard. На фоне 2 курсов химиотерапии по схеме: этопозид 120 мг/м^2 , внутривенно в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день; цикл 21 день. Перенес ХЛТ удовлетворительно. На фоне проводимого лечения отмечается регрессия дисфагии до 1 степени.

При контрольном обследовании, по данным МСКТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза, МРТ головного мозга с контрастным усилением – положительная динамика (RECIST-PR). Осмотрен химиотерапевтом, рекомендовано продолжить лечение по схеме: этопозид 100 мг/м^2 , внутривенно в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день; цикл 21 день, ланреотид 120 мг , подкожно, цикл 28 дней, до признаков прогрессирования или неприемлемой токсичности. На момент представления статьи продолжает лечение, переносит удовлетворительно.

Наблюдение 2. Пациент А., 55 лет, обратился в ГУЗ «Областной клинический онкологический



Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. Стрелками отмечено поражение забрюшинных лимфоузлов.

Примечание: снимки выполнены авторами

Fig. 4. Multispiral computed tomography of the chest and abdominal organs. The arrows marked the involvement of retroperitoneal lymph nodes. Note: created by the authors

диспансер» г. Ульяновска в апреле 2021 г. с жалобами на дисфагию, боли в эпигастрии по ВАШ 4–6 баллов, недостаточно купируемые приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Впервые указанные жалобы отметил в конце февраля 2021 г., обратился в поликлинику по месту жительства, где по данным ФГДС на расстоянии 34 см от края резцов выявлены крупнобугристые разрастания слизистой с глубокими изъязвлениями. Стенки ригидные, с контактной кровоточивостью. Протяженность образования до 25 см от края резцов, взята биопсия. Направлен в онкологический диспансер на консультацию к торакальному хирургу. При обращении: индекс Карновского 70 % ECOG 2 балла. Индекс массы тела $22,6 \text{ кг/м}^2$.

По данным МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением: опухоль средней и нижней трети пищевода, протяженность поражения 78 мм. Признаки метастатического поражения параэзофагеальных, паракардиальных лимфоузлов. Множественные

очаговые образования в печени до 14 мм, парааортальные лимфоузлы, размером 30×56 мм, интрааортокавальные – 18 мм (рис. 4). При морфологическом исследовании с последующим иммуногистохимическим подтверждением верифицирован мелкоклеточный нейроэндокринный рак пищевода. Уровень специфических маркеров в крови: Хромогранин А – 62,50 мкг/л, Серотонин – 61 нг/мл.

После комплексного дообследования проведен мультидисциплинарный консилиум врачей в составе торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта, постановлен диагноз: Рак нижней трети пищевода cT3N0M1(her) IV стадия, метастазы в печень, лимфоузлы грудной клетки, параэзофагеальные, паракардиальные, парааортальные лимфоузлы. Дисфагия I–II степени. Хронический болевой синдром. С учетом распространенности и гистологической формы опухолевого процесса, согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России по лечению нейроэндокринных опухолей (ID:610, год утверждения – 2020), решением консилиума рекомендована ПХТ по схеме: этопозид 120 мг/м², внутривенно, в 1–3-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день. После 4 курсов ПХТ по данным контрольной МСКТ выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров забрюшинных лимфоузлов (RECIST-PD). В связи с усилением болей в брюшной полости назначены трансдермальные терапевтические системы «фентанил» 75 мкг/час раз в 72 ч, с удовлетворительным эффектом. С учетом выраженного болевого синдрома осмотрен радиотерапевтом, рекомендован курс паллиативной лучевой терапии на забрюшинные лимфоузлы. Проведена дистанционная лучевая терапия на область первичной опухоли и наиболее массивных конгломератов пораженных метастазами забрюшинных лимфатических узлов, РОД 3 Гр. СОД 36 Гр. Лучевая терапия проводилась в статическом режиме на аппарате TomoTherapy HDA, методом IMRT, с ежедневной визуализацией.

В дальнейшем, в связи с прогрессированием заболевания и объективным состоянием пациента (ECOG 3–4 балла) назначено симптоматическое лечение. Пациент умер от прогрессирования заболевания через 9 мес после постановки диагноза.

Обсуждение

Первичный мелкоклеточный рак пищевода является редким гистологическим типом. Впервые данный гистологический тип описан в 1952 г. К. McKeown, и, несмотря на достаточно большой срок, прошедший от первой публикации, данные по МРП очень ограничены [2]. Симптоматика пациентов с МРП, как правило, не отличается от клинических проявлений рака пищевода часто встречающихся гистологических вариантов [3]. В

обоих наших наблюдениях пациенты обратились за медицинской помощью в связи с появлением дисфагии.

Как известно, прогноз пациентов с типичными гистологическими формами РП зависит от степени распространенности и ответа на проводимое лечение, при МРП неблагоприятный прогноз связан с более ранним метастазированием и быстрым прогрессированием на фоне лечения. Обычно пациенты с МРП обращаются за специализированной медицинской помощью при распространенном опухолевом процессе, чаще всего отмечаются раннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и гематогенные метастазы в печень и надпочечники [4, 5]. В наших наблюдениях при обращении у пациентов отмечалось множественное поражение средостенных и забрюшинных лимфатических узлов. В одном случае, кроме этого, имелись множественные метастазы в печень.

Проблема эффективного лечения МРП связана с редкостью данной патологии, отсутствием клинических рекомендаций, стратегия лечения, как правило, зависит от объективного состояния пациента. Н.Н. Wang et al. показали, что хирургическое лечение МРП приводит к снижению продолжительности жизни по сравнению с ХЛТ. Первичная операция с адъювантным лечением или без него привела к неудовлетворительным результатам [6]. М.В. Meng et al. продемонстрировали схожие результаты, по их данным, МРП лучше всего реагирует на мультимодальное лечение, включающее химиотерапию в сочетании с лучевой терапией [7]. В целом, по данным литературы, химиолучевое лечение МРП дает наибольшую медиану выживаемости, равную 45 мес [4]. В наших наблюдениях одному пациенту проведена ХЛТ с положительным эффектом в виде уменьшения размеров основного опухолевого очага, регрессии дисфагии. Во втором наблюдении паллиативная лучевая терапия проводилась с целью уменьшения размеров образования и купирования болевого синдрома, назначение одновременной химиолучевой терапии расценено как нецелесообразное и ввиду тяжести пациента было сопряжено с развитием тяжелых осложнений.

Стандартно схемы химиотерапии при лечении мелкоклеточного рака основаны на применении платины с комбинацией других химиопрепаратов (этопозид, иринотекан, доцетаксел) [8]. Таким образом, при лечении МРП используются такие же схемы, как и при лечении мелкоклеточного рака легкого, и в исследованиях продемонстрирована их эффективность [9]. Использование доксорубина, винкристина и циклофосфида возможно во второй линии химиотерапии [10]. Несмотря на успехи в иммунотерапии рака пищевода, все достижения связаны с лечением преимущественно плоскоклеточных форм данной опухоли [11].

Использование ингибитора PD-L1 (дурвалумаб 1500 мг) и схемы химиотерапии ЕС (этопозид и карбоплатин) стало новым стандартом первой линии терапии мелкоклеточного рака легкого, в литературе показано увеличение 12-месячной выживаемости без прогрессирования при использовании ингибиторов PD-L1 + ЕС по сравнению с ЕС – 18 vs 5 % [12]. Аналогичные результаты получены отечественными и зарубежными исследователями при комбинации химиотерапии с иммунопрепаратом атезолизумаб. В исследовании С.В. Гамаюнова и соавт. продемонстрировано увеличение общей и безрецидивной выживаемости при мелкоклеточном раке легкого при использовании химиотерапии в сочетании с атезолизумабом [13]. К сожалению, применение иммунотерапии при лечении МРП ограничено малым количеством зарубежных исследований и вследствие этого отсутствием в российских клинических рекомендациях ее использования при лечении внелегочных локализаций мелкоклеточного рака.

Согласно метаанализу Al Mansoor et al., общая выживаемость при МРП в зависимости от возраста на момент постановки диагноза для пациентов в возрасте 50 лет и моложе составляла 17,2 мес, для пациентов старше 50 лет – 9,2 мес ($p < 0,005$) [14]. Стадия опухолевого процесса рассматривается как ключевой прогностический фактор выживаемости. При МРП I–IIA стадии медиана выживаемости у пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство, составляет 29 мес по сравнению с 17,4 мес у неоперированных больных. У паци-

ентов с МРП IВ–III стадии, получавших комплексное химиолучевое лечение, медиана общей выживаемости составляет 13,0 мес, у пациентов без лечения – 6,1 мес. Химиолучевое лечение у данной категории пациентов повышает медиану общей выживаемости до 25,7 мес, в то время как у тех, кто был оперирован и получал адъювантную химиотерапию, медиана общей выживаемости составила 12,3 мес. Медиана общей выживаемости при МРП IV стадии у пациентов, получавших химиотерапию, в 3 раза выше, чем при симптоматическом лечении [15]. В наших наблюдениях у пациента с МРП IV стадии срок наблюдения составил 9 мес, у второго пациента с МРП III стадии срок наблюдения на момент представления статьи составляет 6 мес, без признаков прогрессирования на фоне лечения.

Таким образом, первичный мелкоклеточный рак пищевода представляет собой сложную клиническую проблему, которая требует мультидисциплинарного подхода в лечении, а также дальнейшего поиска оптимальных схем терапии, включая исследования по оценке эффективности применения иммунотерапии.

Заключение

Мелкоклеточный рак пищевода является редкой гистологической формой с неблагоприятным прогнозом. Химиолучевое лечение с использованием платиносодержащих схем химиотерапии позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса и контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мамонтов А.С., Франк Г.А., Кузнецов В.В. Мелкоклеточный рак пищевода. Российский онкологический журнал. 2005; (1): 52–4. [Mamontov A.S., Frank G.A., Kuznetsov V.V. Small cell cancer of the esophagus. Russian Oncological Journal. 2005; (1): 52–4. (in Russian)].
2. Gollard R., Ellis C., VanderHarten C. Small cell/neuroendocrine tumors of the esophagus: presentation of two cases and review of the literature. Tumori. 2010; 96(5): 780–3. doi: 10.1177/030089161009600524.
3. Wu Z., Ma J.Y., Yang J.J., Zhao Y.F., Zhang S.F. Primary small cell carcinoma of esophagus: report of 9 cases and review of literature. World J Gastroenterol. 2004; 10(24): 3680–2. doi: 10.3748/wjg.v10.i24.3680.
4. Alfayez M. Primary small cell oesophageal carcinoma: A retrospective study of different treatment modalities. World J Clin Oncol. 2020; 11(10): 836–43. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.836.
5. Miao H., Li R., Chen D., Hu J., Chen Y., Wen Z. Survival outcomes and prognostic factors of primary small cell carcinoma of the esophagus. J Thorac Dis. 2021; 13(5): 2790–802. doi: 10.21037/jtd-20-3334.
6. Wang H.H., Zaorsky N.G., Meng M.B., Wu Z.Q., Zeng X.L., Jiang B., Jiang C., Zhao L.J., Yuan Z.Y., Wang P. Multimodality therapy is recommended for limited-stage combined small cell esophageal carcinoma. Onco Targets Ther. 2015; 8: 437–44. doi: 10.2147/OTT.S76048.
7. Meng M.B., Zaorsky N.G., Jiang C., Tian L.J., Wang H.H., Liu C.L., Wang J., Tao Z., Sun Y., Wang J., Pang Q.S., Zhao L.J., Yuan Z.Y., Ping W. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma. Radiother Oncol. 2013; 106(3): 317–22. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.008.
8. Wu Y.H., Zhang K., Chen H.G., Wu W.B., Li X.J., Zhang J. Primary small cell esophageal carcinoma, chemotherapy sequential immunotherapy: A case report. World J Clin Cases. 2021; 9(22): 6478–84. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6478.
9. Ji A., Jin R., Zhang R., Li H. Primary small cell carcinoma of the esophagus: progression in the last decade. Ann Transl Med. 2020; 8(7): 502. doi: 10.21037/atm.2020.03.214.
10. Akiyama Y., Iwaya T., Shioi Y., Endo F., Chiba T., Otsuka K., Nitta H., Koeda K., Mizuno M., Uesugi N., Kimura Y., Sasaki A. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and irinotecan followed by surgery on small-cell carcinoma of the esophagus: A case report. Int J Surg Case Rep. 2015; 17: 121–5. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.11.005.
11. Kakeji Y., Oshikiri T., Takiguchi G., Kanaji S., Matsuda T., Nakamura T., Suzuki S. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. Esophagus. 2021; 18(1): 25–32. doi: 10.1007/s10388-020-00782-1.
12. Pacheco J.M. Immunotherapy for extensive stage small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020; 12(10): 6212–24. doi: 10.21037/jtd.2020.01.37.
13. Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., Шумская И.С., Клейментьева Т.П. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022; 11(3): 36–40. [Gamayunov S.V., Shegurova M.M., Ovchinnikova E.G., Shumskaya I.S., Kleimentyeva T.P. Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2022; 11(3): 36–40. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20221103136.
14. Al Mansoor S., Ziske C., Schmidt-Wolf I.G. Primary small cell carcinoma of the esophagus: patient data metaanalysis and review of the literature. Ger Med Sci. 2013; 11. doi: 10.3205/000180.
15. Zou B., Li T., Zhou Q., Ma D., Chen Y., Huang M., Peng F., Xu Y., Zhu J., Ding Z., Zhou L., Wang J., Ren L., Yu M., Gong Y., Li Y., Chen L., Lu Y. Adjuvant Therapeutic Modalities in Primary Small Cell Carcinoma of Esophagus Patients: A Retrospective Cohort Study of Multicenter Clinical Outcomes. Medicine (Baltimore). 2016; 95(17). doi: 10.1097/MD.0000000000003507.

Поступила/Received 26.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 06.05.2024

Принята к публикации/Accepted 30.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2236-3277. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Фирстов Артемий Алексеевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Нуретдинов Данир Ильдарович, студент 5-го курса медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0005-5858-6571.

Савенко Елизавета Юрьевна, студентка 5-го курса, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0008-8263-9882.

Анохина Екатерина Павловна, онколог отделения химиотерапии № 1, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7287-5667. ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Мартынов Александр Александрович, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Карабанова Юлия Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 5413-8270. ORCID: 0000-0002-7499-2650.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: концепция и дизайн исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фирстов Артемий Алексеевич: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Нуретдинов Данир Ильдарович: сбор и обработка материалов, обзор литературы.

Савенко Елизавета Юрьевна: сбор материала, написание текста статьи.

Анохина Екатерина Павловна: анализ полученных данных, внесение окончательной правки.

Мартынов Александр Александрович: сбор материала, написание текста статьи.

Карабанова Юлия Анатольевна: сбор материала, написание текста статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия пациентом М.: 15.02.2024; пациентом А.: 18.11.2022).

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny A. Toneev, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Department of Thoracic oncology, Ulyanovsk Regional Oncology Center; Associate Professor, Surgery Department, T.Z. Biktimirov Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Email: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Artemii A. Firstov, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Danir I. Nuretdinov, 5th-year student of the T.Z. Biktimirov Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0005-5858-6571.

Elizaveta Yu. Savenko, 5th year student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0008-8263-9882.

Ekaterina P. Anokhina, MD, Oncologist, Chemotherapy Department No 1, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Alexander A. Martynov, MD, Head of the Surgical Thoracic Department, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Yulia A. Karabanova, MD, PhD, Head of Pathology Department, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7499-2650.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeny A. Toneev: concept and design of the study, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Artemii A. Firstov: analysis of the data obtained, writing of the text.

Danir I. Nuretdinov: collection and processing of materials, literature review.

Elizaveta Yu. Savenko: data collection, writing of the manuscript.

Ekaterina P. Anokhina: data analysis, final editing

Alexander A. Martynov: data collection, writing of the manuscript.

Yulia A. Karabanova: data collection, writing of the manuscript.

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

Funding

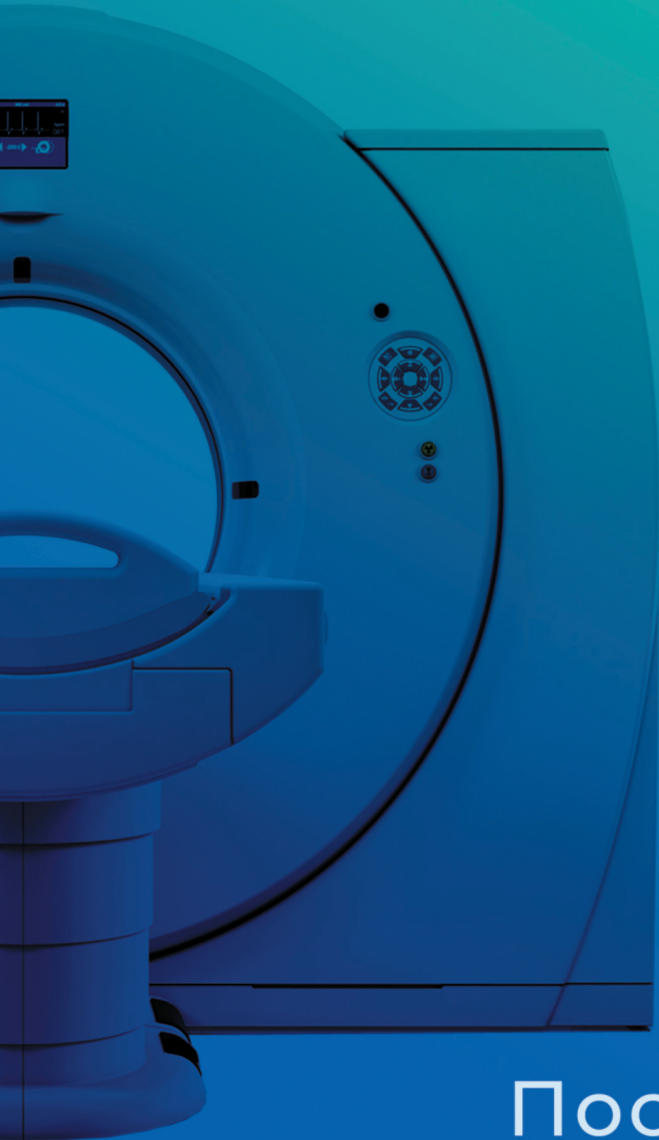
This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

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 the consent by patient M.: 02/15/2024; by patient A.: 18/11/2022).



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