

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 23, № 5' 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 08.11.2024 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 24,5; усл. печ. л. 22,8; уч.-изд. л. 22,2.

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, № 5 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)

С.В. Миллер, 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: 08.11.2024
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, № 5 2024

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

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

Executive Editors:

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

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
E.V. Denisov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
L.D. Zhuikova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)
A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
N.V. Litvyakov, 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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Солопов М.В., Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Пащенко С.А., Багдасаров К.М.** Опыт применения сверточной нейронной сети для бинарной классификации микрофотографий цитологических препаратов щитовидной железы 5
- Журман В.Н., Нечушкина В.М.** Анализ эффективности первичного лечения рака яичников IA–IIA стадий 17
- Вусик М.В., Штин В.И., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Новиков В.А.** Фотодинамическая терапия в лечении рецидивных карцином полости носа и околоносовых пазух 26

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Гервас П.А., Молоков А.Ю., Бабышкина Н.Н., Иванова Ф.Г., Николаева Т.И., Тихонов Д.Г., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.** Применение экзомного секвенирования для поиска мутаций, ассоциированных с наследственными формами рака молочной железы, в этнических группах Сибири 35
- Михайлов И.В., Еремеева Е.Р., Глазков А.А., Тележникова И.М., Сетдикова Г.Р., Балканов А.С.** Иммуноморфологическая специфичность HER2-low рака молочной железы 47
- Алифанов В.В., Третьякова М.С., Григорьева Е.С., Булдаков М.А., Таширева Л.А., Колегова Е.С., Андрюхова Е.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М.** Характеристика стволовых признаков ЕрСAM-негативных и ЕрСAM-позитивных опухолевых клеток в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах при раке молочной железы 59
- Жеравин А.А., Доровских С.И., Викулова Е.С., Басова Т.В., Васильева М.Б., Русакова Я.Л., Морозова Н.Б.** Биологическое тестирование никелидтитановых имплантатов с покрытиями из благородных металлов в эксперименте *in vivo* 73

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Власов О.А., Алиев В.А., Кулушев В.М., Перевошиков А.Г., Дудаев З.А., Худоев Д.Х.** Преимущество принципов онкохирургии при выполнении оперативных вмешательств по поводу местнораспространенного рака прямой кишки в условиях комплексной терапии 85
- Гамаюнов С.В., Ашимов Э.А., Киселев Н.М., Каров В.А., Спиридонов М.А., Заречнова Н.В., Загайнов В.Е.** Анализ результатов хирургического лечения рака почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены: опыт одного центра 93
- Фролова А.А., Петриков А.С., Гликенфрейд Г.М., Вихлянов И.В., Глотов С.С., Шаробарова Т.В.** Индивидуальный подход в лечении пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий в Алтайском крае 103

ОБЗОРЫ

- Беркут М.В., Беляев А.М., Кротов Н.Ф., Заозерский О.В., Носов А.К.** Особенности профилактики инфекционных осложнений при радикальной цистэктомии: систематический обзор и метаанализ данных 112
- Егоров В.И., Котельников А.Г., Кантиева Д.М., Базин И.С.** Протоковый рак поджелудочной железы и изолированные метастазы в печени: есть ли место для хирургического лечения? 126
- Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Григорьева Е.С., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Бузенкова А.В., Завьялова М.В., Чердынцева Н.В.** Патогенетическое и клиническое значение особенностей экспрессии ЕрСAM в опухоли и циркулирующих опухолевых клетках 133
- Мустафин Р.Н.** Участие ретроэлементов в хромоанагенезе при развитии злокачественных новообразований 146
- Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Петроченко Д.В., Саламатина А.Ю., Иоутси В.А., Фурман Ю.В., Лысово-ленко Н.Л., Ермилов И.В.** Фундаментальные аспекты биохимии селена и селенопротеинов: прикладное значение в онкологии 157

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Пикин О.В., Молдомусаев Т.С., Дотдаев А.А., Багров В.А.** Эпителиоидная гемангиоэндотелиома непарной вены 170
- Ульрих Е.А., Чекина Ю.А., Сафронова К.В., Телетаева Г.М., Джарбаева А.Д., Урманчеева А.Ф.** Клинический случай распространенной, резистентной к лечению, герминогенной опухоли яичника (опухоли желточного мешка) с успешно реализованной фертильностью через 20 лет после комбинированного лечения 176
- Данилова Л.А., Анохина Е.П., Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Пономаренко А.М., Глумнушина Д.В., Крымзало-ва Н.Д.** Метастатическое поражение глазницы при раке молочной железы: три редких клинических наблюдения 185

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

- Российский онколог, член-корреспондент РАН Давид Заридзе вошел в тройку лучших ученых-медиков страны в рейтинге Research.com 192

ЮБИЛЕИ

- Академик РАН Ю.С. Сидоренко. К 85-летию со дня рождения 193
- Профессор И.Г. Фролова. К 70-летию со дня рождения 195

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- Solopov M.V., Kavelina A.S., Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Pashchenko S.A., Bagdasarov K.M.** Experience of applying convolutional neural network for binary classification of microphotographs of thyroid cytology specimens 5
- Zhurman V.N., Nechushkina V.M.** Analysis of the effectiveness of primary treatment of stage IA–IIA ovarian cancer ... 17
- Vusik M.V., Shtin V.I., Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Novikov V.A.** Photodynamic therapy in the treatment of recurrent nasal cavity and paranasal sinus cancer 26

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Gervas P.A., Molokov A.Yu., Babyskhina N.N., Ivanova F.G., Nikolaeva T.I., Tikhonov D.G., Choyznzonov E.L., Cherdyntseva N.V.** Whole exome sequencing: the search for mutations associated with hereditary breast cancer in ethnic groups of Siberia 35
- Mikhailov I.V., Ereemeeva E.R., Glazkov A.A., Telezhnikova I.M., Setdikova G.R., Balkanov A.S.** Immunomorphological specificity of HER2-low breast cancer 47
- Alifanov V.V., Tretyakova M.S., Grigoryeva E.S., Buldakov M.A., Tashireva L.A., Kolegova E.S., Andryuhova E.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Perelmuter V.M.** Characteristics of stem sings of EpCAM-negative and EpCAM-positive tumor cells in primary tumor and 2D and 3D cultures in breast cancer 59
- Zheravin A.A., Dorovskikh S.I., Vikulova E.S., Basova T.V., Vasileva M.B., Rusakova Ya.L., Morozova N.B.** Biological testing of titanium-containing implants with noble metal coatings in an *in vivo* experiment 73

ONCOLOGY PRACTICE

- Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Vlasov O.A., Aliev V.A., Kulushev V.M., Perevoshchikov A.G., Dudaev Z.A., Khudorov D.Kh.** Basic surgical principles for locally advanced rectal cancer in complex therapy 85
- Gamayunov S.V., Ashimov E.A., Kiselev N.M., Karov V.A., Spiridonov M.A., Zarechnova N.V., Zagainov V.E.** Analysis of surgical treatment outcomes for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombosis: a single-center experience 93
- Frolova A.A., Petrikov A.S., Glickenfrenud G.M., Vikhlyanov I.V., Glotov S.S., Sharobarova T.V.** Individual approach to the treatment of patients with stage III–IV laryngeal and laryngopharyngeal cancer in the Altai territory 103

REVIEWS

- Berkut M.V., Belyaev A.M., Krotov N.F., Zaozerskii O.V., Nosov A.K.** Prevention of infectious complications after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis 112
- Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Kantieva D.M., Bazin I.S.** Pancreatic ductal carcinoma with isolated liver metastases: is it worth performing surgical resection? 126
- Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Grigoryeva E.S., Alifanov V.V., Pudova E.S., Buzenkova A.V., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V.** Pathogenetic and clinical significance of EpCAM expression features in tumors and circulating tumor cells 133
- Mustafin R.N.** Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development 146
- Stanoevich I.V., Khvostovoy V.V., Petrochenko D.V., Salamatina A.Yu., Ioutsy V.A., Furman Yu.V., Lysovolenko N.L., Ermilov I.V.** Fundamental aspects of selenium and selenoprotein biochemistry: applied value in oncology 157

CASE REPORTS

- Pikin O.V., Moldomusaev T.S., Dotdaev A.A., Bagrov V.A.** Epithelioid Hemangioendothelioma of the Azygos Vein .. 170
- Ulrikh E.A., Chekina Yu.A., Safronova K.V., Teletaeva G.M., Dzhharbaeva A.D., Urmancheeva A.F.** Advanced treatment-resistant ovarian germ cell tumor (yolk sac tumor) with successful fertility realization 20 years after combined treatment: a case report 176
- Danilova L.A., Anokhina E.P., Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Ponomarenko A.M., Glumnushina D.V., Krymzalova N.D.** Orbital metastases from breast cancer: three case reports 185

CHRONICLE. INFORMATION

- Prof. David Zaridze, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, entered the top-3 medicine scientists of Russia in the Research.com rating 192

ANNIVERSARIES

- To the 85th anniversary of Prof. Yu.S. Sidorenko, Full Member of the Russian Academy of Sciences 193
- To the 70th anniversary of Prof. I.G. Frolova 195

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16
УДК: 616.441-006-076:004.032.26



Для цитирования: Солопов М.В., Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Пащенко С.А., Багдасаров К.М. Опыт применения сверточной нейронной сети для бинарной классификации микрофотографий цитологических препаратов щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16

For citation: Solopov M.V., Kavelina A.S., Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Pashchenko S.A., Bagdasarov K.M. Experience of applying convolutional neural network for binary classification of microphotographs of thyroid cytology specimens. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-5-16

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ МИКРОФОТОГРАФИЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Солопов, А.С. Кавелина, А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин,
С.А. Пащенко, К.М. Багдасаров

ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России
Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ленинский, 47

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности модели сверточной нейронной сети для автоматизированной цитологической диагностики папиллярного рака и доброкачественных узловых образований щитовидной железы. **Материал и методы.** Сверточная нейронная сеть была разработана на языке программирования Python с использованием библиотеки с открытым исходным кодом TensorFlow 2.15.0. Для исследования был сформирован датасет, который включал две категории патологий: 1 597 микрофотографий папиллярного рака и 767 микрофотографий доброкачественных узловых образований (коллоидного зоба и аденоматозных узлов). Для формирования обучающей выборки и оценки показателей производительности модели на тестовой выборке датасет был разделен в соотношении 80/20. **Результаты.** При диагностике папиллярного рака модель достигла точности 89,3 %, полноты – 92,4 %, специфичности – 77,4 % и оценки F1 – 91,4 %. При определении доброкачественных узловых образований точность составила 83,3 %, полнота – 77,4 %, специфичность – 92,4 %, оценка F1 – 80,3 %, что указывает на более высокий уровень ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов. Показатель AUC составил 0,91 при классификации отдельных микрофотографий и 0,94 на уровне серии микрофотографий от одного пациента, свидетельствуя о высокой способности обученной модели дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаговые процессы щитовидной железы на основе микрофотографий цитологических препаратов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. **Заключение.** Дальнейшее совершенствование нейросетевой модели за счет обучения на более объемных и разнообразных датасетах микрофотографий цитологических препаратов щитовидной железы будет способствовать улучшению ее диагностического спектра и производительности. Созданная модель может быть использована для разработки программного обеспечения по выявлению патологий щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, узловое образование, сверточная нейронная сеть, искусственный интеллект, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, цитодиагностика.

EXPERIENCE OF APPLYING CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK FOR BINARY CLASSIFICATION OF MICROPHOTOGRAPHS OF THYROID CYTOLOGY SPECIMENS

M.V. Solopov, A.S. Kavelina, A.G. Popandopulo, V.V. Turchyn,
S.A. Pashchenko, K.M. Bagdasarov

V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia
47, Leninsky Ave., Donetsk People's Republic, Donetsk, 283045, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness of a convolutional neural network model for automated cytologic diagnosis of papillary thyroid cancer and benign thyroid nodules. **Material and Methods.** The convolutional neural network was developed in the Python programming language using the TensorFlow 2.15.0 open source library. For the study, a dataset that included two categories of pathologies was generated: 1597 microphotographs of papillary carcinoma and 767 microphotographs of benign nodules (colloid goiter and adenomatous nodules). To form a training sample and evaluate the model's performance metrics on the test sample, the dataset was divided in a ratio of 80/20. **Results.** In classifying papillary carcinoma, the model achieved precision of 89.3 %, recall of 92.4 %, specificity of 77.4 % and F1 score of 91.4 %. When identifying benign nodules, the precision, recall, specificity and F1 score were 83.3 %, 77.4 %, 92.4 %, and 80.3 %, respectively, indicating a higher rate of false-positive and false-negative predictions. The AUC was 0.91 at the individual microphotograph level and 0.94 at the serial microphotograph level from one patient, indicating the high ability of the trained model to differentiate between malignant and benign thyroid lesions based on microphotographs of fine-needle aspiration biopsy specimens. **Conclusion.** Further improvement of the neural network model by training on larger and more diverse datasets of microphotographs of cytological specimens of the thyroid gland will help improve its diagnostic range and performance. The developed model can be used to develop software for identifying thyroid pathologies.

Key words: thyroid gland, papillary carcinoma, thyroid nodule, convolutional neural network, artificial intelligence, fine-needle aspiration biopsy, cytodiagnosis.

Введение

В щитовидной железе у 48 % пациентов при плановом медицинском обследовании обнаруживаются узловые образования, которые могут быть доброкачественными или злокачественными [1]. Доброкачественные узлы включают коллоидные и аденоматозные узлы, кисты и воспалительные заболевания, а злокачественные – различные виды рака, такие как папиллярный, фолликулярный, медулярный и др. Для определения характера образования проводится тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). Цитологическое исследование ТАПБ является золотым стандартом предоперационной диагностики, но имеет высокую вариабельность и может давать неопределенные результаты [2, 3]. Хирургическое вмешательство на щитовидной железе, одной из целей которого является получение морфологического материала для дальнейшего гистологического исследования, позволяет в подавляющем большинстве случаев окончательно определить характер патологического процесса, но может привести к негативным последствиям, непосредственно связанным с проведением оперативной агрессии. Для исключения неоправданных хирургических вмешательств необходимы быстрые и точные методы ранней диагностики рака

щитовидной железы, среди которых популярность набирают инструменты на основе искусственных нейронных сетей, с помощью которых можно обрабатывать данные ультразвуковых, радиологических и цитологических исследований [4].

Для цитологической диагностики привлекательны сверточные нейронные сети (СНС), которые хорошо распознают формы и текстуры на изображениях и классифицируют их с высокой точностью и чувствительностью [5]. Такие нейронные сети автоматически анализируют важные детали изображений без необходимости аннотирования диагностических признаков со стороны специалиста, что делает процесс идентификации и классификации более эффективным. СНС анализируют изображения с помощью фильтров (матриц небольших размеров, 3×3 или 5×5), которые перемещаются по растровой сетке и создают карты признаков посредством матричных операций (сверток). После этого выполняется пулинг – процесс, который обеспечивает уменьшение размерности карты признаков с селекцией наиболее значимых. Операции свертки и пулинга повторяются многократно, уточняя и конкретизируя признаки, которые нейронная сеть может распознать. Затем карта признаков преобразуется в одномерный массив данных и

передается в блок с полносвязными нейронными слоями, который выполняет классификацию изображения. Подробное описание принципов работы СНС при анализе цитологических изображений представлено в обзорах [6, 7].

В последние годы активизировалось проведение исследований по использованию СНС для классификации заболеваний щитовидной железы по микрофотографиям цитологических препаратов. P. Sanyal et al. создали СНС для классификации папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ) по микрофотографиям препаратов ТАПБ [8]. Датасет из 370 микрофотографий с разрешением 512×512 пикселей был разделен на два класса: папиллярный рак и доброкачественные узловые образования. Сеть достигла следующих результатов: общая точность – 85,1 %, чувствительность – 90,5 %, специфичность – 83,3 %. Q. Guan et al. использовали нейросетевые архитектуры VGG-16 и Inception-v3 для идентификации папиллярного рака по микрофотографиям. Наилучшие результаты показала сеть VGG-16: общая точность – 97,7 % (95 % на уровне пациентов), чувствительность – 100 % и специфичность – 94,9 % [9].

Группа исследователей из США провела цикл работ по автоматизации диагностики патологии щитовидной железы по цитологическим микрофотографиям [10–13]. Они предложили использовать тандем нейронных сетей на основе архитектуры VGG11. Первая сеть определяла информативные области фолликулярных клеток на препаратах, а вторая анализировала их и формировала прогноз о классификационной категории Bethesda и доброкачественности или злокачественности узлового образования. Система достигла точности 90,8 %, чувствительности – 92,0 %, специфичности – 90,5 % и AUC – 0,932.

W. Duan et al. предложили автоматизированную систему диагностики на основе двух модулей СНС для автоматического скрининга РЩЖ по целнопрепаратным изображениям [14]. Авторы использовали нейросетевые архитектуры YOLOv4 для обнаружения диагностически значимых областей, а EfficientNet для бинарной классификации. Такая система достигла общей точности классификации 81,8 %.

M.M.A. Alabrak et al. разработали архитектуру СНС для диагностики патологий щитовидной железы IV категории Bethesda [15]. Категория включает фолликулярную аденому и рак, которые сложно различить цитологическим методом. Для обучения модели использовали 886 микрофотографий, из которых 527 – аденома, 359 – рак. Точность модели составила 78,0 %, чувствительность – 88,4 %, специфичность – 64 %, AUC – 0,87.

M. Hirokawa et al. на момент написания статьи провели самое масштабное исследование по применению СНС для классификации девяти типов патологий щитовидной железы [16]. Использовалась

архитектура EfficientNetV2-L, обученная на 148 395 фрагментарных изображениях препаратов ТАПБ из 393 узловых образований. Большинство категорий эффективно классифицировались (AUC>0,95) за исключением низкодифференцированного и медулярного рака. Разработанная модель также успешно дифференцировала фолликулярную аденому от фолликулярного рака.

N.T. Duc et al. сравнивали эффективность нейросетевых архитектур ResNet, DenseNet и Inception для выявления папиллярного рака по микрофотографиям препаратов жидкостной цитологии ThinPrep [17]. Для формирования датасета использовалось 367 микрофотографий, из которых 222 случая папиллярного рака и 145 доброкачественных узловых образований. Наилучшие показатели были достигнуты с использованием архитектуры DenseNet161: общая точность составила 95,6 %, чувствительность – 97,3 %, специфичность – 94,1 %. Для повышения точности авторы применили метод ансамблевого обучения с использованием классификатора AdaBoost, который позволил увеличить точность до 99,7 %.

Целью исследования явилась оценка эффективности разработанной авторами модели СНС для автоматизированной диагностики папиллярного рака и доброкачественных узловых образований щитовидной железы, обученной на базе микрофотографий препаратов ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» Минздрава России. Насколько нам известно, это первое исследование по применению СНС для классификации цитологических препаратов ТАПБ щитовидной железы, проведенное в Российской Федерации.

Материал и методы

Для обучения нейронной сети использовался архив препаратов ТАПБ, собранных цитологом учреждения при выполнении диагностики различных патологий щитовидной железы. Использовались препараты пациентов, которым проводилась ТАПБ узлов щитовидной железы в период с 5 октября 2020 г. по 28 декабря 2023 г. Перед процедурой ТАПБ от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на медицинское вмешательство. Биопсия проводилась иглами калибра 21G под контролем УЗИ. Препараты были окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского и оцифрованы с использованием фотокамеры смартфона Samsung SM-J600F/DS, установленной на микроскоп Leica DMLS с помощью специальной насадки, при ×100, ×200 и ×400. Для формирования датасета из общего архива отбирались микрофотографии препаратов пациентов, в отношении которых проводилось оперативное вмешательство для подтверждения гистологическим методом заключения цитолога. Все фотографии обрезали до квадратной формы, выделяя области с наибольшим диагностическим

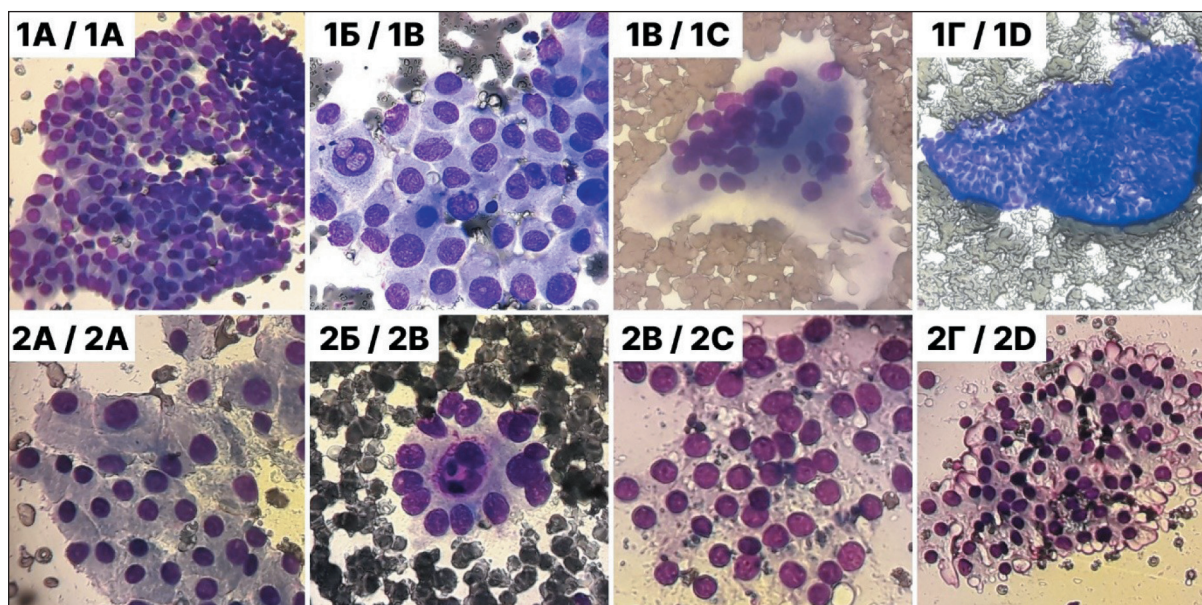


Рис. 1. Примеры микрофотографий из датасета, используемого для обучения сверточной нейронной сети. 1А, 1Б, 1В, 1Г – папиллярный рак; 2А, 2Б, 2В, 2Г – доброкачественные узловые образования. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаны до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Examples of microphotographs from the dataset used to train the convolutional neural network. 1A, 1B, 1C, 1D – papillary carcinoma; 2A, 2B, 2C, 2D – benign nodules. Fine-needle aspiration biopsy specimens were stained using the May–Grunwald–Romanovsky method. The original photographs were taken at $\times 100$, $\times 200$ and $\times 400$ magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

интересом, а затем масштабировали до размера 224×224 пикселей. Решение использовать нечетко стандартизованные микрофотографии (исходно полученные при серии увеличений, и из которых затем были сформированы квадратные диагностические фрагменты разных размеров) обосновано предположением о том, что модель СНС, обученная на таком датасете, сможет лучше адаптироваться к различным условиям и вариациям реальных клинических данных, распознавая широкий спектр микроскопических признаков патологии щитовидной железы [8].

Итоговый датасет содержал 2 364 микрофотографии от 212 пациентов (38 мужчин и 174 женщины в возрасте от 18 до 84 лет, медиана – 55 лет). Количество микрофотографий на одного пациента варьировало от 1 до 42 (медиана – 10). Набор данных включал две категории патологий: 1 597 микрофотографий папиллярного рака (ПР) и 767 микрофотографий доброкачественных узловых образований (ДУ) (рис. 1).

Микрофотографии ПР имели основной цитологический признак – высокую клеточность. Клетки формировали папиллярные, солидные, микрофолликулярные структуры, монослойные кластерные комплексы, смешанные структуры, содержащие специфические внутриядерные инклюзии и признаки плоскоклеточной метаплазии, и были отнесены цитологом к категориям V или VI в соответствии с системой отчетности Bethesda

[18]. Микрофотографии ДУ включали случаи коллоидного зоба и фолликулярных узлообразований, соответствовали категории II в системе Bethesda и содержали образцы с достаточной клеточностью. Они характеризовались наличием микро-нормофолликулярных структур и коллоида.

Для классификации ПР и ДУ была разработана СНС на языке программирования Python, с использованием библиотеки с открытым исходным кодом TensorFlow 2.15.0. Модель СНС состояла из нескольких типов последовательных вычислительных слоев (рис. 2): 1) слоя нормализации, который преобразует значения пикселей изображения, чтобы они находились в диапазоне от 0 до 1, что помогает ускорить обучение и улучшить сходимость модели; 2) слоев случайных преобразований к изображениям (изменений контрастности, отражения по горизонтали и вертикали, а также вращения изображений) для улучшения обобщающей способности модели; 3) сверточных слоев для извлечения признаков из изображений, в каждом из которых используется ReLU (Rectified Linear Unit) в качестве функции активации для введения нелинейности в модель; 4) слоев пулинга, которые после каждого сверточного слоя применяются для уменьшения размерности карты признаков и сохранения наиболее важных признаков; 5) слоев отсева, которые случайным образом обнуляют выходы некоторых нейронов во время обучения для предотвращения переобучения модели; 6) полно-

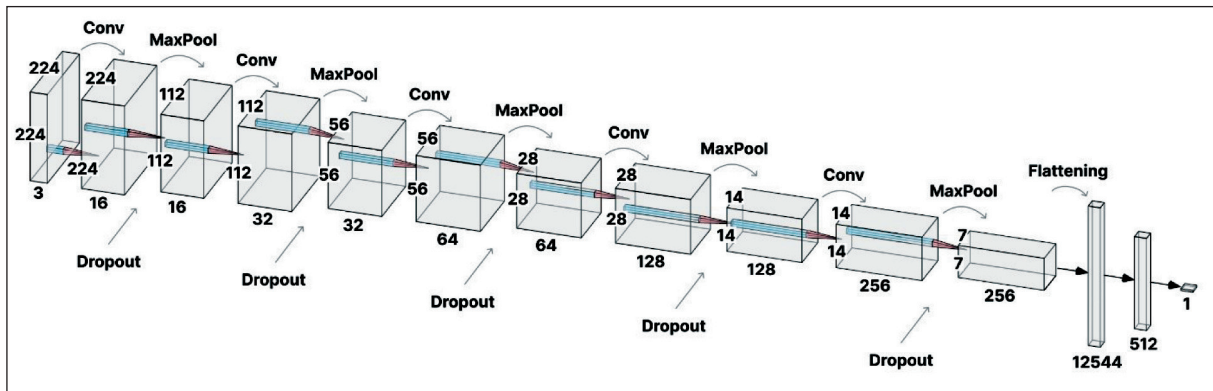


Рис. 2. Архитектура используемой в исследовании сверточной нейронной сети. 5 слоев предобработки (не показаны на схеме), по 5 последовательных слоев свертки (Conv), пулинга (MaxPool) и отсева выходных данных (Dropout), 1 слой разворачивания тензора признаков изображения в одномерный массив (Flattening), 2 полносвязных слоя для итоговой классификации. Цифрами обозначены размеры тензоров входных данных изображения на каждом вычислительном слое.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Architecture of the convolutional neural network. 5 layers of preprocessing (not shown in the diagram), 5 consecutive layers of convolution (Conv), pooling (MaxPool) and elimination of output data (Dropout), 1 layer of unfolding the image feature tensor into a one-dimensional array (Flattening), 2 fully connected layers for final classification. The numbers indicate the sizes of the input image data tensors on each computational layer. Note: created by the authors

связных слоев, которые объединяют извлеченные признаки и классифицируют изображение.

Датасет был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80/20: 1 892 микрофотографии в обучающей выборке и 472 в тестовой. При обучении модели использовался оптимизатор Adam, а в качестве функции потерь была выбрана бинарная кросс-энтропия, соответствующая задаче бинарной классификации. Были определены параметры обучения модели, включая размер пакета (batch size), который был установлен на уровне 96, и количество эпох, равное 200. Размер пакета обозначает количество изображений, обрабатываемых моделью за один раз перед обновлением ее параметров, а эпоха обучения представляет собой полный проход по всей обучающей выборке. Поскольку в датасете имеется дисбаланс классов (случаев ПР больше, чем ДУ), специальным программным методом библиотеки Tensorflow были вычислены весовые коэффициенты классов и переданы в качестве параметра при вызове функции обучения модели. Такой подход позволяет минимизировать влияние различных значимостей каждого класса и улучшить обобщающую способность модели.

Обучение СНС проводили на веб-платформе Kaggle с использованием графического процессора NVIDIA Tesla P100. В процессе обучения модель была настроена на минимизацию функции потерь, а затем ее производительность оценивалась на тестовой выборке. Такой подход позволяет проверять обобщающую способность модели на независимых данных. Показателем, используемым для оценки производительности модели во время обучения, была общая точность (ассигасу). Для полной оценки производительности модели на тестовой выборке вычисляли матрицу ошибок (confusion matrix) и дополнительные показатели:

точность (precision), полноту (recall), чувствительность (sensitivity) и оценку F1 (F1-score).

Результаты и обсуждение

Процесс обучения разработанной СНС состоял в итеративном прохождении пиксельных данных изображения через слои сети и формировании классификационного прогноза. Затем выполнялось сравнение прогноза сети и истинного значения, и на основе этого сравнения вычислялась ошибка. После этого ошибка распространялась обратно по сети, корректируя параметры фильтров и весовые коэффициенты связей между нейронами таким образом, чтобы минимизировать ошибку. В нашем исследовании этот процесс повторялся на протяжении 200 эпох на обучающей выборке изображений, позволяя сети «научиться» дифференцировать цитологические признаки ПР от признаков ДУ. Динамика обучения СНС представлена на рис. 3.

Наблюдалось постепенное снижение значений функции потерь на обучающем и тестовом наборах данных в течение эпох обучения, что свидетельствует об успешном обучении модели и улучшении ее прогностической ценности. График изменения общей точности демонстрирует соответствующее увеличение точности модели в процессе обучения. По завершении финальной эпохи обучения параметры модели сохранялись в соответствии с наилучшими показателями точности. На обучающей выборке модель достигла общей точности в 90 %, что свидетельствует о хорошей способности к правильной классификации микрофотографий внутри обучающей выборки. На тестовой выборке общая точность составила 87,5 %, что подтверждает обобщающую способность модели на новых данных.

После применения обученной модели СНС к тестовому набору данных были построены матрицы

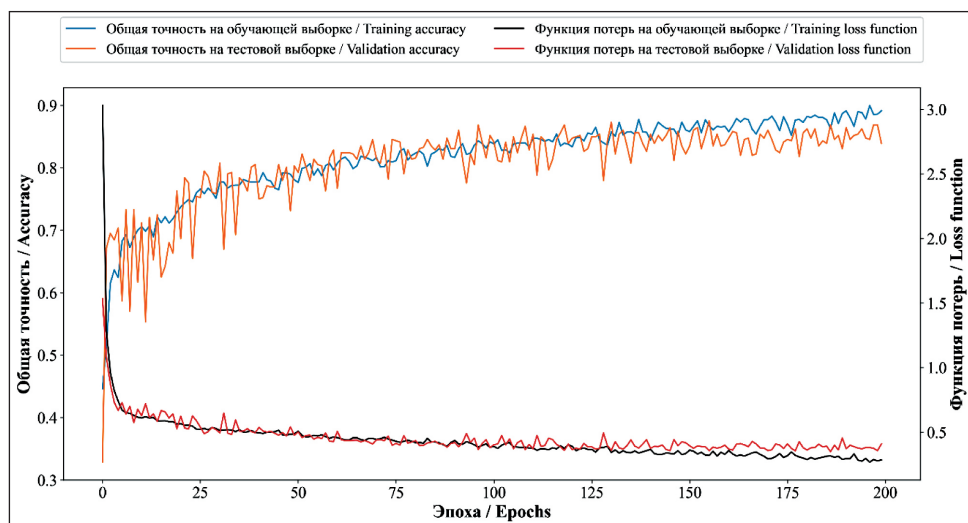


Рис. 3. Динамика общей точности классификации и функции потерь сверточной нейронной сети на обучающей и тестовой выборках микрофотографий в процессе обучения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Dynamics of the accuracy and loss function of a convolutional neural network on training and testing microphotograph samples during training. Note: created by the authors

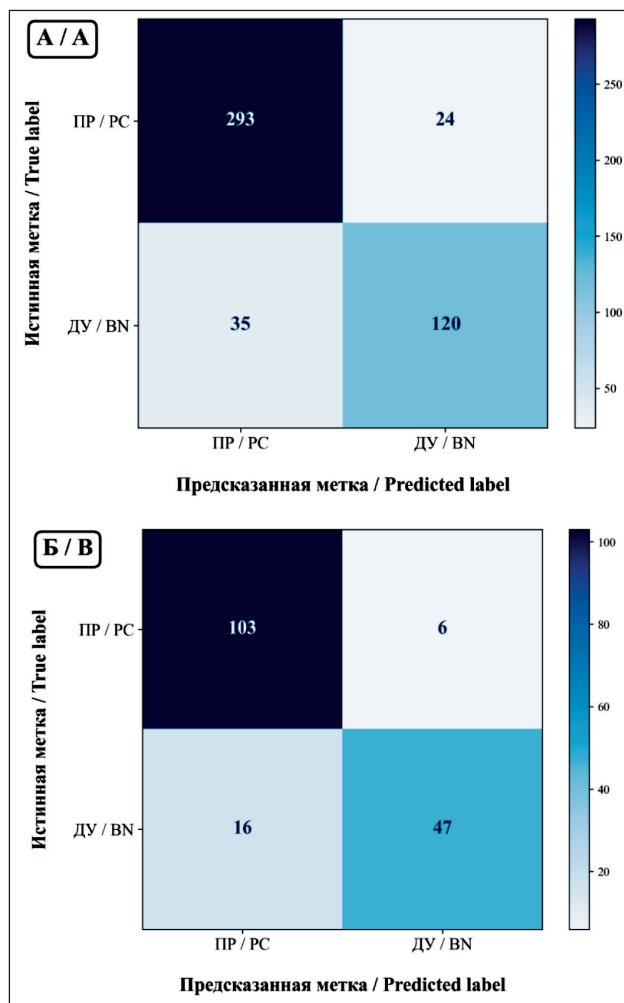


Рис. 4. Матрицы ошибок классификации на уровне отдельных микрофотографий (А) и на уровне пациентов (Б).

Примечания: ПР – папиллярный рак; ДУ – доброкачественные узловые образования; рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Confusion matrices at the individual photomicrograph level (A) and at the patient level (B). Notes: PC – papillary cancer; BN – benign nodules; created by the authors

ошибок, которые позволяют оценить производительность модели, определяя количество ложных положительных и ложных отрицательных классификаций, а также их распределение по классам (рис. 4). В данном исследовании модель продемонстрировала высокий уровень корректных прогнозов. На уровне отдельных микрофотографий СНС правильно классифицировала 293 и 120 случаев ПР и ДУ соответственно. Однако имелось некоторое количество ложных прогнозов. Модель неверно классифицировала 24 микрофотографии как ДУ, хотя они на самом деле принадлежали к ПР, и 35 микрофотографий как ПР, когда они принадлежали к ДУ. Поскольку объем тестовой выборки (472 микрофотографии) был больше числа пациентов (172 пациента), из которых она была сформирована, матрицу ошибок также вычисляли по среднему значению прогнозов для всех микрофотографий, принадлежащих конкретным пациентам. Это позволило оценить эффективность нашей модели СНС не только на уровне отдельных микрофотографий, но и в контексте диагностики конкретных узловых образований, что является важным шагом в оценке перспективности практического применения модели в клинической практике.

Примеры правильно и неправильно классифицированных микрофотографий приведены на рис. 5 и рис. 6. В случаях правильной классификации модель успешно идентифицировала злокачественные процессы благодаря явным морфологическим признакам, характерным для ПР. Высокая клеточность, четко выраженные папиллярные и микрофолликулярные структуры, а также наличие специфических внутридермальных инклюзий способствовали точной идентификации. Модель также успешно классифицировала доброкачественные узловые образования, корректно определяя отсутствие признаков злокачественности и идентифицируя нормальные или гиперпластические изменения, такие как коллоидные узлы или

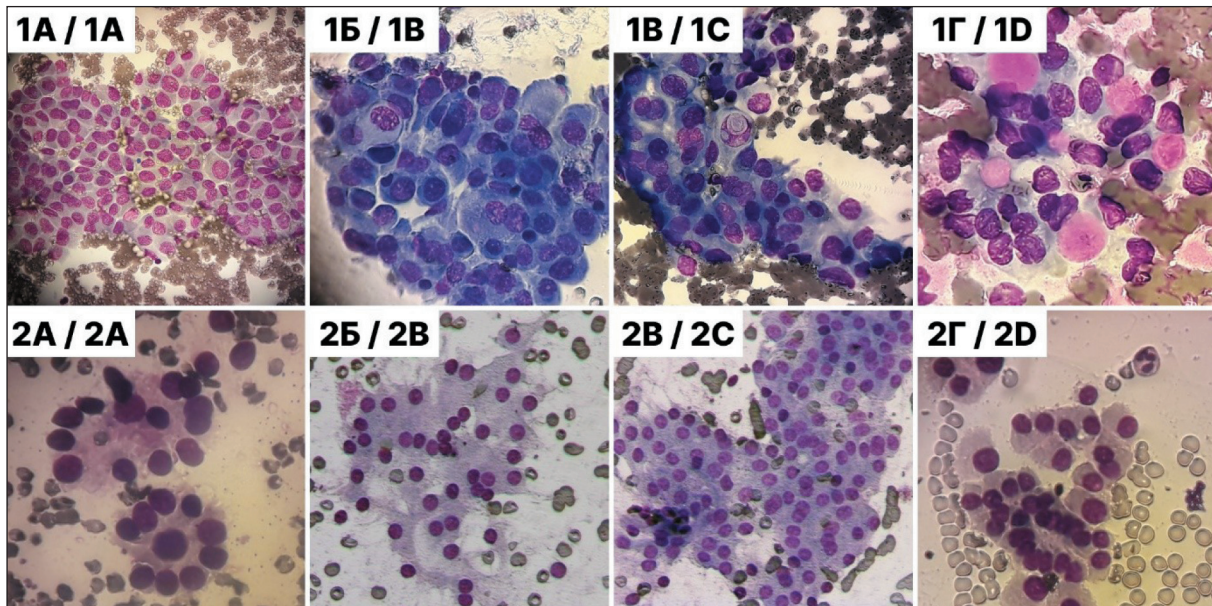


Рис. 5. Правильно классифицированные микрофотографии ПР:

1А – однослойная структура с умеренно выраженным полиморфизмом, клетки с обильной цитоплазмой и четкими границами, преимущественно эксцентричным расположением ядер; 1Б – плотная многослойная структура с четким контуром, умеренно выраженный ядерный полиморфизм, хроматин петлистый и тяжистый; 1В – клетки беспорядочно расположены, выраженные внутриядерные включения, тангенциальное расположение клеток по периферии; 1Г – фолликулярные структуры неправильной формы с плотным розовым коллоидом в центре, ядра разного размера и формы, нагромождаются друг на друга. Правильно классифицированные микрофотографии ДУ: 2А – фолликулярные структуры с нерезко выраженным полиморфизмом, ядра гиперхромные, укрупненные с четкой ядерной мембраной; 2Б – рыхлая однослойная структура из мономорфных клеток, ядра округлые, гиперхромные «штампованные»; 2В – структура фолликулярного эпителия с ядрами среднего размера, обильной цитоплазмой, контуры ядер четкие, ровные; 2Г – крупные полигональные клетки с эксцентрически расположенными ядрами, обильная оксифильная цитоплазма с четкими границами, встречаются двоядерные и многоядерные клетки. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при 100×, ×200 и ×400 с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаны до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Correctly classified microphotographs of papillary carcinoma:

1А – single-layer structure with moderately expressed polymorphism, cells with abundant cytoplasm and clear boundaries, predominantly eccentric arrangement of nuclei; 1Б – dense multilayer structure with a clear contour, moderately pronounced nuclear polymorphism, looped and stringy chromatin; 1С – cells are randomly located, pronounced intranuclear inclusions, tangential arrangement of cells along the periphery; 1D – follicular structures of irregular shape with a dense pink colloid in the center, nuclei of different sizes and shapes, piled on top of each other. Correctly classified microphotographs of benign nodules: 2А – follicular structures with mildly expressed polymorphism, hyperchromatic nuclei, enlarged with a clear nuclear membrane; 2Б – loose single-layer structure of monomorphic cells, rounded nuclei, hyperchromatic “stamped”; 2С – structure of follicular epithelium with medium-sized nuclei, abundant cytoplasm, the contours of the nuclei are clear and even; 2D – large polygonal cells with eccentrically located nuclei, abundant oxyphilic cytoplasm with clear boundaries, binucleate and multinucleate cells are found. Preparations of smears of fine-needle aspiration biopsy were stained using the May–Grunwald–Romanovsky method. The original photographs were taken at ×100, ×200 and ×400 magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

фолликулярные аденомы. Возможные причины ошибок сверточной нейронной сети при классификации могут включать несколько факторов: 1) недостаточную репрезентативность обучающей выборки, когда модель обучается на данных, которые не полностью охватывают все возможные вариации морфологических особенностей клеток; 2) присутствие артефактов на микрофотографиях, таких как пузырьки воздуха, остатки окраски или механические повреждения; 3) высокое сходство между некоторыми злокачественными и доброкачественными процессами в узловых образованиях; 4) наличие смешанных образцов, которые не имеют явных характеристик того или иного класса, так как в щитовидной железе могут сочетаться несколько самостоятельных процессов, что отражается на

содержании аспирата. Учитывая эти факторы, улучшение качества данных и расширение обучающей выборки могут способствовать повышению точности и надежности модели.

На основе матриц ошибок были вычислены показатели производительности модели СНС: точность, полнота (чувствительность), специфичность и оценка F1. Эти показатели предоставляют информацию о способности модели корректно классифицировать микрофотографии (таблица). Показатель точности модели определяет долю истинных положительных классификаций среди всех положительных прогнозов модели. Показатель полноты модели определяет долю истинных положительных классификаций среди всех истинных положительных случаев в датасете. Показатель

Таблица/Table

Показатели производительности модели сверточной нейронной сети
Convolutional neural network model performance metrics

Показатель/ Metrics	По микрофотографиям/ Microphotograph level		По пациентам/ Patient level	
	ПР/PC	ДУ/BN	ПР/PC	ДУ/BN
Общая точность/Accuracy	87,5 %		87,2 %	
Точность/Precision	89,3 %	83,3 %	86,6 %	88,7 %
Полнота (чувствительность)/Recall (sensitivity)	92,4 %	77,4 %	94,5 %	74,6 %
Специфичность/Specificity	77,4 %	92,4 %	74,6 %	94,5 %
Оценка F1/F1-score	91,4 %	80,3 %	90,4 %	81,0 %

Примечания: ПР – папиллярный рак; ДУ – доброкачественные узловые образования; таблица составлена авторами.

Notes: PC – papillary carcinoma, BN – benign nodules; created by the authors.

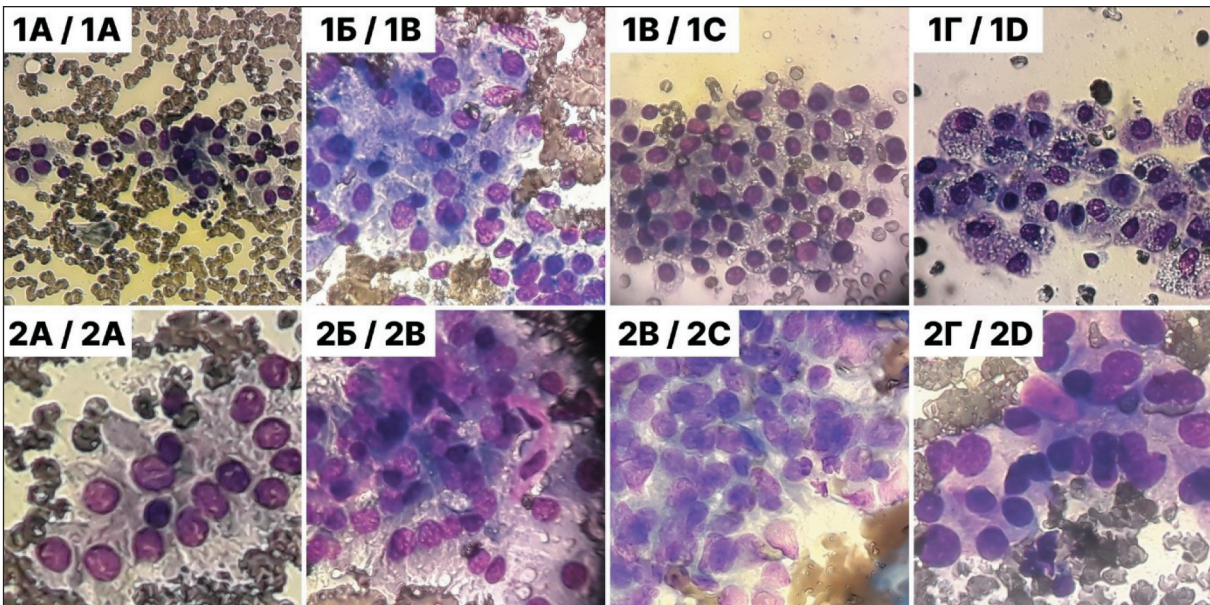


Рис. 6. Микрофотографии ПР, классифицированные как ДУ:

1А – в препарате группа фолликулярного эпителия с укрупненными ядрами, обильной цитоплазмой, вероятно, изображение классифицировано как паренхиматозный зоб; 1Б – цитогарма может быть интерпретирована как группа разрозненных фолликулярных клеток, содержащих гемосидерин; 1В – изображение может быть классифицировано как клетки фолликулярного эпителия с признаками жировой дистрофии в виде многочисленных бесцветных вакуолей с резкими границами; 1Г – цитологическая картина может быть классифицирована как скопление гемосидерофагов, что усложняет отличие от пластов эпителия с атипией неясной этиологии. Микрофотографии ДУ, классифицированные как ПР: 2А – вероятно, структурно-клеточные характеристики могут быть классифицированы как подозрение на злокачественное поражение; 2Б – коллоидная субстанция и расположенные разрозненно фолликулярные клетки, вызывают предположение о злокачественной опухоли; 2В – многоклеточный кластерный комплекс с напластованием ядер типа «корзины с яйцами» ошибочно может вызвать предположение о злокачественности; 2Г – из-за «интерпозиции» коллоида в виде микрокапли, расположенной в клеточном пролиферате, изображение можно классифицировать как фолликулярную форму ПР. Препараты мазков ТАПБ окрашены по методу Май–Грюнвальда–Романовского. Исходные фотографии получены при $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ с использованием микроскопа Leica DMLS, затем обрезаются до квадратной формы и масштабированы до размера 224×224 пикселей.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphotographs of papillary carcinoma classified as benign nodules: 1A – in the preparation there is a group of follicular epithelium with enlarged nuclei, abundant cytoplasm, probably the image is classified as parenchymatous goiter; 1B – cytogram can be interpreted as a group of scattered follicular cells containing hemosiderin; 1C – the image can be classified as follicular epithelial cells with signs of fatty degeneration, in the form of numerous colorless vacuoles with sharp boundaries; 1D – cytological picture can be classified as an accumulation of hemosiderophages, which complicates the distinction from epithelial layers with atypia of unknown etiology. Microphotographs of benign nodules classified as papillary carcinoma: 2A – probably, structural and cellular characteristics can be classified as suspicious for a malignant lesion; 2B – colloidal substance and scattered follicular cells, suggesting a malignant tumor; 2C – multicellular cluster complex with layering of nuclei of the “basket of eggs” type, which may erroneously lead to the assumption of malignancy; 2D – due to the “interposition” of the colloid in the form of a microdroplet located in the cell proliferation, the image can be classified as a follicular form of papillary carcinoma. Preparations of smears of fine-needle aspiration biopsy were stained using the May-Grunwald-Romanovsky method. The original photographs were taken at $100\times$, $200\times$ and $400\times$ magnifications using a Leica DMLS microscope, then cropped to a square shape and scaled to 224×224 pixels. Note: created by the authors

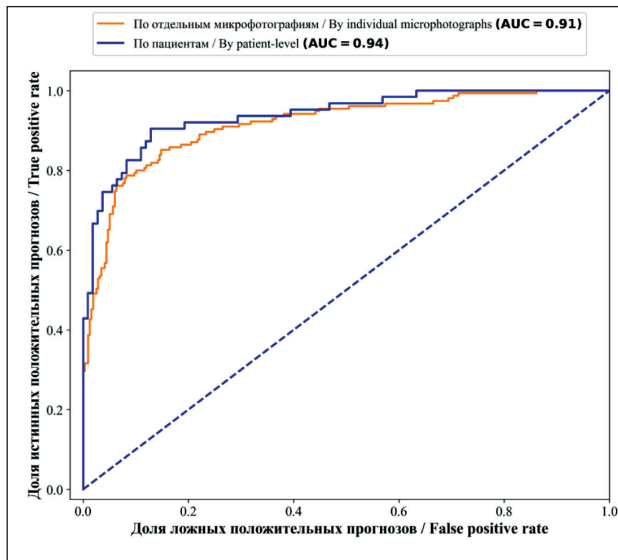


Рис. 7. Измерение качества прогнозирования модели путем измерения площади под ROC-кривой (показатель AUC) при классификации по отдельным микрофотографиям и по средним значениям всех микрофотографий конкретных пациентов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Measuring the predictive performance of a model by measuring the area under the ROC curve (AUC) when classifying individual photomicrographs and the average of all microphotographs for specific patients.

Note: created by the authors

специфичности определяет долю правильных отрицательных прогнозов по отношению ко всем истинным отрицательным случаям. Оценка F1 – гармоническое среднее между точностью и полнотой, является обобщающим показателем производительности модели.

При классификации ПР модель достигла высоких значений точности (89,3 %), полноты (92,4 %), специфичности (77,4 %) и оценки F1 (91,4 %), что свидетельствует о ее способности точно идентифицировать подобные образования и минимизировать количество ложных срабатываний. Однако для микрофотографий ДУ значения этих показателей ниже: точность составила 83,3 %, полнота – 77,4 %, специфичность – 92,4 %, оценка F1 – 80,3 %. Эти результаты указывают на более высокий уровень ложноположительных и ложноотрицательных классификаций при работе с ДУ. Результаты классификации на уровне пациентов согласовывались с показателями классификации по отдельным микрофотографиям.

Одной из возможных причин различий в производительности модели для обоих классов (несмотря на то, что в параметрах модели были указаны весовые коэффициенты классов) может быть некоторый дисбаланс в данных из-за того, что количество микрофотографий образцов ПР превышало количество образцов ДУ, что приводит к более высокой чувствительности модели к выявлению ПР. В клинической практике ошибки в обеих категориях имеют свои последствия, и не-

обходимо стремиться к балансу между точностью и полнотой в зависимости от конкретной задачи. Мы считаем, что если чувствительность модели к выявлению микрофотографий с признаками злокачественности выше, чем чувствительность по выявлению микрофотографий, не имеющих характеристик онкологического процесса, то это не следует в полной мере рассматривать как отрицательный фактор. На данном этапе развития систем на основе нейронных сетей оптимальным вариантом является их использование в практике для постановки предварительного прогноза. Стоит отметить, что в клинической практике предпочтительнее иметь больше ложноположительных злокачественных прогнозов, чем ложных доброкачественных прогнозов. Это обусловлено тем, что ложные доброкачественные прогнозы могут привести к недооценке серьезных патологий и, как следствие, к задержке необходимого лечения. В то время как избыточное количество злокачественных прогнозов, хотя и увеличивает общую рабочую нагрузку лечебной сети, позволяет обеспечить более высокую безопасность пациента за счет минимизации риска несвоевременной диагностики злокачественных образований. Таким образом, повышенная чувствительность модели к выявлению онкологической патологии способствует более надежному скринингу и своевременному этапному лечению. Полученные нами результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для улучшения модели за счет использования более сбалансированных датасетов.

Результатом обработки изображения обученной моделью СНС является число в диапазоне от 0 до 1, которое означает вероятность принадлежности к определенному классу (0 – ПР, 1 – ДУ). Для подсчета вышеописанных показателей используется пороговое значение, равное 0,5, но оно не всегда оказывается оптимальным. Поэтому для оценки производительности модели в целом, не привязываясь к конкретному пороговому значению, была построена ROC-кривая, изображенная на рис. 7. ROC-кривая является графическим представлением зависимости чувствительности от специфичности модели при различных пороговых значениях. Если взять случайно выбранные микрофотографии ДУ и ПР, вероятность того, что модель присвоит более высокую оценку ДУ, чем ПР, равна площади под ROC-кривой (AUC). Если модель правильно классифицирует большую часть изображений, то AUC будет ближе к 1. Если модель случайно классифицирует примеры, то AUC будет стремиться к 0,5. Показатель AUC в нашем исследовании составил 0,91 на уровне отдельных микрофотографий и 0,94 на уровне средних значений прогнозов всех микрофотографий отдельных пациентов, что указывает на высокую способность модели СНС дифференцировать злокачественные и доброкачественные очаговые процессы щитовидной железы.

Полученные результаты продемонстрировали, что обученная нами модель СНС более производительна по сравнению с моделью, разработанной P. Sanyal et al. [8]. По сравнению с более поздними вариантами моделей [9, 14, 17] наша модель немного уступает в производительности по двум причинам. Во-первых, в представленных исследованиях авторы для обучения моделей использовали микрофотографии препаратов жидкостной цитологии, которые обеспечивают более высокое качество и чистоту изображений, минимизируют артефакты и гарантируют равномерное распределение клеток, что улучшает репрезентативность данных. Высокая детализация и сохранность клеток в жидкостной цитологии облегчают процесс обучения, позволяя нейронной сети более эффективно распознавать морфологические особенности клеток. Эти факторы в совокупности обеспечивают создание более точных и универсальных моделей для диагностики патологии щитовидной железы. Несмотря на это, наша модель получила высокие оценки по ключевым показателям при анализе микрофотографий обычных мазков биопсии щитовидной железы. Это свидетельствует о ее потенциале в условиях реальной клинической практики, где жидкостная цитология может быть недоступна или не используется. Важным аспектом является то, что наша модель демонстрирует устойчивость к более вариативным и менее стандартизированным данным, что является значительным преимуществом в разнообразных диагностических сценариях. Во-вторых, в указанных работах классификация выполнялась с использованием стандартных нейросетевых архитектур VGG-16, Inception-v3 и EfficientNet. Они представляют собой сложные и производительные модели, предназначенные для использования на больших датасетах и с мощными вычислительными ресурсами, поэтому и могут обеспечивать высокую производительность при классификации цитологических микрофотографий. Представленная нами модель обладает простотой и адаптируемостью, что делает ее подходящей для задач в области цитодиагностики патологии щитовидной железы в конкретных лабораториях, где доступ к мощным вычислительным ресурсам может быть ограничен, что особенно важно для широкого внедрения в практическую медицину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tran N.Q., Le B.H., Hoang C.K., Nguyen H.T., Thai T.T. Prevalence of thyroid nodules and associated clinical characteristics: findings from a large sample of people undergoing health checkups at a university hospital in Vietnam. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023; 16: 899–907. doi: 10.2147/RMHP.S410964.
2. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z.W. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012; 56(4): 333–39. doi: 10.1159/000339959.
3. Kezlarian B., Lin O. Artificial intelligence in thyroid fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol*. 2021; 65(4): 324–29. doi: 10.1159/000512097.
4. Habchi Y., Himeur Y., Kheddar H., Boukabou A., Atalla S., Chouchane A., Ouamane A., Mansoor W. AI in thyroid cancer

Наше исследование имеет ограничения, которые мы планируем учесть в дальнейшей работе. В первую очередь, это размер и диагностический спектр используемого датасета, который был сформирован в одном учреждении. В будущем мы планируем расширить наш датасет, интегрировав данные из других медицинских учреждений, что даст возможность разработать более надежную модель, способную различать разнообразные патологии щитовидной железы. Также стоит отметить дисбаланс классов, который, несмотря на использование весовых коэффициентов, привел к большей чувствительности модели к злокачественным случаям. В последующих исследованиях мы намерены разработать более сбалансированную модель, а также внедрить дополнительные методики для минимизации влияния дисбаланса. Наконец, мы признаем важность более глубокого анализа ошибок модели и в будущих исследованиях будем применять тепловые карты признаков для улучшения понимания причин неверной классификации, а также привлекать сторонних экспертов по цитодиагностике для обмена мнениями, что позволит усовершенствовать алгоритм и повысить его точность.

Закключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения исследований СНС для цифровой цитодиагностики патологии щитовидной железы. Исследуемая модель демонстрирует высокую точность и способность к дифференциации злокачественных и доброкачественных узловых образований на микрофотографиях цитологических препаратов. Дальнейшее совершенствование модели за счет обучения на более сбалансированных датасетах с широким диагностическим спектром микрофотографий препаратов щитовидной железы поможет улучшить ее производительность, способствуя эффективному скринингу и своевременному выявлению патологии. Разработанная нами модель представляет собой значимый инструмент для разработки специализированного программного обеспечения, направленного на выявление патологий щитовидной железы.

diagnosis: techniques, trends, and future directions. *Systems*. 2023; 11(10): 519. doi: 10.3390/systems11100519.

5. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., Setio A.A.A., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J.A.W.M., van Ginneken B., Sánchez C.I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017; 42: 60–88. doi: 10.1016/J.MEDIA.2017.07.005.

6. Slabaugh G., Beltran L., Rizvi H., Deloukas P., Marouli E. Applications of machine and deep learning to thyroid cytology and histopathology: a review. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/FONC.2023.958310.

7. Wong C.M., Kezlarian B.E., Lin O. Current status of machine learning in thyroid cytopathology. *J Pathol Inform*. 2023; 14. doi: 10.1016/J.JPI.2023.100309.

8. Sanyal P., Mukherjee T., Barui S., Das A., Gangopadhyay P. Artificial intelligence in cytopathology: a neural network to iden-

tify papillary carcinoma on thyroid fine-needle aspiration cytology smears. *J Pathol Inform.* 2018; 9. doi: 10.4103/JPI.JPI_43_18.

9. Guan Q., Wang Y., Ping B., Li D., Du J., Qin Y., Lu H., Wan X., Xiang J. Deep convolutional neural network VGG-16 model for differential diagnosing of papillary thyroid carcinomas in cytological images: a pilot study. *J Cancer.* 2019; 10(20): 4876–82. doi: 10.7150/JCA.28769.

10. Dov D., Kovalsky S.Z., Assaad S., Cohen J., Range D.E., Pendse A.A., Henao R., Carin L. Weakly supervised instance learning for thyroid malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Med Image Anal.* 2021; 67. doi: 10.1016/J.MEDIA.2020.101814.

11. Dov D., Elliott Range D., Cohen J., Bell J., Rocke D.J., Kahmke R.R., Weiss-Meilik A., Lee W.T., Henao R., Carin L., Kovalsky S.Z. Deep-learning-based screening and ancillary testing for thyroid cytopathology. *Am J Pathol.* 2023; 193(9): 1185–94. doi: 10.1016/J.AJPATH.2023.05.011.

12. Dov D., Kovalsky S.Z., Cohen J., Range D.E., Henao R., Carin L. Thyroid cancer malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Proc Mach Learn Res.* 2019; 106: 553–70.

13. Elliott Range D.D., Dov D., Kovalsky S.Z., Henao R., Carin L., Cohen J. Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2020; 128(4): 287–95. doi: 10.1002/CNCY.22238.

14. Duan W., Gao L., Liu J., Li C., Jiang P., Wang L., Chen H., Sun X., Cao D., Pang B., Li R., Liu S. Computer-assisted fine-needle aspiration cytology of thyroid using two-stage refined convolutional neural network. *Electronics.* 2022; 11(24). doi: 10.3390/ELECTRONICS11244089.

15. Alabrak M.M.A., Megahed M., Alkhouly A.A., Mohammed A., Elfandy H., Tahoun N., Ismail H.A.R. Artificial intelligence role in subclassifying cytology of thyroid follicular neoplasm. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023; 24(4): 1379–87. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.4.1379.

16. Hirokawa M., Niioka H., Suzuki A., Abe M., Arai Y., Nagahara H., Miyauchi A., Akamizu T. Application of deep learning as an ancillary diagnostic tool for thyroid FNA cytology. *Cancer Cytopathol.* 2023; 131(4): 217–25. doi: 10.1002/CNCY.22669.

17. Duc N.T., Lee Y.M., Park J.H., Lee B. An ensemble deep learning for automatic prediction of papillary thyroid carcinoma using fine needle aspiration cytology. *Expert Syst Appl.* 2022; 188(4). doi: 10.1016/j.eswa.2021.115927.

18. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B., Schmitt F.C., Vielh P., Vanderlaan P.A. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2023; 33(9): 1039–44. doi: 10.1089/THY.2023.0141.

Поступила/Received 10.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.08.2024

Принята к публикации/Accepted 07.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солопов Максим Витальевич, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 3147-0739. Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Кавелина Анна Станиславовна, кандидат медицинских наук, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 1371-4024. Author ID (Scopus): 57190676738. ORCID: 0000-0002-0935-5065.

Попандопуло Андрей Геннадиевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования, хирург, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 4336-2272. Author ID (Scopus): 12782689700. ORCID: 0000-0001-9755-1869.

Турчин Виктор Васильевич, биолог лаборатории клеточного и тканевого культивирования, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). SPIN-код: 3675-2361. Author ID (Scopus): 57196190198. ORCID: 0000-0002-6461-4904.

Пашенко Светлана Анатольевна, эндокринолог консультативной поликлиники, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). ORCID: 0009-0005-0327-9929.

Багдасаров Карэн Меружанович, заведующий хирургическим отделением, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России (г. Донецк, Россия). ORCID: 0009-0002-8776-3838.

ВКЛАД АВТОРОВ

Солопов Максим Витальевич: анализ литературы, разработка алгоритма нейронной сети, написание черновика статьи, подготовка рисунков, проверка и утверждение текста статьи.

Кавелина Анна Станиславовна: подготовка микрофотографий для обучения нейронной сети, интерпретация результатов, проверка и утверждение текста статьи.

Попандопуло Андрей Геннадиевич: разработка концепции исследования, написание вводной части статьи, научное консультирование, проверка и утверждение текста статьи.

Турчин Виктор Васильевич: научное консультирование, редактирование статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Пашенко Светлана Анатольевна: научное консультирование, проверка и утверждение текста статьи.

Багдасаров Карэн Меружанович: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, 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 Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

(Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ленинский, 47), протокол № 1 от 19.01.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Maxim V. Solopov, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196187773. ORCID: 0000-0001-7053-4428.

Anna S. Kavelina, MD, PhD, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57190676738. ORCID: 0000-0002-0935-5065.

Andrey G. Popandopulo, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, Surgeon, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 12782689700, ORCID: 0000-0001-9755-1869.

Victor V. Turchyn, Biologist, Laboratory of Cell and Tissue Cultivation, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196190198. ORCID: 0000-0002-6461-4904.

Svetlana A. Pashchenko, MD, Endocrinologist, Consultative Polyclinic Department, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0009-0005-0327-9929.

Karen M. Bagdasarov, MD, Head of Surgical Department, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (Donetsk, Russia). ORCID: 0009-0002-8776-3838.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maxim V. Solopov: data analysis, development of a neural network algorithm, drafting of the manuscript, preparing figures, approval of the manuscript.

Anna S. Kavelina: preparation of images for training a neural network, interpretation of results, approval of the manuscript.

Andrey G. Popandopulo: development of the research concept, writing of the introduction section of the manuscript, scientific consulting, approval of the manuscript.

Victor V. Turchyn: scientific consulting, editing of the manuscript, approval of the manuscript.

Svetlana A. Pashchenko: scientific consulting, approval of the manuscript.

Karen M. Bagdasarov: critically revision of the manuscript with the addition of valuable intellectual content, 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 V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of Russia (47, Leninsky Ave., Donetsk, 283045, Russia), protocol No. 1 dated January 19, 2024.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Журман В.Н., Нечушкина В.М. Анализ эффективности первичного лечения рака яичников IA–IIA стадий. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 17–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-17-25
For citation: Zhurman V.N., Nechushkina V.M. Analysis of the effectiveness of primary treatment of stage IA–IIA ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 17–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-17-25

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ IA–IIA СТАДИЙ

В.Н. Журман^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»

Россия, 690000, г. Владивосток, ул. Русская, 59

²ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острькова, 2

³Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» ЕАФО

Россия, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 1, стр. 1

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Аннотация

Цель исследования – определить эффективность первичного лечения больных раком яичников IA–IIA стадий. **Материал и методы.** В исследование включено 336 пациенток с гистологически подтвержденным раком яичников IA–IIA стадий, получавших лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере с 2004 по 2021 г. Проанализированы общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от клинко-морфологических факторов: гистологического типа рака, мутации *BRCA1/2*, профиля клиники, где выполнено хирургическое лечение, хирургического стадирования и варианта химиотерапии. Обследование на мутацию в гене *BRCA1/2* выполнялось методом секвенирования нового поколения. **Результаты.** Средний возраст больных раком яичников IA–IIA стадий составил $52,12 \pm 12,13$ года. Показатели выживаемости у пациенток с гистологическим типом опухоли серозная карцинома low-grade были значимо выше по сравнению с серозной карциномой high-grade (ОВ: $p=0,010$ и ВБП: $p=0,020$), при хирургическом лечении в специализированных стационарах по сравнению с пациентками, прооперированными в стационарах гинекологического профиля (ОВ: $p=0,040$ и ВБП: $p=0,020$), при проведении адекватного хирургического стадирования (ОВ: $p=0,008$ и ВБП: $p=0,010$), при лечении препаратами платины и таксанов (ОВ: $p=0,001$ и ВБП: $p=0,001$). **Заключение.** Порядка 30 % больных раком яичников IA–IIA стадий в Приморском крае получали первичное хирургическое лечение в неспециализированных стационарах, что повышает риск прогрессирования и смерти в 1,7 раза. Отмечен низкий уровень адекватного хирургического стадирования (12,5 %). Адьювантная химиотерапия препаратами платины и нетаксановых агентов ухудшает прогноз заболевания. Пациентки с серозной карциномой low-grade имеют более благоприятный прогноз (на 60 %). Не отмечено значимого влияния наличия мутации в генах *BRCA1/2* на показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак яичников, IA–IIA стадии, хирургическое стадирование, первичное лечение.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PRIMARY TREATMENT OF STAGE IA–IIA OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman^{1,2}, V.M. Nechushkina^{3,4}

¹Primorsky Regional Cancer Center

59, Russkaya St., Vladivostok, 690000, Russia

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

2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

³Scientific and Educational Center “Eurasian Cancer Program” EAFO

1, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia

⁴Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

10/1, Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Aim: to determine the effectiveness of primary treatment of patients with ovarian cancer of stages IA–IIA.

Material and Methods. The study included 336 (100 %) patients with histologically confirmed ovarian cancer of stages IA–IIA, who were treated at the Primorsky Regional Oncology Center from 2004 to 2021. The overall survival (s) and progression-free survival (PFS) were analyzed depending on clinical and morphological factors: histological type of cancer, BRCA1/2 mutation, profile of the clinic where surgical treatment was performed, surgical staging and chemotherapy option. The examination for a mutation in the BRCA1/2 gene was performed by a new generation sequencing method. The data were statistically processed using the IBM SPSS Statistics 26 program. **Results.** The average age of patients with stage IA–IIA ovarian cancer was 52.12 ± 12.13 years. Statistically significantly higher survival rates were in patients with histological tumor type low-grade serous carcinoma compared with high-grade serous carcinoma (S: $p=0.010$ and IBP: $p=0.020$), with surgical treatment in specialized hospitals compared with patients operated in gynecological hospitals (s: $p=0.040$ and IBP: $p=0.020$), during adequate surgical staging (OV: $p=0.008$ and IBP: $p=0.010$), during treatment with platinum and taxanes (OV: $p=0.001$ and IBP: $p=0.001$). **Conclusion.** It was shown that about 30 % of patients with stage IA–IIA ovarian cancer in Primorsky Krai received primary surgical treatment in non-specialized hospitals, which increased the risk of progression and death by 1.7 times. A low percentage of adequate surgical staging was noted (12.5 %). Adjuvant chemotherapy with platinum and non-oxane agents worsened the prognosis of the disease. Patients with low-grade serous carcinoma had a more favorable prognosis (by 60 %). There was no statistically significant effect of the presence of a mutation in the BRCA1/2 genes on survival rates.

Key words: ovarian cancer, stage IA–IIA, surgical staging, primary treatment.

Введение

В Приморском крае рак яичников (РЯ) в 2022 г. занимал 3-е место (4,1 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов (в России 3-е место, 4,5 %) [1]. Доля пациенток с I–II стадиями заболевания составила 44,9 % (в России – 42,4 %) [2]. За последние десять лет удельный вес пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом РЯ I–II стадий увеличился на 10–15 %, что, вероятно, обусловлено низкой частотой выполнения адекватного хирургического стадирования. В 30–35 % выполнение всех действий хирургического стадирования позволяет диагностировать диссеминированный процесс [3, 4]. В Приморском крае в структуре смертности от злокачественных новообразований женских половых органов рак яичников занимает 2-е место (3,8 %) (в России 1-е место, 5,6 %) [1].

Первичное хирургическое лечение РЯ I–II стадий включает установление стадии, для чего необходимо применение методик определения хирургической стадии и полной циторедуктивной

операции. Частота микрометастазов в большом сальнике при раннем РЯ составляет 20 % [5–9]. Выполнение биопсии брюшины в 5 % случаев повышает стадию рака яичников с I до II и в 2,5 % случаев – с I до III [10–12]. Частота поражения регионарных лимфоузлов при I стадии составляет 10 %, при II стадии – 27 %, при III стадии – 62 % [13–14].

По данным исследования ACTION, наиболее значимыми факторами, неблагоприятно влияющими на общую выживаемость при ранних стадиях РЯ, являются неадекватное определение стадии, низкая степень дифференцировки опухоли – серозный, светлоклеточный или недифференцированный рак [15–17]. При неадекватном определении стадии показано повторное хирургическое вмешательство. Это снижает риск рецидива и позволяет в определенных случаях отказаться от адъювантной химиотерапии у больных ранним раком яичников.

Целью исследования явилось изучение эффективности первичного лечения больных раком яичников IA–IIA стадий.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включено 336 пациенток с гистологически подтвержденным раком яичников IA–IIA стадий, получавших лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере в период с 2004 по 2021 г. Проведен анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в данной группе пациенток в зависимости от ряда клиничко-морфологических факторов: гистологического типа рака яичников, мутаций генов *BRCA1/2*, профиля клиники первичного хирургического лечения, хирургического стадирования и варианта химиотерапии.

Обследование на определение мутаций в генах *BRCA1/2* выполнялось с 2017 г. в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>) на базе референтной лаборатории (лаборатория фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН) методом секвенирования нового поколения NGS (Next Generation sequencing). На исследование направлялись опухолевый материал и/или здоровая ткань (кровь) больных серозной карциномой high-grade.

Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26».

Результаты

В группу больных раком яичников IA–IIA стадий включено 336 пациенток. Средний возраст составил $52,12 \pm 12,13$ года. При этом РЯ IA стадии диагностирован у 130 (38,7 %), IB стадии – у 20 (5,9 %), IC стадии – у 153 (45,6 %), IIA стадии – у 33 (9,8 %) больных. Чаще всего встречалась серозная карцинома high-grade: из 179 (53,3 %) пациенток серозная карцинома low-grade диагностирована у 92 (27,4 %), серозная карцинома без указания степени злокачественности – у 49 (14,6 %) больных. Реже всего встречались эндометриодная карцинома, светлоклеточная карцинома и опухоль Бреннера – в 3,6; 0,8 и 0,3 % случаев соответственно. В данной группе больных медиана продолжительности жизни (ПЖ) не достигнута, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила $82,1 \pm 2,9$ %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – $185,0 \pm 31,7$ мес, 5-летняя ВБП – $65,6 \pm 3,5$ %.

Наиболее благоприятной патоморфологической формой рака яичников по течению заболевания была серозная карцинома low-grade – медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $84,1 \pm 6,5$ %, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade, при которой медиана ПЖ составила $109,0 \pm 13,9$ мес, 5-летняя ОВ – $75,0 \pm 4,7$ % ($p=0,01$;

$OR=0,4$; 95 % ДИ 0,2–0,9). У 49 пациенток отсутствуют данные о степени злокачественности опухолевых клеток, что не позволяет ее отнести ни к серозной карциномой low-grade, ни к серозной карциномой high-grade, в этой группе максимальная медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ составила $85,7 \pm 6,2$ % ($p<0,01$; $OR=0,2$; 95 % ДИ 0,1–0,5). Достоверно выше ВБП была у больных серозной карциномой low-grade – медиана составила $245,0 \pm 0,0$ мес, 5-летняя – $74,5 \pm 7,1$ %, по сравнению с больными серозной карциномой high-grade, у которых медиана ВБП составила $67,0 \pm 14,8$ мес, 5-летняя ВБП – $49,0 \pm 5,7$ % ($p=0,02$; $OR=0,4$; 95 % ДИ 0,2–0,8). При этом у больных серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности отмечены самые высокие данные ВБП – медиана не достигнута, 5-летняя составила $85,7 \pm 6,2$ % (рис. 1 и 2).

У 80 из 179 (44,7 %) больных серозной карциномой high-grade проведено обследование на определение мутаций в генах *BRCA1/2*, из них мутации в генах *BRCA1/2* выявлены у 14 (17,5 %) из 80 больных, мутация отсутствовала у 66 (82,5 %) из 80 больных. Значимое влияние наличия мутаций в генах *BRCA1/2* на ОВ и ВБП не выявлено.

Преимущества в отношении ОВ отмечаются у пациенток, которым выполнено первичное хирургическое лечение в специализированном стационаре онкогинекологического профиля, – медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя ОВ – $83,2 \pm 3,4$ %, по сравнению с больными, которым проведено хирургическое лечение в стационарах гинекологического профиля, – медиана ПЖ составила $109 \pm 23,8$ мес, 5-летняя ОВ – $70,8 \pm 7,2$ % ($p=0,04$; $OR=2,4$; 95 % ДИ 1,3–4,2). У больных, которым первичное хирургическое лечение проведено в стационарах онкогинекологического профиля, медиана ВБП составила $245,0 \pm 74,2$ мес, 5-летняя ВБП – $71,1 \pm 3,9$ %, у пациенток, которым хирургическое лечение проведено в стационарах гинекологического профиля, медиана ВБП составила $78,0 \pm 23,7$ мес, 5-летняя ВБП – $54,8 \pm 7,5$ % ($p=0,02$; $OR=1,8$; 95 % ДИ 1,1–2,8). Повторное хирургическое лечение выполнено 15 (4,5 %) из 336 пациенток, с целью радикального объема или адекватного хирургического стадирования в специализированном стационаре онкогинекологического профиля. Повторное хирургическое вмешательство выполнялось в среднем через 25–30 дней. При анализе ОВ и ВБП у пациенток с повторным хирургическим лечением в специализированном отделении не выявлено значимых преимуществ ОВ и ВБП. Тем не менее отмечена тенденция к улучшению медианы ВБП у пациенток с повторным хирургическим лечением в специализированном отделении (рис. 3 и 4).

Нами проанализировано влияние выполнения процедур хирургического стадирования на ОВ и ВБП. Вариантом выполнения хирургического

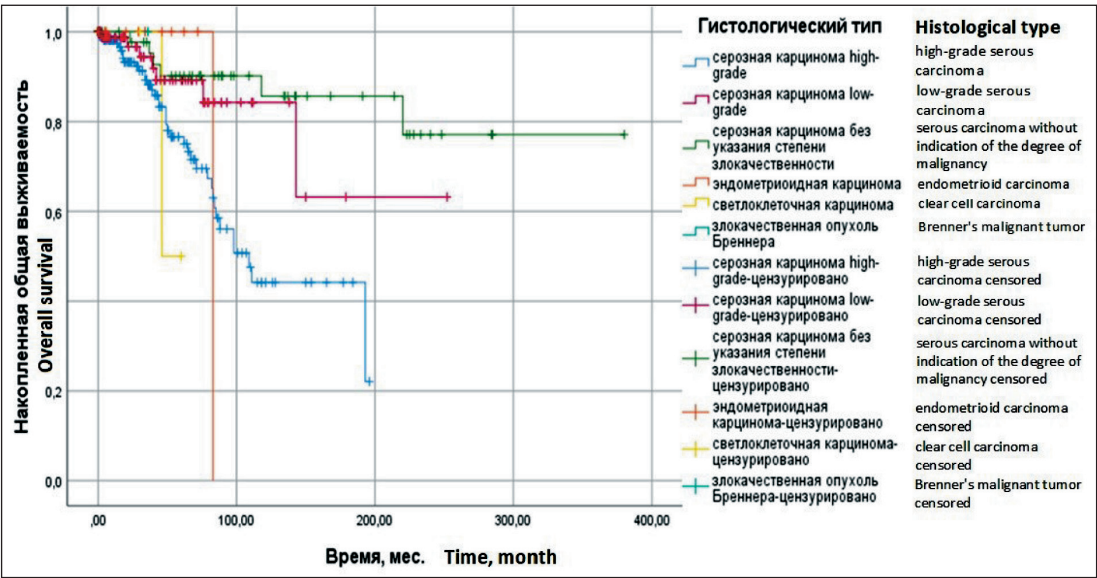


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Overall survival in patients with stage IA–IIA ovarian cancer, depending on the histological type of tumor (Kaplan–Meyer method). Note: created by the authors

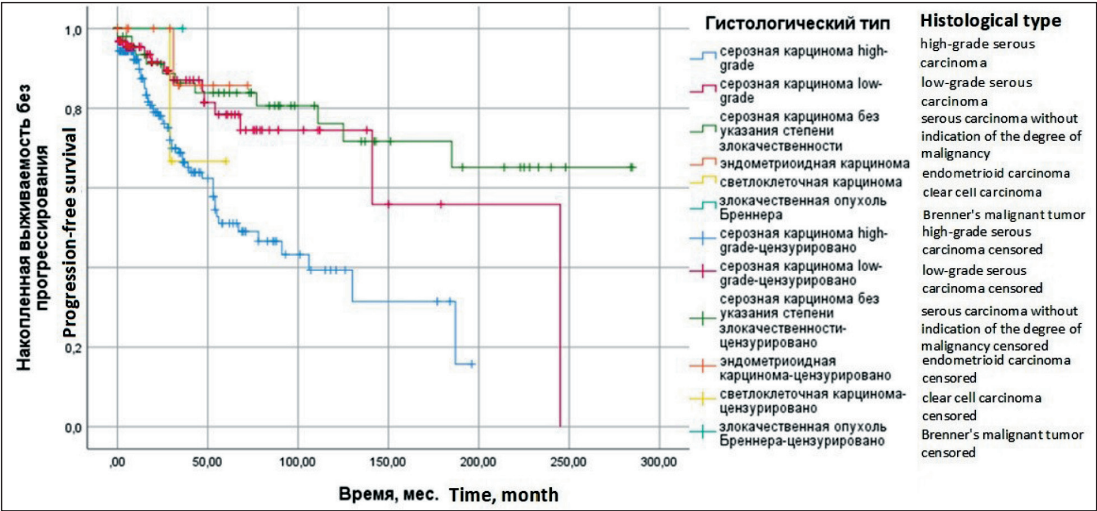


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от гистологического типа опухоли (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Progression-free survival in patients with stage IA–IIA ovarian cancer, depending on the histological type of tumor (Kaplan–Meyer method). Note: created by the authors

стадирования являлось выполнение всех этапов, указанных в клинических рекомендациях. Частичное выполнение или невыполнение стадирования, а также отсутствие данных о стадировании расценивались нами как невыполненное хирургическое стадирование. Следовательно, оценить влияние адекватного определения хирургической стадии на ОВ и ВБП при раке яичников IA–IIA стадий крайне сложно, так как оно было выполнено лишь в 12,5 % случаев, у 18,8 % пациенток в протоколах операций отсутствовали какие-либо данные о его проведении. Тем не менее максимальная медиана ПЖ и 5-летней ОВ была у больных, которым проведены все процедуры хирургического стадирования, медиана ПЖ не достигнута, 5-летняя

ОВ – $94,3 \pm 3,2$ %, ниже у больных, которым не проводилось хирургическое стадирование или проводилось не в полном объеме, медиана ПЖ составила $128,0 \pm 0,0$ мес, 5-летняя ОВ – $77,6 \pm 3,9$ % ($p=0,008$; ОР=2,5; 95 % ДИ 1,2–5,2). Также медиана ВБП и 5-летняя ВБП выше в группе больных, которым проводилось хирургическое стадирование, – $245,0 \pm 51,6$ мес и $80,1 \pm 5,4$ % соответственно, ниже у больных, которым хирургическое стадирование не выполнялось, – $106,0 \pm 24,5$ мес и $59,5 \pm 4,5$ % соответственно ($p=0,010$; ОР=2,2; 95 % ДИ 1,2–4,0).

С целью сохранения репродуктивной функции органосохраняющее лечение выполнялось пациенткам с серозным раком яичников low-grade IA и

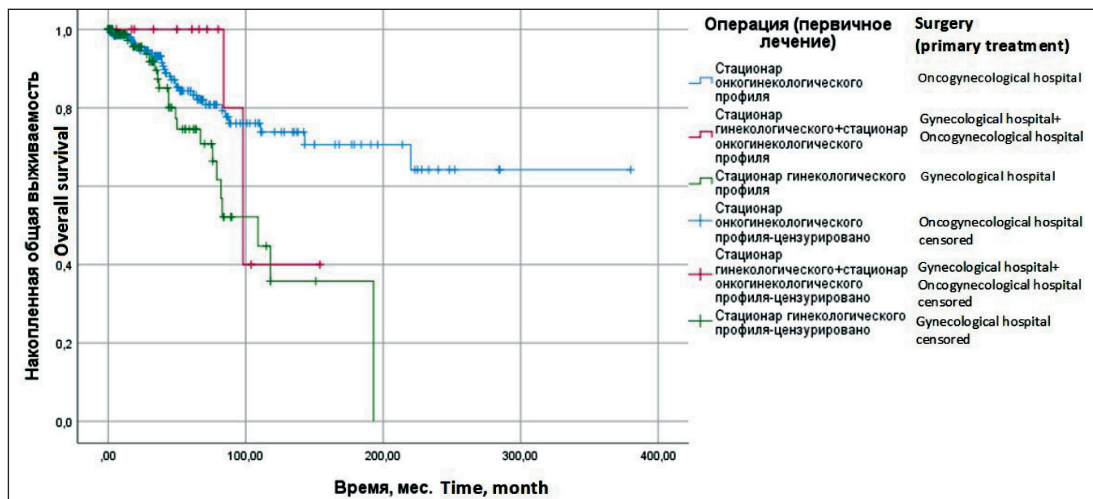


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от места проведения операции (первичного лечения) (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival in patients with ovarian cancer of stages IA–IIA, depending on the place of surgery (primary treatment) (Kaplan–Meyer method). Note: created by the authors

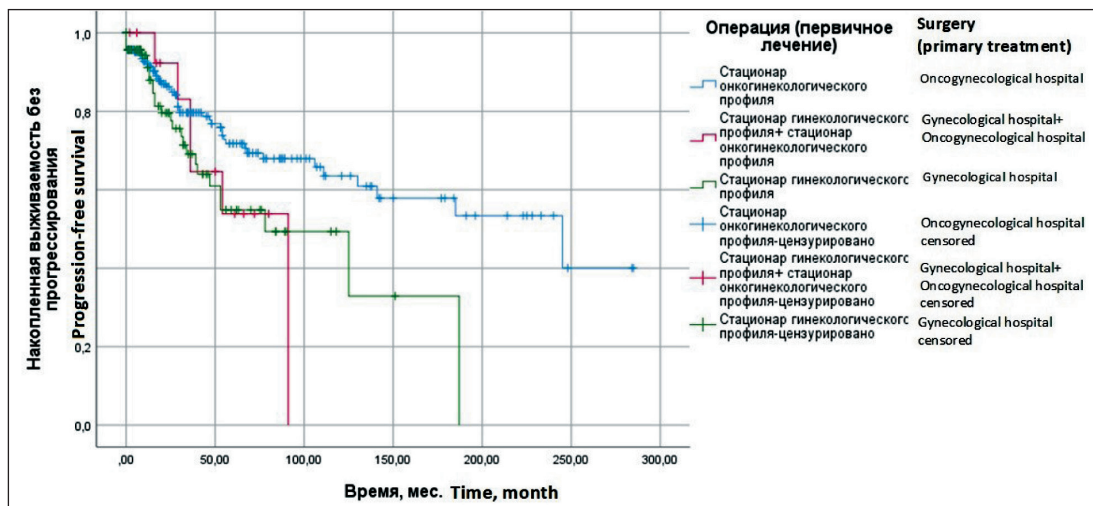


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от места проведения операции (первичного лечения) (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Progression-free survival in patients with ovarian cancer of stages IA–IIA, depending on the place of surgery (primary treatment) (Kaplan–Meyer method). Note: created by the authors

IC1. Нами проанализированы ОВ и ВБП у пациенток с серозным раком яичников low-grade IA и IC1 в зависимости от объема выполненной операции – органосохраняющее лечение или радикальная операция. Оказалось, что эти 2 группы пациенток имеют одинаковые ОВ и ВБП, достоверных различий не получено, медиана ПЖ и медиана ВБП не достигнуты, 5-летняя ОВ в группе пациенток с органосохраняющим лечением составила $93,7 \pm 4,6\%$, с радикальным – $97,3 \pm 3,2\%$, 5-летняя ВБП – $96,1 \pm 6,3$ и $98,7 \pm 5,3\%$ соответственно.

Также нами проанализированы варианты химиотерапии, для этого мы разделили пациенток на три группы: 1-я группа ($n=289$) – больные, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов; 2-я группа ($n=19$) – больные, которые получали химиотерапию по схеме препараты платины и нетаксановые агенты; 3-я

группа ($n=28$) – больные, которым не назначалась химиотерапия. Медиана ПЖ была значимо выше у пациенток, которым назначалась химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов – не достигнута, 5-летняя ОВ – $89,2 \pm 3,6\%$, по сравнению с пациентками, получившими химиотерапию комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов, у которых медиана ПЖ составила $111 \pm 0,0$ мес, 5-летняя ОВ – $70,6 \pm 5,1\%$ ($p=0,001$; $OR=0,3$: 95 % ДИ 0,2–0,7). ВБП была достоверно выше у больных, получавших химиотерапию комбинацией препаратов платины и таксанов, – медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $81,9 \pm 4,4\%$, по сравнению с больными, которым назначалась химиотерапия препаратами платины и нетаксановыми агентами и у которых медиана ВБП составила $78,0 \pm 21,0$ мес, 5-летняя ВБП – $58,6 \pm 5,1\%$ ($p=0,001$; $OR=0,4$: 95 % ДИ

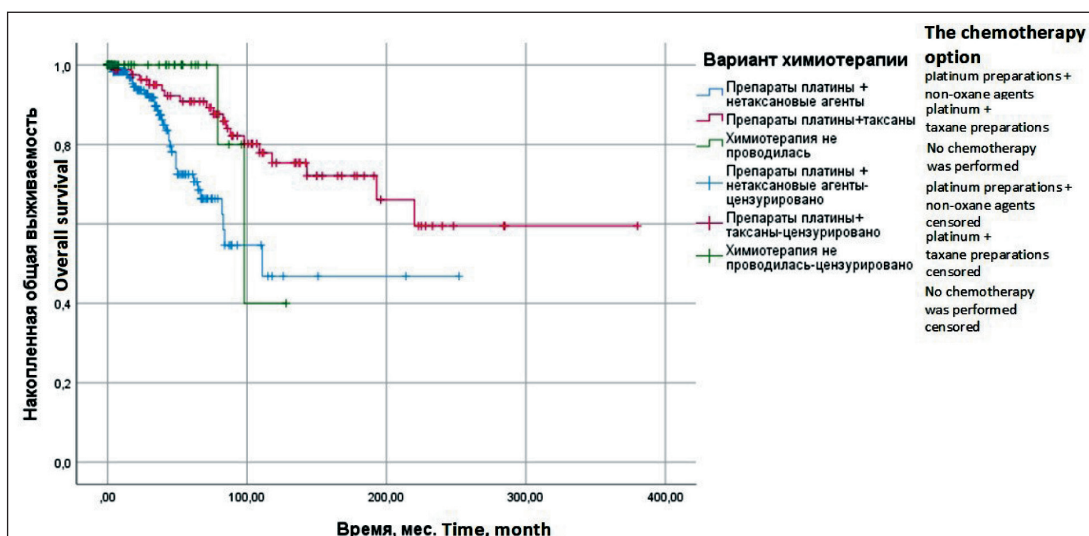


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от вида химиотерапии (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Overall survival in patients with stage IA–IIA ovarian cancer depending on chemotherapy (Kaplan–Meyer method).
 Note: created by the authors

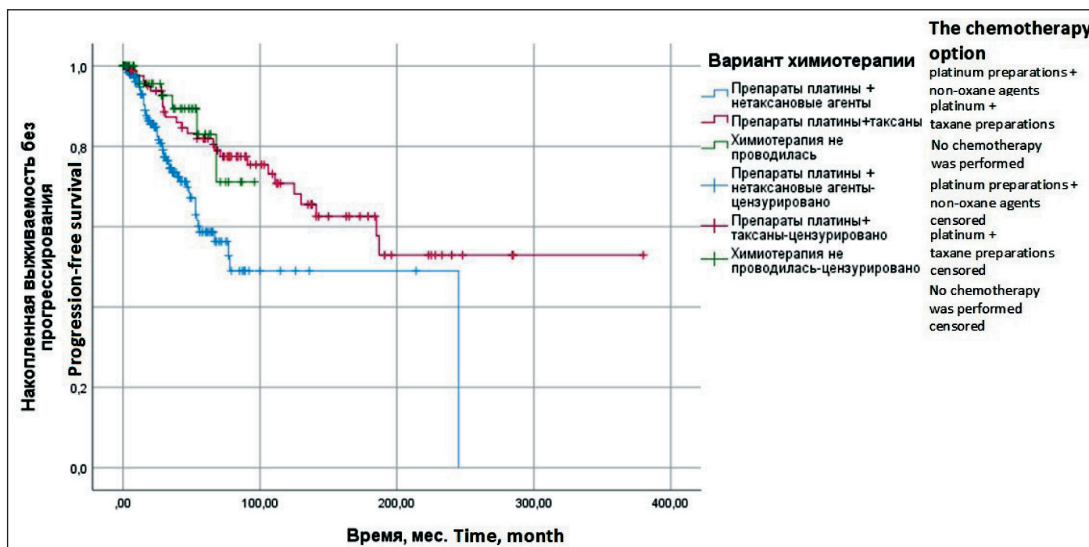


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от химиотерапии (метод Каплана–Мейера). Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Progression-free survival in patients with stage IA–IIA ovarian cancer depending on chemotherapy (Kaplan–Meyer method)
 Note: created by the authors

0,3–0,7). Обращает на себя внимание тот факт, что у больных, которым не проводилась химиотерапия, медиана ПЖ составила $98,0 \pm 14,1$ мес, 5-летняя ОВ – $80,0 \pm 17,9$ %, но отсутствуют значимые различия по сравнению с группой больных, которым назначалась комбинация препаратов платины и таксанов или комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов. Выявлены достоверные различия между группой пациенток, которым назначалась комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов, медиана ВБП составила $78,0 \pm 21,0$ мес, 5-летняя ВБП – $58,6 \pm 5,1$ %, по сравнению с пациентками, которые не получали химиотерапию и у которых медиана ВБП не достигнута, 5-летняя ВБП – $83,0 \pm 7,8$ % ($p=0,018$; $OR=0,4$; 95 % ДИ 0,2–0,9). Это обусловлено тем, что при пра-

вильным отборе больных отсутствие химиотерапии безопасно и не ухудшает ОВ и ВБП (рис. 5 и 6).

Многофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами, влияющими на ОВ у пациенток с РЯ IA–IIA стадий, являются гистологический тип опухоли и место проведения первичного хирургического лечения: серозный РЯ low-grade, серозная карцинома без указания степени злокачественности опухоли снижают риск смерти на 60 и 80 % соответственно. Первичное хирургическое лечение, выполненное в стационарах гинекологического профиля, повышает риск смерти в 2,1 раза (табл. 1). Фактором, достоверно влияющим на ВБП, является гистологический тип опухоли. Так, при серозной карциноме low-grade риск прогрессирования снижается на 60 %, а при

Таблица 1/Table 1

Общая выживаемость больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ, регрессия Кокса)

Overall survival of patients with stage IIA ovarian cancer depending on clinical and morphological factors (multifactorial analysis, Cox regression)

Фактор/The factor	P	ОР (95 % ДИ)/ RR (95 % CI)
Гистологический тип/Histological type		
Серозная карцинома high-grade/Serous carcinoma high-grade	–	C
Серозная карцинома low-grade/Serous carcinoma low-grade	0,03	0,4 (0,2–0,9)
Не указан/Not specified	0,001	0,2 (0,1–0,5)
Эндометриоидная карцинома/Endometrioid carcinoma	0,38	0,4 (0,1–3,0)
Светлоклеточная карцинома/Clear cell carcinoma	0,56	1,8 (0,2–13,4)
Злокачественная опухоль Бреннера/Brenner's malignant tumor	0,98	0,0 (0,0–2,4×10 ³⁰³)
Место проведения операции/Location of the operation		
Специализированные стационары онкогинекологического профиля/ Specialized oncogynecological hospitals	–	C
Стационары гинекологического профиля + специализированные стационары онкогинекологического профиля/Gynecological hospital + specialized oncogynecological hospitals	0,79	0,8 (0,3–2,8)
Стационары гинекологического профиля/Gynecological hospital	0,01	2,1 (1,7–3,7)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Выживаемость без прогрессирования больных раком яичников IA–IIA стадий в зависимости от клинико-морфологических факторов (многофакторный анализ, регрессия Кокса)

Progression-free survival in patients with ovarian cancer of stages IA–IIA, depending on clinical and morphological factors (multifactorial analysis, Cox regression)

Фактор/The factor	P	ОР (95 % ДИ)/ RR (95 % CI)
Гистологический тип/Histological type		
Серозная карцинома high-grade/High-grade serous carcinoma	–	C
Серозная карцинома low-grade/Low-grade serous carcinoma	<0,01	0,4 (0,2–0,8)
Не указан/Not specified	<0,01	0,3 (0,1–0,6)
Эндометриоидная карцинома/Endometrioid carcinoma	0,13	0,2 (0,03–1,5)
Светлоклеточная карцинома/Clear cell carcinoma	0,80	0,8 (0,1–5,6)
Злокачественная опухоль Бреннера/Brenner's malignant tumor	0,97	0,0 (0,0–5,3×10 ²⁵⁸)
Место проведения операции/Location of the operation		
Специализированные стационары онкогинекологического профиля/ Specialized oncogynecological hospitals	–	C
Стационары гинекологического профиля + специализированные стационары онкогинекологического профиля/Gynecological hospital + specialized oncogynecological hospitals	0,34	1,5 (0,6–3,6)
Стационары гинекологического профиля/Gynecological hospital	0,03	1,7 (1,0–2,7)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

серозной карциноме без указания степени злокачественности – на 70 %. У больных, которым хирургическое лечение выполнено в стационарах гинекологического профиля, риск прогрессирования повышается в 1,7 раза (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время стандартным объемом хирургического вмешательства при РЯ I–II стадий является экстирпация матки с придатками,

удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка, выполнение биопсии брюшины, пузырно-маточной складки, прямокишечно-маточного углубления, правой и левой боковых стенок таза, правого и левого латеральных каналов, правого и левого поддиафрагмальных пространств [18]. По данным P. Timmers et al., невыполнение множественных биопсий брюшины при раннем раке яичников снижает ОВ больных [19–20]. Кроме того, невыполнение процедур определения

хирургической стадии при раннем раке яичников снижает 10-летнюю ОВ на 29 %. Оптимальное определение стадии заболевания и проведение химиотерапии статистически значимо повышают ОВ больных ($p=0,05$; ОР 1,89; 95 % ДИ 0,99–3,60) [21–24]. При неадекватном определении стадии показаны и целесообразны повторные вмешательства, что позволяет в ряде случаев отказаться от адъювантной химиотерапии и устанавливать точную хирургическую стадию рака яичников, тем самым снизить риск рецидива заболевания.

Заключение

На основании нашего анализа около 30 % больных раком яичников IA–IIA стадий в Приморском крае получали первичное хирургическое

лечение в неспециализированных стационарах гинекологического профиля, что повышает риск прогрессирования и смерти на 83 и 79 % соответственно. Отмечается низкий процент адекватного определения хирургической стадии – 12,5 %. Проведение адъювантной химиотерапии в комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ухудшает прогноз заболевания. Пациентки с серозной карциномой low-grade имеют более благоприятный прогноз, по результатам многофакторного анализа риск прогрессирования и смерти снижался на 60 % при данном гистологическом типе опухоли. Не отмечено значимого влияния наличия мутации в генах *BRCA1/2* на ОВ и ВБП, возможно, ввиду небольшого числа обследованных больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2021*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].
3. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Абдурагимова З.Т., Кузнецов В.В., Сельчук В.Ю., Дмитриев В.Н. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий. Современная онкология. 2018; 20(2): 61–65. [*Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Abduragimova Z.T., Kuznetsov V.V., Selchuk V.Yu., Dmitriev V.N. Surgery for early-stage ovarian cancer. Journal of Modern Oncology*. 2018; 20(2): 61–65. (in Russian)].
4. Orr B., Edwards R.P. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32(6): 943–64. doi: 10.1016/j.hoc.2018.07.010.
5. Young R.C., Decker D.G., Wharton J.T., Piver M.S., Sindelar W.F., Edwards B.K., Smith J.P. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*. 1983; 250(22): 3072–6.
6. Ran X., He X., Li Z. Comparison of Laparoscopic and Open Surgery for Women With Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.879889.
7. Buchsbaum H.J., Brady M.F., Delgado G., Miller A., Hoskins W.J., Manetta A., Sutton G. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 169(3): 226–32.
8. Yuan Z., Zhang Y., Cao D., Shen K. Surgical staging of apparent early-stage ovarian mucinous carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 307. doi: 10.1186/s12957-022-02758-0.
9. Arie A.B., McNally L., Kapp D.S., Teng N.N. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal: part II—The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(3): 784–90. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.013.
10. Bolze P.A., Collinet P., Golfier F., Bourgin C. Chirurgie des stades précoces des cancers ovariens. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée «Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire» élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynecologie, obstétrique, fertilité & sénologie*. 2019; 47(2): 168–79. doi: 10.1016/j.gofs.2018.12.007.
11. Lee J.Y., Kim H.S., Chung H.H., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. The role of omentectomy and random peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(8): 2762–6. doi: 10.1245/s10434-014-3648-z.
12. Hao Z., Yu Y., Yang S. The impact of omentectomy on cause-specific survival of Stage I–IIIA epithelial ovarian cancer: A PSM-IPTW analysis based on the SEER database. *Front Surg*. 2022; 9. doi: 10.3389/fsurg.2022.1052788.
13. Fournier M., Stoeckle E., Guyon F., Brouste V., Thomas L., Mac-Grogan G., Floquet A. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19(8): 1307–13. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181b8a07c.
14. Hoogendam J.P., Vlek C.A., Witteveen P.O., Verheijen R., Zweemer R.P. Surgical lymph node assessment in mucinous ovarian carcinoma staging: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017; 124(3): 370–8. doi: 10.1111/1471-0528.14226.
15. Sainz de la Cuesta R., Goff B.A., Fuller A.F. Jr, Nikrui N., Eichhorn J.H., Rice L.W. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(1): 1–7.
16. Zimmermann J.S.M., Radosa J.C., Radosa M.P., Sklavounos P., Schweitzer P.A., Solomayer E.F. Survey of current practices and opinions of German Society of Gynecologic Endoscopy members regarding the treatment of ovarian neoplasia by robotic surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(5): 1305–13. doi: 10.1007/s00404-020-05876-w. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 305(2): 545. doi: 10.1007/s00404-021-06136-1.
17. Kinay T., Kizilkaya Y., Altinbas S.K., Tapisiz O.L., Ustun Y.E. Feasibility and Safety of Laparoscopic Surgery in Large Ovarian Masses. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2022; 11(4): 215–20. doi: 10.4103/gmit.gmit.122.21.
18. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндин С.А., Урманчиева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12(3s2): 198–211. [Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandin S.A., Urmancieva A.F., Khokhlova S.V. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO*. 2022; 12(3s2): 198–211. (in Russian)].
19. Timmers P.J., Zwinderman K., Coens C., Vergote I., Trimbois J.B. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(7): 1142–7. doi: 10.1111/igc.0b013e3181ef8e03.
20. Altun D., Taskın S., Ortaç F. Short review of current implementations of sentinel lymph node mapping in gynecologic cancers. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021; 22(3): 242–8. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2021.0025.
21. Peters I.T., van Haaften C., Trimbois J.B. If the Mountain Does Not Come to Mohammad: The Significance of Guest Operations for Early Stage Ovarian Cancer. *J Gynecol Surg*. 2014; 30(5): 265–72. doi: 10.1089/gyn.2013.0088.
22. Chatterjee S., Chen L., Tergas A.I., Burke W.M., Hou J.Y., Hu J.C., Ananth C.V., Neugut A.I., Hershtman D.L., Wright J.D. Utilization and Outcomes of Chemotherapy in Women With Intermediate-Risk, Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016; 127(6): 992–1002. doi: 10.1097/AOG.0000000000001404.
23. Nasiundis D., Latif N.A., Simpkins F., Cory L., Giuntoli R.L. 2nd, Haggerty A.F., Morgan M.A., Ko E.M. Adjuvant chemotherapy for early stage endometrioid ovarian carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol*. 2020; 156(2): 315–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.125.
24. Trimbois B., Timmers P., Pecorelli S., Coens C., Ven K., van der Burg M., Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(13): 982–7. doi: 10.1093/jnci/djq149.

Поступила/Received 17.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.09.2024

Принята к публикации/Accepted 26.09.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Журман Варвара Николаевна, кандидат медицинских наук, онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток, Россия). ORCID: 0000-0002-6927-3336.

Нечушкина Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и главный научный сотрудник, Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» EAFO (г. Москва, Россия); профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0002-1855-9692.

ВКЛАД АВТОРОВ

Журман Варвара Николаевна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Нечушкина Валентина Михайловна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета (Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2), протокол № 46 от 03.12.17.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Varvara N. Zhurman, MD, PhD, Oncologist, Primorsky Regional Cancer Center; Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vladivostok, Russia). ORCID: 0000-0002-6927-3336.

Valentina M. Nechushkina, MD, DSc, Deputy Director for Research, Chief Researcher, Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program" EAFO (Moscow, Russia); Professor, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-1855-9692.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Varvara N. Zhurman: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the manuscript.

Valentina M. Nechushkina: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text 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 Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia), protocol No. 46 dated December 3, 2017.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Вусик М.В., Штин В.И., Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Новиков В.А. Фотодинамическая терапия в лечении рецидивных карцином полости носа и околоносовых пазух. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 26–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-26-34

For citation: Vusik M.V., Shtin V.I., Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Novikov V.A. Photodynamic therapy in the treatment of recurrent nasal cavity and paranasal sinus cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 26–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-26-34

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ КАРЦИНОМ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

М.В. Вусик, В.И. Штин, О.В. Черемисина, К.Ю. Меньшиков, В.А. Новиков

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

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность лечения рецидивных опухолей полости носа и придаточных пазух с использованием фотодинамической диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ). **Материал и методы.** В исследование включено 40 пациентов с местнораспространенными карциномами полости носа и околоносовых пазух, поступивших в клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ с рецидивом рака полости носа. Пациенты были распределены на основную (n=20) и контрольную (n=20) группы, которые ранее получали комбинированное лечение в объеме химиолучевой терапии, химиотерапии с хирургическим лечением либо комбинации всех трех методов. Лечение пациентов включало в себя интраоперационное исследование края резекции с применением лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01 БИОСПЕК. Исследование проводилось после удаления опухоли в области ложа последней с целью выявления остаточной опухолевой ткани. Далее проводился сеанс фотодинамической терапии на ложе удаленной опухоли. Терапия проводилась с использованием препарата Фотодитазин на аппарате Латус – Т в дозе 300–350 Дж на поле, диаметр поля составлял от 1 до 2 см, плотность мощности варьировала от 0,4 Вт/см² до 0,5 Вт/см². **Результаты.** Выявлены значимые различия между показателями безрецидивной выживаемости по непараметрическим критериям: критерию Гехана–Вилкоксона – 3,11 (p=0,001) и критерию Log-Rank – 3,03 (p=0,002). При оценке общей выживаемости завершенных случаев в контрольной группе было 10 (50,0 %), в исследуемой – 4 (20,0 %), цензурированных – 10 (50,0 %) и 16 (80,0 %) соответственно. Статистический критерий Гехана–Вилкоксона – -2,02 (p=0,04); Log-Rank критерий – 2,10 (p=0,04), в сравниваемых группах по каждому из критериев есть значимые различия. **Заключение.** Включение интраоперационной фотодинамической диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) в алгоритм лечения рецидивных карцином полости носа и околоносовых пазух достоверно увеличивает показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: опухоли полости носа и придаточных пазух, рецидивы, фотодинамическая терапия, выживаемость.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUS CANCER

M.V. Vusik, V.I. Shtin, O.V. Cheremisina, K.Yu. Menshikov, V.A. Novikov

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

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of treatment of patients with recurrent nasal cavity and paranasal sinus cancer using photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic therapy (PDT). **Material and Methods.** The study included 40 patients with locally advanced nasal cavity and paranasal sinus cancer, who were admitted to the clinics of the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center with disease progression or recurrence. All patients were divided into the study group (n=20) and the control group (n=20). Patients in both groups received chemotherapy combined with radiotherapy, chemotherapy combined with surgery or a combination of chemotherapy, radiotherapy and surgery. Treatment of patients included intraoperative assessment of resection margin using a laser electron spectral analyzer LESA-01 BIOSPEC. The bed of the removed tumor was examined to detect residual tumor tissues. Photodynamic therapy of the bed of the removed tumor was then performed using Photoditazine at a dose of 1 mg/kg body weight. Radiotherapy at a dose of 300–350 J per field was given using a Latus-T apparatus, the field diameter ranged from 1 to 2 cm. The power density varied from 0.4 W/cm² to 0.5 W/cm². **Results.** Nonparametric tests revealed a statistically significant difference in disease-free survival: 3.10, p=0.001 by Gehan-Wilcoxon test and 3.03, p=0.002 by Log-Rank test. When assessing overall survival, there were 10 (50.0 %) completed cases in the control group, 4 (20.0 %) in the study group, and 10 (50.0 %) and 16 (80.0 %) censored cases, respectively. Gehan-Wilcoxon test – -2.02 p=0.04. Log-Rank test – -2.10 p=0.04. The results of the study showed that according to any of the criteria, there were statistically significant differences in survival between the control and study groups. **Conclusion.** Inclusion of intraoperative PDD and PDT in the treatment algorithm for nasal cavity and paranasal sinus recurrent carcinomas significantly increases the disease-free and overall survival of patients.

Key words: nasal cavity and paranasal sinus cancer, recurrence, photodynamic therapy, survival.

Введение

Синоназальные опухоли являются относительно редким заболеванием, на их долю приходится от 3 до 5 % злокачественных новообразований головы и шеи и от 0,2 до 0,8 % всех опухолей. Наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, который составляет 54,8–92,8 % случаев. Абсолютное большинство больных (около 90 %) поступают на лечение с запущенными стадиями опухолевого процесса (III–IV стадия) [1–4]. Число распространенных и запущенных форм опухолей данной локализации за последние годы, к сожалению, не уменьшилось [5]. Среди причин запущенности следует отметить скрытое течение болезни, а также схожесть клинической симптоматики с воспалительными процессами в полости носа. В основе современной стратегии лечения местнораспространенных опухолей синоназальной области лежит междисциплинарный подход, включающий хирургическое вмешательство и лучевую терапию [6, 7], что обеспечивает пятилетнюю выживаемость у пациентов с III стадией опухолевого процесса в 35–59 % случаев, у больных с IV стадией – в 18–27 % [8]. Определяющим прогностическим фактором является степень радикальности операции. Близость полости носа и околоносовых пазух к критическим структурам лица приводит к высоким показателям рецидивов после радикальной операции, которые у этой категории пациентов составляют почти треть случаев. Рассматривая опухоли данной локализации как медицинскую и социальную проблему, необходимо отметить высокий уровень запущенности и, как следствие, низкую общую и безрецидивную выживаемость [1, 2].

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы лечения рецидивных опухолей полости

носа и околоносовых пазух, а также необходимость поиска новых методов противоопухолевого воздействия для этой категории больных. В этом аспекте перспективным представляется метод лечения, включающий интраоперационную флуоресцентную диагностику (ФД) и фотодинамическую терапию (ФДТ) [9]. Флуоресцентная диагностика существенно превышает возможности других методов в выявлении скрытых форм предрака и раннего рака. Метод ФД основан на различиях в интенсивности и спектральном составе аутофлуоресценции здоровой и опухолевой ткани, а также на избирательности накопления фотосенсибилизатора в ткани злокачественного новообразования и возможности его обнаружения по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области [3, 10, 11].

Основным механизмом действия ФДТ является выделение при воздействии источника света определенной длины волны синглетного кислорода в клетках опухоли, накопивших фотосенсибилизатор. Синглетный кислород способен непосредственно разрушать клетки мишени путем индукции некроза и/или апоптоза, а также вызывать разрушение сосудистой системы опухоли и способствовать развитию местной воспалительной реакции [11, 12]. Последняя инициирует окклюзию сосудов и индуцирует цитотоксическую активность нейтрофилов и дендритных клеток с последующим развитием специфического иммунного ответа. Таким образом, ФДТ сопровождается сложными воспалительными процессами, индуцирующими противоопухолевый иммунный ответ [13–17]. Технические особенности аппаратуры и методики ФДТ дают возможность повсеместного использования данного вида терапии.

С целью повышения эффективности лечения пациентов с резектабельными рецидивными опухолями полости носа и придаточных пазух в отделении опухолей головы и шеи совместно с эндоскопическим отделением НИИ онкологии разработана методика, сочетающая оперативное вмешательство с интраоперационной спектроскопией и фотодинамической терапией. Проводимое интраоперационное спектроскопическое исследование позволяет более точно определить границы опухолевого процесса, что позволяет хирургу провести радикальное хирургическое вмешательство. А дальнейшая фотодинамическая терапия, проводимая на ложе опухоли, позволяет провести разрушение остаточных микроскопических опухолевых клеток. Методика дает возможность провести подбор необходимых характеристик облучения, соответствующих особенностям облучаемых тканей, а также подвести адекватные дозы воздействия при труднодоступных локализациях и сложных геометрических поверхностях ложа опухоли. Использование современных фотосенсибилизаторов обеспечивает селективность воздействия на опухолевую ткань, без клинически значимой фотосенсибилизации всего организма.

Цель исследования – оценить эффективность лечения рецидивных опухолей полости носа и придаточных пазух с использованием фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с местнораспространенными карциномами полости носа и околоносовых пазух (ОНП), поступивших в НИИ онкологии Томского НИМЦ с продолженным ростом либо с рецидивом рака полости носа (та-

блица). Пациенты были распределены на основную (n=20) и контрольную (n=20) группы. Распределение пациентов по группам проводилось методом «случай-контроль»: в основной группе было 12 (60 %) мужчин и 8 (40 %) женщин; в контрольной – 11 (55 %) мужчин и 9 (45 %) женщин. Пациенты обеих групп находились в возрасте от 40 до 70 лет.

В обеих группах распространенность рецидивного опухолевого процесса в большинстве случаев соответствовала rT3 – у 22 (55,0 %) и rT4 – у 18 (45,0 %) больных. Все пациенты обеих групп ранее получали комбинированное лечение в объеме химиолучевой терапии, химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением либо комбинации всех трех видов лечения. Во всех случаях установлен распространенный рецидивный процесс, поражающий области крылонебной ямки и основания черепа. Большинство пациентов обеих групп получили ранее химиолучевое либо лучевое лечение в радикальной дозе. В связи с этим единственно возможным вариантом помощи оставалось хирургическое вмешательство. В исследуемой группе проводилась оценка края резекции с применением лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01 БИОСПЕК. Исследование проводилось после удаления опухоли в области ложа последней с целью выявления остаточной опухолевой ткани. Измерение проводилось с шагом 1 мм от края предполагаемой опухолевой ткани в четырех точках, с контрольной точкой в центре. При выявлении повышенного накопления фотосенсибилизатора проводилась рerezекция измененных тканей с последующим гистологическим исследованием. Далее пациентам основной группы проводился се-

Таблица/Table

Распределение пациентов в зависимости от локализации процесса, морфологического варианта опухоли и предшествующего лечения

Distribution of patients depending on the tumor localization, morphological type and previous treatment

Параметры/Parameters	Группа 1/Group 1 (n=20)	Группа 2/Group 2 (n=20)
Локализация опухоли/Tumor location		
Верхнечелюстная пазуха/Maxillary sinus	14 (70 %)	12 (60 %)
Полость носа/Nasal cavity	3 (15 %)	6(30 %)
Клетки решетчатого лабиринта/Cells of the ethmoid labyrinth	3 (15 %)	2(10 %)
Морфологический вариант/Morphological type		
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	12 (60 %)	14 (70 %)
Аденокистозный рак/Adenocystic carcinoma	6 (30 %)	6 (30 %)
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	2 (10 %)	–
Предшествующее лечение/Previous treatment		
Химиолучевая терапия/Chemoradiotherapy	5 (25 %)	5 (25 %)
Химиотерапия + операция/Chemotherapy + surgery	–	4 (20 %)
Лучевая терапия + операция/Radiation therapy + surgery	4 (20 %)	1 (5 %)
Химиолучевая терапия + операция/Chemoradiotherapy + surgery	1 (5 %)	2 (10 %)
Лучевая терапия/Radiotherapy	4 (20 %)	1 5 %)
Химиотерапия/Chemotherapy	6 (30 %)	7 (35 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

анс фотодинамической терапии на ложе удаленной опухоли. Терапия проводилась с использованием препарата Фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела. Облучение выполнялось на аппарате Латус – Т, с длиной волны 662 Нм, в дозе 300–350 Дж на поле, диаметр которого составлял от 1 до 2 см. Плотность мощности является расчетной величиной и может меняться в зависимости от параметров, используемых в методике применения ФДТ. В нашем исследовании плотность мощности варьировала от 0,4 до 0,5 Вт/см² в зависимости от технических характеристик световода. После сеанса ФДТ для определения реализовавшегося эффекта фотобликинга повторно выполнялась лазерная спектроскопия тканей послеоперационной полости.

Все пациенты обеих групп проходили контрольное обследование, которое проводилось с применением эндоскопов Karl Storz 30⁰ и компьютерной томографии, выполняемой на аппарате Somatom Confidence 64. Первое контрольное обследование проводилось через 1 мес после оперативного вмешательства, затем каждые 3 мес в течение 1 года после лечения, далее каждые 6 мес. Исходя из конкретной ситуации, по показаниям эти сроки могли быть увеличены или сокращены. Эффективность лечения оценивалась на основании показателей общей и безрецидивной выживаемости в контрольной и исследуемой группе. Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Мейера с составлением кривых выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический лог-ранговый критерий и критерий Гехана–Вилкоксона. Статистически значимым критерий считался при $p < 0,05$. Помимо этого проводилась оценка течения репаративных процессов в послеоперационной полости.

Результаты

В ходе исследования были определены особенности проведения спектроскопии и ФДТ после

удаления опухолей полости носа и ОНП. Данные отличия определяют совершенно иные подходы к проведению ФДТ по сравнению с остальными локализациями. Из-за обширности и выраженности кровоточивости раневой поверхности необходимо совмещение световода с аспиратором. Сложная геометрия раневой поверхности диктует необходимость проведения спектроскопии и ФДТ несколькими полями по всем «зонам опасности». Одновременное нахождение разнородных тканей (кость, мышцы, сосуды, нервы) в зоне исследования и проведения ФДТ предполагает разнородное накопление препарата, особенности флуоресценции и скорость его выгорания. В ходе спектрометрического исследования полученные путем точечных измерений спектры тканей центра ложа опухоли и предполагаемой зоны остаточной опухоли, периферии последней и визуально здоровых тканей анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Интенсивность флуоресценции измерялась в условных единицах. В большинстве случаев были получены диаграммы с четким разделением уровней накопления препарата в здоровых тканях (с-d) и тканях ложа опухоли (a-b) (рис. 1).

Из участков тканей, над которыми проводилось спектрометрическое исследование, осуществлялся забор материала на гистологическое исследование. Это позволило объективизировать полученные данные. В 30 % случаев исследования тканей из ложа опухоли после спектрометрического исследования опухолевая ткань не выявлялась, что подтверждало накопление сенсibilизатора перитуморально в зонах наибольшей активности опухоли с воспалением. Как известно, именно в этих зонах вероятность рецидива наиболее высока. И дополнительное воздействие на эти зоны – в нашем случае проведение фотодинамической терапии – абсолютно оправдано.

Эндоскопическое наблюдение за раневой поверхностью в послеоперационном периоде

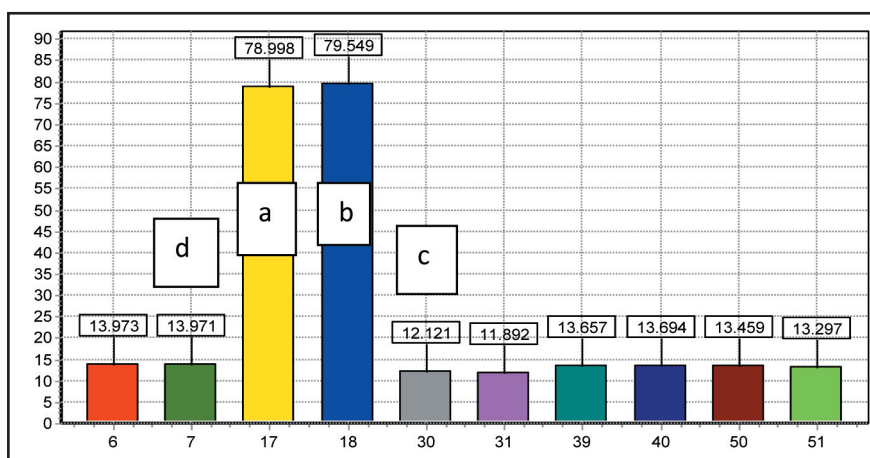


Рис. 1. Концентрации фотосенсибилизатора в области ложа опухоли на границе со здоровыми тканями. Плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак. Примечание: диаграмма выполнена авторами
Fig. 1. Photosensitizer concentrations in the area of the tumor bed at the border with healthy tissues. Squamous cell moderately differentiated cancer. Note: created by the authors

позволило установить закономерности течения репаративных процессов и отличия последних в исследуемой и контрольной группе. Основная последовательность процессов заживления раны, как то: развитие отека тканей и очагов кровоизлияния, формирование струпа, развитие грануляционной ткани с последующим ростом эпителия и полной эпителизацией раневой поверхности – в группах была одинаковой. Отличия были выявлены в выраженности воспалительной реакции в области раневой поверхности и сроках заживления (рис. 2).

У больных, получавших ФДТ, наблюдалось сокращение времени эпителизации раневой по-

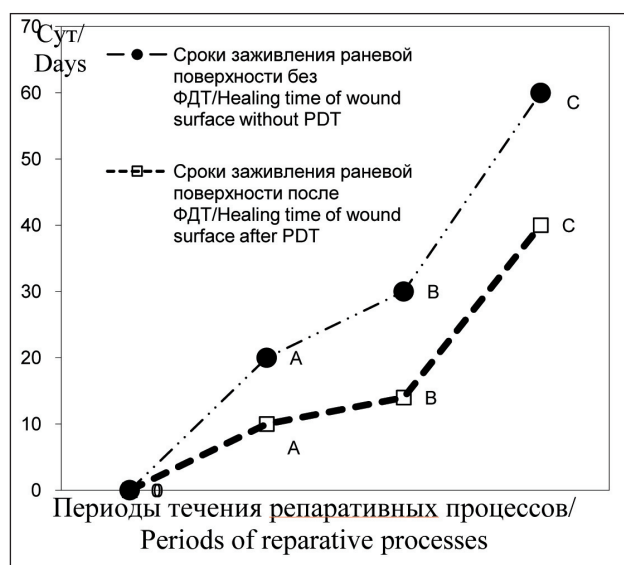


Рис. 2. Длительность процессов заживления раневой поверхности у пациентов исследуемой и контрольной групп:

A – сроки отторжения струпа; B – сроки развития грануляционной ткани; C – сроки эпителизации

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Diagram of the duration of wound surface healing in patients of the study and control groups: A – time of scab rejection; B – time of development of granulation tissue; C – time of epithelialization. Note: created by the authors

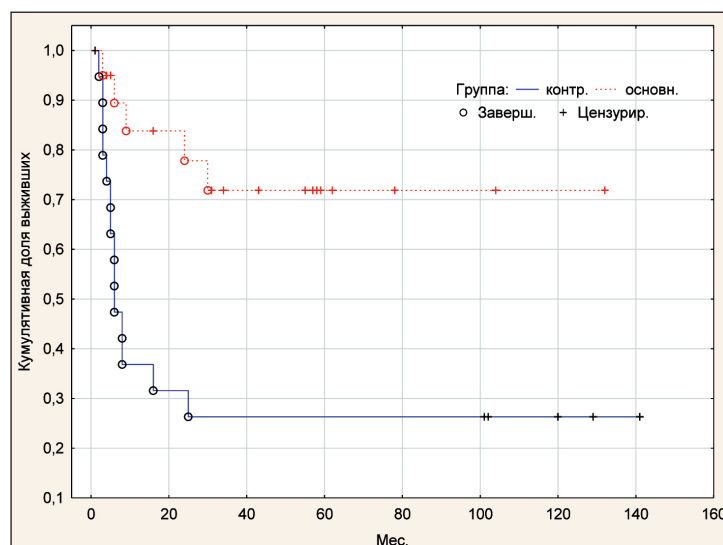


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах (метод Каплана–Мейера).

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Recurrence-free survival curves in the study and control groups (Kaplan–Meyer method). Note: created by the authors

верхности до 40 сут, по сравнению с контрольной группой, в которой заживление наступало в среднем через 60 сут. В исследуемой группе заживление протекало более гладко, не было выраженных воспалительных явлений с некрозом тканей раневой поверхности. Благодаря высокой точности манипуляции предотвращается повреждение соседних структур, минимизируется реакция окружающих тканей на лазерное воздействие, отсутствует интенсивная воспалительная реакция в краевой зоне операционной раны, что способствует процессам быстрой и полноценной регенерации, предупреждению грубой рубцовой деформации.

В исследуемой группе лишь в 1 случае установлен ранний продолженный рост опухоли в сроки до 2 мес. Рецидивная опухоль поражала основание черепа в области средней черепной ямки, и ФДТ была проведена на костные структуры после удаления опухоли. Данный случай позволяет предположить неэффективность ФДТ при поражении опухолью костных структур и нуждается в дальнейшем изучении.

За период наблюдения смерть от прогрессирования заболевания наступила у 19 (47,5 %) пациентов из обеих групп, причем в 14 (70,0 %) случаях в контрольной группе и в 5 (25,0 %) случаях в исследуемой группе. Выявлены статистически значимые различия по непараметрическим критериям: по критерию Гехана–Вилкоксона – 3,11 ($p=0,002$), по Log-Rank – 3,03 ($p=0,002$) (рис. 3). При оценке общей выживаемости завершенных случаев в контрольной группе было 10 (50,0 %), в исследуемой – 4 (20,0 %), цензурированных – 10 (50,0 %) и 16 (80,0 %) соответственно. Статистический критерий Гехана–Вилкоксона – 2,02 ($p=0,04$), Log-Rank критерий – 2,10 ($p=0,04$). Таким образом, по каждому из представленных критериев выявлены значимые различия между показателями контрольной и исследуемой групп (рис. 4).

С учетом приведенных данных можно сделать вывод, что включение интраоперационной ФД и

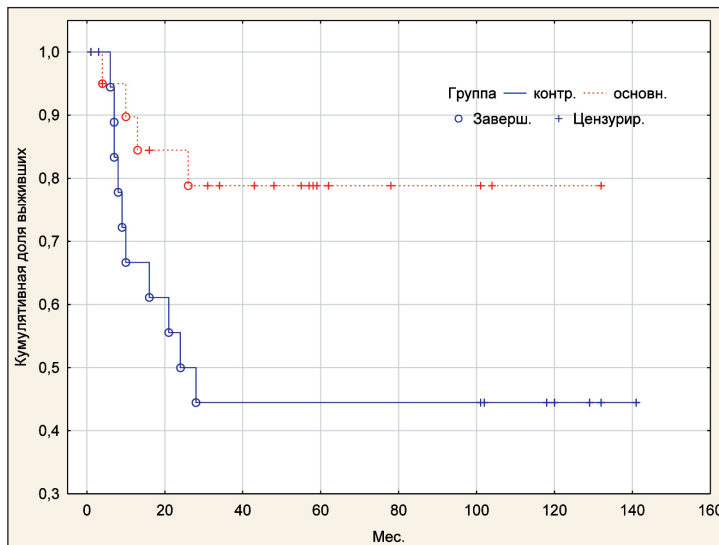


Рис. 4. Кривые общей выживаемости в основной и контрольной группах (метод Каплана–Мейера).

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. Curves of overall survival in the study and control groups (Kaplan-Meier method).
 Note: created by the authors

ФДТ в алгоритм лечения карцином полости носа и околоносовых пазух достоверно увеличивает медиану безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Методика ФДТ показана при рецидивных опухолевых процессах в мягких тканях, а также при первичных опухолях, когда распространенность ставит под сомнение радикальность операции.

Обсуждение

Особое место среди всех онкологических процессов занимают опухоли полости носа и придаточных пазух. Злокачественные новообразования околоносовых пазух и слизистой оболочки полости носа составляют от 0,2 до 1,4 % всех злокачественных опухолей. Наиболее часто (60–65 % случаев) патологический процесс локализуется в верхнечелюстной пазухе. Реже поражаются решетчатый лабиринт (20–25 %), полость носа (12–15 %). По данным исследований нашего института, при данной патологии общая 3-летняя выживаемость составляет 78 %, а безрецидивная – 66 %. Несмотря на совершенствование методов комбинированного лечения, остается высокой частота местных рецидивов, которые в течение первых 2 лет наблюдаются в 50–80 % случаев. По общепринятым стандартам все пациенты с рецидивными опухолями переводятся в группу больных, подлежащих паллиативному лечению [1–3]. Паллиативные варианты лечения пациентов с синоназальным раком включают хирургические вмешательства, лучевую и химиотерапию. Методы паллиативной помощи способны облегчать симптомы, улучшать качество жизни пациентов и потенциально продлить ее продолжительность. Однако исследования по паллиативной помощи при синоназальном раке остаются немногочисленными, и большинство фактических данных поступает из серии случаев или ограниченных исследований с небольшими выборками [4, 5]. Все это определяет актуаль-

ность внедрения новых подходов к лечению этой категории больных. В связи с этим представляется перспективным метод лечения, включающий интраоперационную фотодинамическую терапию и фотодиагностику. Оригинальная методика лечения, разработанная в нашем институте, включает оперативное вмешательство с интраоперационной спектроскопией и фотодинамической терапией с использованием фотосенсибилизатора фотодитазина. Установлено, что спектроскопия позволяет более точно определить границы опухолевого процесса в условиях сложной анатомической конфигурации, а фотодинамическая терапия, проводимая на ложе опухоли, позволяет разрушить остаточные микроскопические опухолевые клетки. При анализе результатов получены диаграммы с четким разделением уровней накопления препарата в здоровых тканях и тканях ложа опухоли. В послеоперационном периоде при эндоскопическом исследовании наблюдалось сокращение времени эпителизации раневой поверхности до 40 сут, по сравнению с контрольной группой, в которой заживление наступало через 60 сут. В исследуемой группе не было выраженных воспалительных явлений с некрозом раневой поверхности.

В обеих группах удаление рецидивных опухолей проводилось в пределах видимо здоровых тканей. Но спектроскопическое исследование позволило выявить в исследуемой группе повышенное, относительно остальной поверхности края резекции, накопление фотосенсибилизатора у 7 пациентов, что потребовало ререзекции тканей с повышенным накоплением фотосенсибилизатора. Морфологический анализ операционного материала показал, что в тканях с повышенным накоплением ФС в 4 из 7 случаев получен микроскопически положительный край. ФДТ проводилась после ререзекции на ложе опухоли. При отсутствии очагов с повышенным содержанием ФС ФДТ проводилась на все ложе опухоли без забора тканей на гистологическое

исследование после процедуры. В связи с тем, что у всех пациентов интраоперационно была выполнена резекция тканей, объем хирургического вмешательства можно считать радикальным. В группе контроля, по данным историй болезни, в 5 случаях получен микроскопически положительный край резекции.

Оценивая полученные данные, мы сделали вывод, что применение разработанного метода лечения с использованием фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии достоверно увеличивает показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рецидивными карциномами полости носа и околоносовых пазух.

Заключение

Применение ФДТ является перспективным методом лечения, позволяющим существенно повысить

качество лечения. По данным исследования, выявлены значимые различия показателей безрецидивной выживаемости по непараметрическим критериям Гехана–Вилкоксона и Log-Rank критерию между контрольной и исследуемой группами. Помимо этого, согласно результатам исследования, следует предположить неэффективность ФДТ при поражении опухолью костных структур, что требует дальнейшего изучения. Выявленные закономерности течения раневых процессов после операции и ФДТ подтверждают положительное влияние последней на иммунные процессы в области раневой поверхности. Заживление после ФДТ проходило без воспаления и в более короткие сроки. Таким образом, ФДТ показана при рецидивных опухолях полости носа и околоносовых пазух, а применение интраоперационной спектроскопии позволяет более точно определить границы опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2021; 11(3s2-1): 91–106. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Malignant tumors. 2021; 11(3s2-1): 91–106. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-06.
2. 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)].
3. Donohoe C., Senge M.O., Arnaut L.G., Gomes-da-Silva L.C. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019; 1872(2). doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003.
4. Dutta R., Dubal P.M., Svider P.F., Liu J.K., Baredes S., Eloy J.A. Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. Laryngoscope. 2015; 125(11): 2491–7. doi: 10.1002/lary.25465.
5. Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Wong R. Head and Neck Surgery and Oncology. Elsevier, 2019. 896 p.
6. Кут О.И., Решетов И.В., Енгибарян М.А. Инновационный подход к хирургическому лечению местнораспространенного рака околоносовых пазух и полости носа. Вестник РАМН. 2021; 76(3): 317–23. [Kit O.I., Reshetov I.V., Engibaryan M.A. Innovative Approach to Surgical Treatment for Locally Advanced Cancer of Paranasal Sinus and Nasal Cavity. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2021; 76(3): 317–23. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn1393.
7. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Гарбуков Е.Ю., Штин В.И., Хавкин Н.М., Васильев Р.В. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении больных местнораспространенными опухолями головы и шеи. Вопросы онкологии. 2017; 63(6): 862–66. [Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Garbukov E.Yu., Shtin V.I., Khavkin N.M., Vasiliev R.V. Reconstructive plastic surgery in combined treatment of patients with locally advanced head and neck tumors. Problems in Oncology. 2017; 63(6): 862–66. (in Russian)].
8. Новиков В.А., Васильев Р.В., Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Мусабеева Л.И., Грибова О.В., Суркова П.В., Штин В.И., Рябова А.И. Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспектива. Злокачественные опухоли. 2017; 7(3s1): 35–40. [Novikov V.A., Vasiliev R.V., Choinzonov E.L., Lisin V.A., Musabaeva L.I., Gribova O.V., Surkova P.V., Shtin V.I., Ryabova A.I. Intraoperative radiation therapy: reality and prospects. Malignant tumors. 2017; 7(3s1): 35–40. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-35-40.
9. Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2007; (4): 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2007; (4): 5–11. (in Russian)].
10. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Nat Rev Cancer. 2006; 6(7): 535–45. doi: 10.1038/nrc1894.
11. Коришунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; (4): 15–19. [Korshunova O.V., Plekhova N.G. Photodynamic therapy in oncology: Present and future. Pacific Medical Journal. 2020; (4): 15–19. (in Russian)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19.
12. Сажнев Д.И., Андреев А.А., Остроушко А.П. Фотодинамическая терапия в хирургической практике. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019; 12(2): 141–46. [Saznev D.I., Andreev A.A., Ostroushko A.P. Photodynamic Therapy in Surgical Practice. Journal of experimental and clinical surgery. 2019; 12(2): 141–46. (in Russian)]. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146.
13. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Клиническое применение фотодинамической терапии в онкологии. Здоровохранение (Минск). 2016; 10: 54–58. [Istomin Yu.P., Artsemyeva T.P., Tserkovsky D.A. Photodynamic therapy clinical appliance in oncology. Healthcare (Minsk). 2016; 10: 54–58. (in Russian)].
14. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища. Biomedical Photonics. 2020; 9(4): 31–39. [Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina. Biomedical Photonics. 2020; 9(4): 31–39. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39.
15. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2021; 11(4): 355–63. [Kasymov B.G., Shanazarov N.A., Muratov T.M., Daniyarova G.D., Zhumakayev A.M., Kyzlasov P.S., Kazhera A.A., Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Photodynamic methods of treatment of nonmuscular-invasive bladder cancer. Urology Reports. 2021; 11(4): 355–63. (in Russian)]. doi: 10.17816/uroved90554.
16. Мартусевич А.К. Механизмы лечебного эффекта фотодинамической терапии. Биорадикалы и Антиоксиданты. 2021; 8(3): 4–17. [Martusevich A.K. Mechanisms of the therapeutic effect of photodynamic therapy. Bioradicals and Antioxidants. 2021; 8(3): 4–17. (in Russian)].
17. Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., Капинус В.Н., Полькин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта. Biomedical Photonics. 2021; 10(3): 32–38. [Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity. Biomedical Photonics. 2021; 10(3): 32–38. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38.

Поступила/Received 17.06.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2024

Принята к публикации/Accepted 28.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7302-9613. Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Штин Валентин Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8094-8995. Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID: 0000-0002-2774-6916.

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

Меньшиков Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук, эндоскопист эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9802-8530. ORCID: 0000-0002-4244-6364.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9350-3617. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вусик Марина Владимировна: разработка концепции и анализ научной работы, написание черновика статьи, интерпретация результатов.

Штин Валентин Игоревич: сбор материала, анализ полученных данных.

Черемисина Ольга Владимировна: общее руководство проектом, разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Меньшиков Кирилл Юрьевич: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Новиков Валерий Александрович: внесение 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 Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) и Новиков В.А. (доктор медицинских наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 14 от 25.05.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Vusik, MD, DSc, Senior Researcher, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2329-2012. Author ID (Scopus): 6507946710. ORCID: 0000-0002-6163-2955.

Valentin I. Shtin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID: 0000-0002-2774-6916.

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

Kirill Yu. Menshikov, MD, PhD, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4244-6364.

Valery A. Novikov, MD, DSc, Chief Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Vusik: research development and analysis, drafting of the manuscript, interpretation of results.
Valentin I. Shtin: data collection and analysis.
Olga V. Cheremisina: general project management, study conception, research supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Kirill Yu. Menshikov: data collection, study design, data analysis.
Valery A. Novikov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be 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. Cheremisina and Dr. Novikov V.A. are members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

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

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-35-46
УДК: 618.19-006.6:575.224:572.9(571.1/5)



Для цитирования: Гервас П.А., Молоков А.Ю., Бабышкина Н.Н., Иванова Ф.Г., Николаева Т.И., Тихонов Д.Г., Чойнзоннов Е.Л., Чердынцева Н.В. Применение экзомного секвенирования для поиска мутаций, ассоциированных с наследственными формами рака молочной железы, в этнических группах Сибири. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 35–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-35-46

For citation: Gervas P.A., Molokov A.Yu., Babyshkina N.N., Ivanova F.G., Nikolaeva T.I., Tikhonov D.G., Choyntonov E.L., Cherdyntseva N.V. Whole exome sequencing: the search for mutations associated with hereditary breast cancer in ethnic groups of Siberia. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 35–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-35-46

WHOLE EXOME SEQUENCING: THE SEARCH FOR MUTATIONS ASSOCIATED WITH HEREDITARY BREAST CANCER IN ETHNIC GROUPS OF SIBERIA

P.A. Gervas¹, A.Yu. Molokov¹, N.N. Babyshkina¹, F.G. Ivanova², T.I. Nikolaeva²,
D.G. Tikhonov³, E.L. Choyntonov¹, N.V. Cherdyntseva¹

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

²Yakut Republican Cancer Center
89, Petra Alekseeva St., Yakutsk, 677000, Russia

³Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

Abstract

Hereditary breast cancer (HBC) is a heterogeneous disease caused by mutations in genes characterized by ethnic specificity. The clinical heterogeneity of this disease significantly complicates its diagnosis. The use of high-throughput sequencing is one of the approaches that allow the search for genes and their variants associated with the development of HBC. The purpose of the study was to search for new genes associated with HBC in the understudied ethnic groups of Siberia by using whole exome sequencing (WES). **Material and Methods.** WES was performed on a cohort of 16 probands with BC (Tuvan, Yakut, Altai ethnos). The study material was genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes. Libraries were prepared using a BGI Optimal DNA Library Prep kit. An Agilent SureSelect Human All Exon V6 kit was used for hybridization. High-throughput sequencing was performed on a DNA nanoball sequencing platform (DNBSeq-G400). **Results.** In the overall group of patients with signs of HBC, pathogenic variants were detected in 12.5 % of cases (2/16). For the first time, *BRCA1* (rs80357635) pathogenic variant was identified in a young patient with metachronous BC (Yakut ethnic group). A pathogenic variant of the *ATM* gene (rs780619951 NM_000051:exon16:c.C2413T:p.R805X) was identified in a young patient with BC (Tuvanian ethnic group). A pathogenic variant of the *TDP2* c.G4T:p.E2X, rs770844602 gene (DNA repair gene) was identified for the first time in a Tuvan BC patient (metachronous) with a family history, but its contribution to HBC remains to be proven. The *TDG* gene variant (rs764159587 NM_001363612:exon7:c.536dupA:p.E179fs) found in the Tuvan ethnic group and affecting splicing (SpliceAI: 0.580) requires special attention. **Conclusion.** This report is the first to describe the germinal variant in the *BRCA1* (rs80357635) gene in the Yakut ethnic group. Further studies are required to confirm pathogenicity of germinal variants in non-well studied genes *TDP2*, *TDG* in ethnic BC patients.

Key words: exome sequencing, germline mutations, breast cancer, ethnic groups, Yakuts, Tuvans.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОИСКА МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ СИБИРИ

П.А. Гервас¹, А.Ю. Молоков¹, Н.Н. Бабышкина¹, Ф.Г. Иванова²,
Т.И. Николаева², Д.Г. Тихонов³, Е.Л. Чойнзонов¹, Н.В. Чердынцева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

²ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»

Россия, 677000, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 89

³Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова

Россия, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

Аннотация

Наследственный рак молочной железы (нРМЖ) представляет собой гетерогенное онкологическое заболевание, обусловленное мутациями ряда генов, характеризующихся этноспецифичностью. Клиническая гетерогенность данного заболевания существенно осложняет его диагностику. Применение метода высокопроизводительного секвенирования является одним из возможных подходов, позволяющих проводить поиск генов и их вариантов, приводящих к формированию нРМЖ. **Целью исследования** явился поиск новых генов и их вариантов, связанных с нРМЖ в этнических группах Сибири, с использованием метода секвенирования экзона. **Материал и методы.** В исследование включено 16 пациенток с РМЖ (тувинки, якутки, алтайки). Материалом исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Библиотеки были подготовлены с использованием набора BGI Optimal DNA Library Prep. Для гибридизации использовался набор Agilent SureSelect Human All Exon V6. Высокопроизводительное секвенирование было выполнено на платформе DNBSeq-G400. Данные секвенирования экзона были обработаны с использованием DRAGEN Bio-IT v.3.9.5 (Illumina) и выровнены на референсный человеческий геном hg38. Качество данных секвенирования контролировалось с помощью программного обеспечения MultiQC v.1.11. **Результаты.** В общей группе пациенток с признаками нРМЖ патогенные варианты были обнаружены в 12,5 % (2/16). Патогенный вариант гена *BRCA1* (c.3087_3088del: p.R1029fs, rs80357635) был выявлен у молодой пациентки с метастатическим РМЖ (этническая группа якуты). Патогенный вариант гена *ATM* (rs780619951 NM_000051:exon16:c.C2413T:p.R805X) был выявлен у молодой пациентки с РМЖ (этническая группа тувинок). Патогенный вариант гена репарации ДНК *TDP2* c.G4T: p.E2X, rs770844602 был впервые выявлен у тувинки с метастатическим РМЖ и с семейным анамнезом. Вклад гена репарации ДНК *TDP2* в патогенез РМЖ еще предстоит изучить. Вариант гена *TDG* (rs764159587 NM_001363612:exon7:c.536dupA:p.E179fs), обнаруженный в тувинском этносе и влияющий на сплайсинг (SpliceAI: 0.580), требует особого внимания. **Заключение.** Впервые описан герминальный вариант в гене *BRCA1* (c.3087_3088del: p.R1029fs, rs80357635), связанный с РМЖ, в этнической группе якутов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли герминальных вариантов генов *TDP2*, *TDG* при РМЖ.

Ключевые слова: полноэкзонное секвенирование, наследственные мутации, этнические группы, рак молочной железы, якутки, тувинки.

Introduction

Hereditary breast cancer (HBC) is a heterogeneous disease with diverse genomic profile which determines the morphology, response to therapy, likelihood to relapse and overall survival. The major type of BC is found to be sporadic, and about 5 % to 10 % of all BC cases are classified as hereditary. Early detection and diagnosis of HBC improves health outcomes (prophylactic mastectomy improved survival by 0.4 to 2.6 years) [1]. HBC screenings have been implemented for healthy woman with family history of BC. However, molecular diagnostics of HBC poses a challenge. One

of the challenges of molecular diagnostics for HBC is the high degree of genetic heterogeneity. According to GeneReviews, an international point-of-care resource, BC can be caused by various hereditary syndromes (*BRCA1*- and *BRCA2*-associated hereditary breast and ovarian cancer, Li-Fraumeni syndrome, Bloom syndrome, Fanconi anemia, Peltz-Jegher syndrome, *PTEN*-hamartoma syndrome, ataxia-telangiectasia, etc.) [2]. The syndromic diagnosis is often used in resource-poor settings where laboratory diagnosis is limited. Moreover, every population/ethnic group has a specific spectrum of mutations in its gene pool

and diverse phenotypic and clinical presentations of malignancies. For some racial/ethnic groups, such as the Ashkenazi Jews variant *BRCA1* c.5266dup (5382insC), *BRCA1* c.68_69del (185delAG) and *BRCA2* c.5946del (6174delT); the Icelandic founder variant *BRCA2* c.771_775del (999del5); the French Canadian variant *BRCA1* c.4327C>T (C4446T), *BRCA2* c.8537_8538del (8765delAG); the *BRCA1* variant c.181T>G, and c.4034delA in Central-Eastern Europe; the *BRCA1* c.548-4185del in Mexico; the *BRCA2* variant c.9097dup in Hungary and others, have been identified. The mutations listed above represent the majority of mutations observed in these populations [3, 4]. Recurrent mutations have been identified in other populations (Scandinavian, Dutch, French, Italian, Hispanic/Mexican, African-American, Middle Eastern, and Asian populations), but they have not been characterized as true founder mutations [3]. Due to the genetic heterogeneity and phenotypic overlap, HBC is well suited to the strengths of next-generation sequencing (gene panels or whole exome sequencing). The technology of whole-exome sequencing (WES) allowed expansion of the spectrum of variants in genes that were not previously associated with BC pathogenesis [5]. The purpose of the study was to search for new genes associated with HBC in the understudied ethnic groups of Siberia by using whole exome sequencing (WES).

Material and Methods

Our study included 16 patients with early-onset BC (range, 22 to 52 years). Fifty percent of patients were diagnosed with BC prior to age 40. Twenty five percent of patients (4/16) were diagnosed with synchronous or metachronous BC. Our study included patients

diagnosed with BC who belonged to ethnic groups of Siberia: Tuvans, Yakuts, Altaians. The nationality of the patients was determined using a questionnaire. Clinical information was based on the clinical documentation. The diagnosis was morphologically verified. All patients signed informed consent to participate in this study.

The study material was genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes. We used a combined, two-step strategy, based on targeted gene panel as a first NGS screening (n=150) (data not shown), followed by WES in still unsolved cases (n=16). Libraries were prepared using a BGI Optimal DNA Library Prep kit. An Agilent SureSelect Human All Exon V6 kit was used for hybridization. High-throughput sequencing was performed on a DNA nanoball sequencing platform DNBSeg-G400 (depth of coverage is 103.9x, Q30 reflects a base call accuracy of 95 %). The quality of sequencing data was controlled using the MultiQC v.1.11 software. Exome sequencing data were processed using the DRAGEN Bio-IT platform v.3.9.5 (Illumina) and aligned to the hg38 reference human genome. All found variants passed the filtering ($p < 0.005$). Additionally, pathogenic variants were verified by Sanger sequencing (Fig. 1–3).

Results

In the current study we used WES to search for new genes associated with hereditary BC in the ethnic groups of Siberia. In the overall group of patients with signs of HBC, pathogenic variants were detected in 12.5 % of cases (2/16). Table 1 presents WES data in a group of young Yakut women with BC. A pathogenic variant of the *BRCA1* gene (rs80357635, NM_007297: exon9: c.3087_3088del: p.R1029fs, frameshift dele-

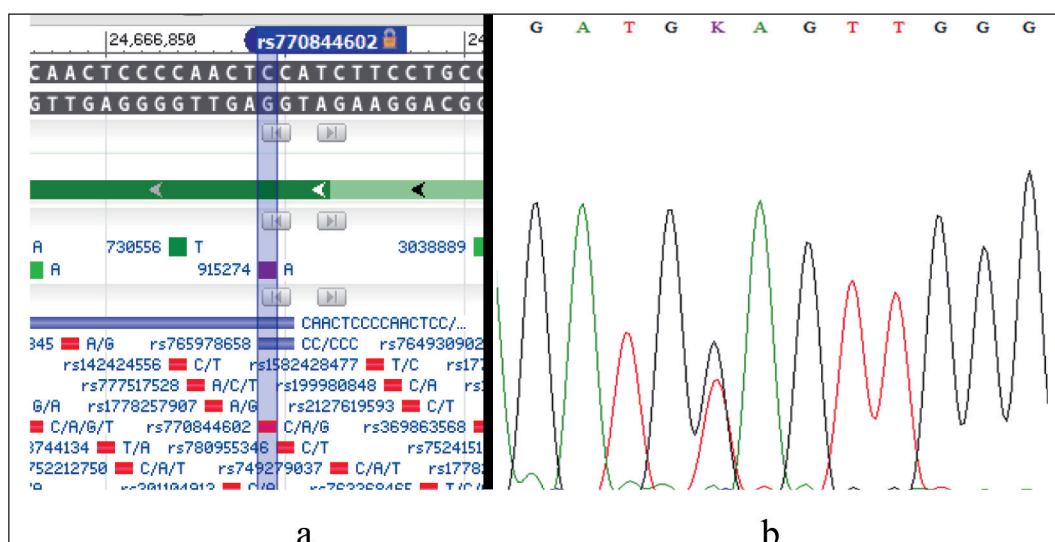


Fig. 1. Detection of the TDP2 repair gene variant (rs770844602 NM_016614:exon1:c.G4T:p.E2X) by Sanger sequencing. Notes: a – is the location of the TDP2 gene (rs770844602) variant according to dbSNP PubMed; b – is the positive sample, the reverse sequence (c.G4T); created by the authors

Рис. 1. Выявление варианта гена репарации TDP2 (rs770844602 NM_016614:exon1:c.G4T:p.E2X) методом секвенирования по Сэнгеру. Примечания: а – расположение варианта гена TDP2 (rs770844602) согласно dbSNP PubMed; б – положительный образец, обратная последовательность (с.Г4Т); рисунок выполнен авторами

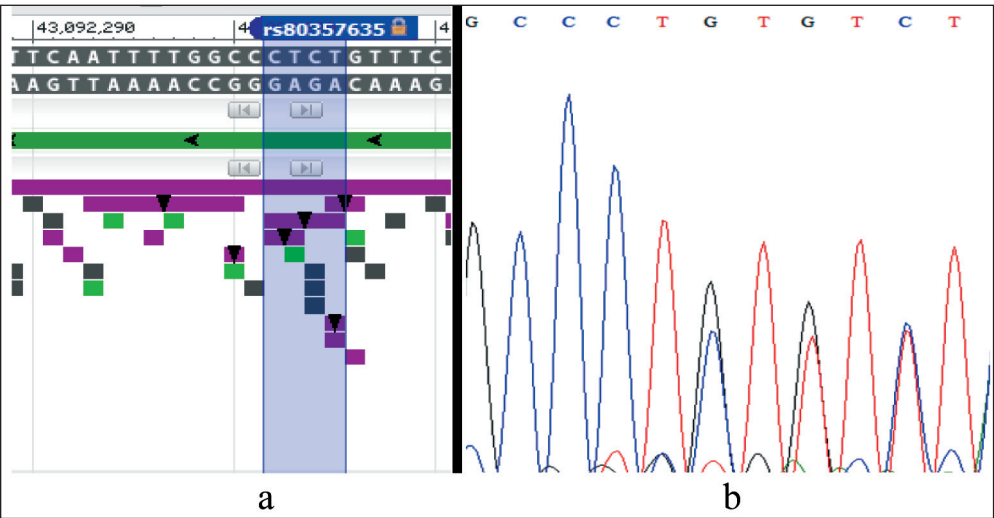


Fig. 2. Detection of the *BRCA1* gene variant: NM_007297: exon9: c.3087_3088del: p.R1029fs, rs80357635 by Sanger sequencing. Notes: a – is the location of the *BRCA1* gene variant according to dbSNP PubMed; b – is the positive sample, the canonical forward sequence (c.3087_3088del); created by the authors

Рис. 2. Выявление варианта гена *BRCA1*: NM_007297: экзон9: с.3087_3088del: р.1029fs, rs80357635 методом секвенирования по Сэнгеру. Примечания: а – расположение варианта гена *BRCA1* согласно dbSNP PubMed; б – положительный образец, каноническая прямая последовательность (с.3087_3088del); рисунок выполнен авторами

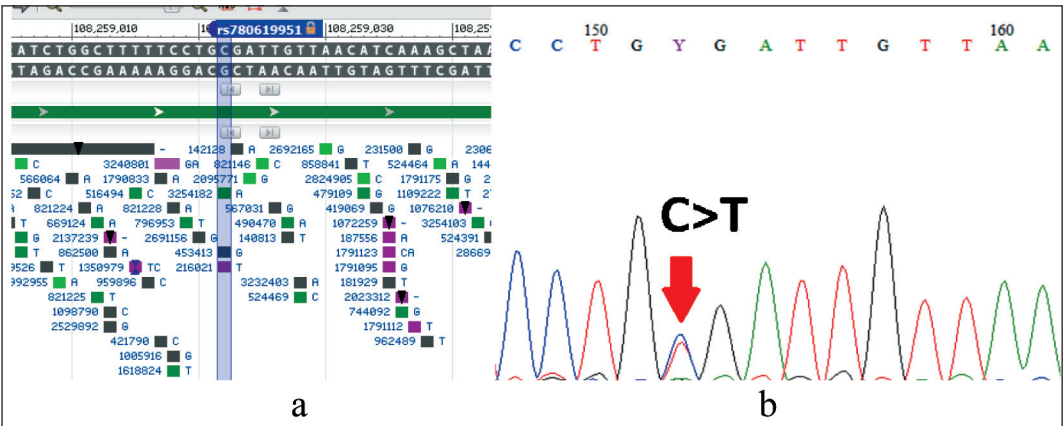


Fig. 3. Detection of the *ATM* variant (rs780619951, NM_000051:exon16:c.C2413T:p.R805X) by Sanger sequencing. Notes: a – is the location of the *ATM* gene variant according to dbSNP PubMed; b – is the positive sample, the canonical forward sequence (c.C2413T); created by the authors

Рис. 3. Выявление варианта *ATM* (rs780619951, NM_000051:экзон16:с.С2413Т:р.805Х) методом секвенирования по Сэнгеру. Примечания: а – расположение варианта гена *ATM* согласно dbSNP PubMed; б – положительный образец, каноническая прямая последовательность (с.С2413Т); рисунок выполнен авторами

tion) was found in a 36-year-old patient with metachronous BC. A variant of the *ATM* gene (rs529296539, NM_000051: exon58: c.G8495A: p.R2832H, CADD SCORE: 25.9) and a variant of the *AXIN2* gene (rs758075343, NM_001363813: exon4: c.971_973del: p.324_325del) were found in a 45-year-old Yakut patient with bilateral synchronous BC. Four young Yakut BC patients were found to have mutations in genes associated with BC (*RECQL5*, *FANCL*, *ATM*, *RECQL*) with a CADD score > 25. Two patients had a pathogenic variant in the *CUL7* gene (NM_001168370: exon25: c.4833dupT: p.R1612fs), leading to Yakut short stature syndrome (secondary finding) (Table 1).

In the group of Tuvan patients diagnosed with BC and a burdened family history, pathogenic variant of the *ATM* and *TDP2* genes were detected (Table 2).

Four BC patients of Tuvan, Yakut and Altai origin were found to have mutations in the *TDG* gene (rs765686214, rs764159587) (Table 3).

Discussion

Our study included BC patients who belonged to ethnic groups of Siberia: Tuvans, Yakuts and Altaians. These ethnic groups are the largest in Siberia and the Russian Far East. The search for ethnospecific variants associated with BC for these groups has not yet completed and the question of the pathogenesis of hereditary BC remains to be answered.

Yakut ethnic group

In a group of young Yakut BC patients aged 22 to 45 years, a pathogenic variants of the *BRCA1* gene and the *GUL7* gene, as well as other variants were de-

Table 1/Таблица 1

Variants identified in young BC patients from the Yakut ethnic group
 Варианты, найденные у молодых пациенток с диагнозом РМЖ якутской этнической группы

Patients/ Паци- ентки	Age at diagnosis/ Возраст постанов- ки диа- гноза	Pathogenic variants in BC associated genes/ Диагноз и/или семейная история	Pathogenic variants in BC associated genes/ Патогенные варианты в генах, ассоцииро- ванных с РМЖ	Variants in BC associated genes/ Варианты в генах, ассоциированных с РМЖ	Pathogenic variants in non-BC associated genes/ Патогенные варианты генов, не ассоции- рованных с РМЖ
PLA/ ПЛА	41	Invasive BC, Luminal B, stage IIIc, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, Люминальный В, стадия IIIc, нет семейной истории			CUL7: rs730880301 NM_001168370: exon25: c.4833dupT; p.R1612fs (Yakut short stature syndrome)/ CUL7: rs730880301 NM_001168370: экзон25: c.4833dupT; p.R1612fs (3М синдром)
		Invasive BC, the <i>HER2</i> status of the tumor is not clear, stage IIIB, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, <i>HER2</i> статус не определен, стадия IIIB, нет семейной истории			SBDS: rs113993993 NM_016038: exon2: c.258+2T>C (Shwachman syndrome)/ SBDS: rs113993993 NM_016038: экзон2: c.258+2T>C (Синдром Швахмана)
SNG/ СНГ	37	Invasive BC, Luminal B, stage IIIC, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, Люминальный В, стадия IIIC, нет семейной истории		RECQL5: rs762104670 NM_001003715: exon4: c.G665A: p.R222Q (CADD score: 27.4, PolyPhen: 0.995), MAF* 0.00001/ RECQL5: rs762104670 NM_001003715: экзон4: c.G665A: p.R222Q (CADD score: 27.4, PolyPhen: 0.995), MAF* 0.00001	CUL7: rs730880301 NM_001168370: exon25: c.4833dupT; p.R1612fs (Yakut short stature syndrome)/ CUL7: rs730880301 NM_001168370: экзон25: c.4833dupT; p.R1612fs (3М синдром)
		Invasive BC, Luminal B, stage IIIC, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, Люминальный В, стадия IIIC, нет семейной истории		FANCL: rs199564543 NM_001114636: exon8: c.G637A: p.D213N (CADD score: 28.1, PolyPhen: 1.00), MAF 0.002/ FANCL: rs199564543 NM_001114636: экзон8: c.G637A: p.D213N (CADD score: 28.1, PolyPhen: 1.00), MAF 0.002 ATM: rs529296539 NM_000051: exon58: c.G8495A: p.R2832H, (CADD score: 25.9, PolyPhen: 0.742), MAF 0.0005 AXIN2: rs758075343 NM_001363813: exon4: c.971_973del: p.324_325del/ ATM: rs529296539 NM_000051: экзон58: c.G8495A: p.R2832H, (CADD score: 25.9, PolyPhen: 0.742), MAF 0.0005 AXIN2: rs758075343 NM_001363813: экзон4: c.971_973del: p.324_325del	
AMA/ АМА	45	Invasive bilateral synchronous BC, Lu- minal B, stage IIA, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, бilateral synchronous В, Люминальный В, стадия IIA, нет семейной истории			

STV/ СТВ	41	Invasive bilateral BC, the <i>HER2</i> status of the tumor is not clear, stage I, burdened family history/ Инвазивный рак молочной железы, билатеральный рак, <i>HER2</i> статус не определен, стадия I, отягощенная семейная история	RECQL: rs544551114 NM_002907: exon7: c.C736G: p.P246A, (CADD score: 25.4, PolyPhen: 0.812), MAF 0,00001/ RECQL: rs544551114 NM_002907: экзон7: с.С736G: р.Р246А, (CADD score: 25.4, PolyPhen: 0.812), MAF 0,00001
SKV/ СКВ	38	Invasive BC, Luminal B, stage I, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, Люминальный В, стадия I, нет семейной истории	
IMG/ ИМГ	40	Invasive BC, Luminal A, stage IIa, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, Люминальный А, стадия IIa, нет семейной истории	BRCA1: rs80357635 NM_007297: exon9: c.3087_3088del: p.R1029fs, frameshift deletion/ BRCA1: rs80357635 NM_007297: экзон9: с.3087_3088del: р.Р1029fs, frameshift deletion
TMV/ ТМВ	36	Invasive metachronous BC, Luminal B (left) triple-negative (right), stage IIIB, no family history/ Инвазивный метакронный рак молочных желез, слева – Люминальный В, справа – трижды негативный, стадия IIIB, нет семейной истории	
SVA/ СВА	22	Invasive BC, <i>HER2</i> positive, stage IIIB, no family history/ Инвазивный рак молочной железы, <i>HER2</i> позитивный, стадия IIIB, нет семейной истории	

Notes: MAF* – minor allele frequency; created by the authors.
Примечания: MAF* – частота минорного аллеля; таблица составлена авторами.

Table 2/Таблица 2

Variants identified in young BC patients from the Tuvan ethnic group
 Варианты, найденные у молодых пациенток с диагнозом РМЖ тувинской этнической группы

Patients/ Пациентки	Age at diagnosis/ Возраст постановки диагноза	Diagnosis and/or family history/ Диагноз и/или семейная история	Pathogenic variants in BC associated genes/ Патогенные варианты в генах, ассоциированных с РМЖ	Variants in BC associated genes/ Варианты в генах, ассоциированных с РМЖ	Pathogenic variants in non-BC associated genes/ Патогенные варианты генов, не ассоциированных с РМЖ
SLA/ СЛА	39	Medullary BC, IIIA stage/uncle – colon cancer/ Медулярная карцинома молочной железы, IIIA стадия/дядя – колоректальный рак			
CHAF/ ЧАФ	52	Invasive BC, IVB stage/mother – pan- creas cancer/ Инвазивный рак молочной железы, IVB стадия/мать – рак поджелудоч- ной железы	ATM: rs780619951 NM_000051:exon16:c. C2413T:p.R805X stopgain/ ATM: rs780619951 NM_000051:эксон16:с. C2413Т:р.Р805Х stopgain	TDG: rs765686214 NM_001363612: exon8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000/ TDG: rs765686214 NM_001363612: экзон8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000	
MAD/ МАД	42	Scirrhous metachronous BC, I stage/fa- ther – esophageal cancer, grandmother and aunt – stomach cancer/ Скirroзная карцинома молочной железы, метахронный рак, I стадия/ отец – рак пищевода, бабушка и тетя – рак желудка		TDG: rs764159587 NM_001363612: exon7: c.536dupA: p.E179fs (CADD score: 36.0, SpliceAI: 0.580) MAF 0.026/ TDG: rs764159587 NM_001363612: экзон7: с.536dupA: p.E179fs (CADD score: 36.0, SpliceAI: 0.580) MAF 0.026	TDP2: rs770844602 NM_016614: exon1: c.G4T: p.E2X/ TDP2: rs770844602 NM_016614: экзон1: с.G4Т: p.E2X
ОНСН/ОШЧ	34	BC/mother – breast cancer/ PMJ/мать – РМЖ		TDG: rs765686214 NM_001363612: exon8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000/ TDG: rs765686214 NM_001363612: экзон8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000	

Notes: *MAF – minor allele frequency; created by the authors.
 Примечания: *MAF – частота минорного аллеля; таблица составлена авторами.

Table 3/Таблица 3

Variants identified in young BC patients from the Altai

Варианты, найденные у молодых пациенток с диагнозом РМЖ алтайской этнической группы

Patients/ Паци- ентки	Age at diagnosis/ Возраст постановки диагноза	Diagnosis and/or family history/ Диагноз и/или семейная история	Pathogenic variants in BC associated genes/ Патогенные вариан- ты в генах, ассоции- рованных с РМЖ	Variants in BC associated genes/ Варианты в генах, ассоцииро- ванных с РМЖ	Pathogenic variants in non-BC associated genes/ Патогенные варианты генов, не ассоцииро- ванных с РМЖ
КАК/ КАК	35	Invasive BC, I stage/mother, grandmother – breast cancer/ Инвазивная карци- нома молочной железы, I стадия/ мать, бабушка – РМЖ		TDG: rs765686214 NM_001363612: exon8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000/ TDG: rs765686214 NM_001363612: экзон8: c.661_662insTTGAGAGC: p.I221fs (CADD score: 31.0) MAF 0.000	

Notes: *MAF – minor allele frequency; created by the authors.
 Примечания: *MAF – частота минорного аллеля; таблица составлена авторами.

tected. The *BRC1* gene variant: NM_007297: exon9: c.3087_3088del: p.R1029fs, rs80357635, frameshift deletion, «pathogenic» according to the NCBI SNP db, was detected in a 36-year-old patient with metachronous BC (Yakut). This variant has a low minor allele frequency (0.000004). It was described in more than 30 families diagnosed with breast/ovarian cancer [6-10].According to literature, rs80357635 is associated with hereditary breast/ovarian cancer and is a founder variant for the Norwegian and Italian populations [11,12]. The *BRC1* gene variant: NM_007297: exon9: c.3087_3088del: p.R1029fs, rs80357635 is not a common variant for Slavs; this variant of the *BRC1* gene was discovered for the first time in the Yakut population. It is necessary to study the frequency of this variant in an extended sample of Yakut women with BC. To consider this variant as ethnospecific (founder mutation) for Yakut patients with BC, it must be recurrent.

A 45-year-old female patient (Yakut) with bilateral synchronous BC was found to have two variants of the *AXIN2* and *ATM* genes. Pathogenic variants of the *AXIN2* (Axin-related protein) gene lead to the formation of Oligodontia-Colorectal Cancer Syndrome, associated with an increased risk of various malignancies, including gastrointestinal polyposis, early-onset colorectal cancer, and breast cancer. Oligodontia-colorectal cancer syndrome is an autosomal dominant disorder with an estimated prevalence of <1:1,000,000 (Orphanet) [13]. According to Laura Roht data (2023), the *AXIN2* gene has recently been included in the panel of genes associated with cancer syndromes [14]. The variant of the *AXIN2* gene (rs1567759412, NM_001363813: exon4: c.971_973del: p.324_325del) revealed in the Yakut patient did not lead to a frameshift, the CADD score < 25, and the variant was determined to be of

uncertain significance according to db SNP ClinVar. This patient also had the variant of the *ATM* gene (rs529296539, NM_000051: exon58: c.G8495A: p.R2832H), CADD score > 25, PolyPhen2: 0.742, MAF 0.0005. The variant was determined to be of conflicting significance according to db SNP ClinVar classification. Thus, in the Yakut patient with bilateral synchronous BC two variants of the *AXIN2* and *ATM* genes were detected. Further studies are required to assess their significance.

Bioinformatic analysis of WES data showed that gene variants associated with BC, such as *RECQL5* rs762104670, *FANCL* rs199564543, *ATM* rs529296539, *RECQL* rs544551114 were found in Yakut BC patients. These variants were determined to be of uncertain significance according to NCBI SNP db, with CADD score > 25, MAF equal to 0.000, and deleterious effect on protein according to predictive programs (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster, MutationAssessor, PROVEAN, CADD). CADD is a widely used measure of variant deleteriousness that can effectively prioritize causal variants in genetic analyses (missense variants, nonsense mutations, insertions/deletions causing reading frame shift) [15]. Since these genes are well studied and their role in the pathogenesis of BC has been proven, we will not dwell on them in detail.

Two young Yakut women with BC were found to have a pathogenic variant rs730880301 in the *CUL7* gene, which was associated with the 3-M syndrome or Yakut short stature syndrome. Yakut short stature syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by severe prenatal and postnatal growth retardation and facial dysmorphism, but normal intelligence. The prevalence of short stature syndrome with a

CUL7 mutation in Yakuts is 0.01 % (at least 43 patients out of 440,000 people) [16]. This finding confirms the ethnicity of the patients included in our study.

Tuvan ethnic group

Pathogenic variants of the *ATM* and *TDP2* genes (not associated with BC) and variants of the *TDG* gene affecting splicing were found in Tuvan BC patients. The pathogenic *ATM* gene variant (rs780619951 NM_000051:exon16:c.C2413T:p.R805X) was found in a 52-year-old Tuvan woman with a burdened family history (mother had pancreatic cancer). We described this variant earlier in a group of young Khakass women with BC [17].

A 42-year-old Tuvan woman with a metachronous BC and burdened family history (grandmother and aunt had stomach cancer) was found to have a pathogenic variant of the *TDP2* repair gene (rs770844602, NM_016614: exon1: c.G4T: p.E2X) and a variant of the *TDG* gene (rs764159587, NM_001363612: exon7: c.536dupA: p.E179fs). The *TDG* gene belongs to the *TDG*/mug DNA glycosylase family. The *TDG* gene coding enzyme that plays a central role in cellular defense against genetic mutation caused by the spontaneous deamination of 5-methylcytosine and cytosine [18]. The *TDG* gene variant rs764159587 (NM_001363612: exon7: c.536dupA: p.E179fs, uncertain significance by ClinVar, CADD score 36.0, Splice Donor Variant, SpliceAI score 0.580) indicates that this gene variant leads to a change in the coding sequence of the protein. This *TDG* gene variant affects splicing and should be studied using the technology of mini-gene. The *TDP2* gene germinal variant (rs770844602 NM_016614:exon1:c.G4T:p.E2X) another variant that was also detected in this patient. The *TDP2* gene encodes 5'-tyrosyl DNA phosphodiesterase which is necessary for efficient repair of double-strand breaks caused by abortive activity of DNA topoisomerase II (TOP2). In accordance with literature, homozygous pathogenic variants of the *TDP2* gene were registered in patients with spinocerebellar ataxia 23 (SCAR23). Cases of spinocerebellar ataxia with cancer were also described in the literature [19, 20] and a case of Fanconi anemia was described in one of the patients [21] (a genetic disease that is transmitted in an autosomal

recessive manner and is characterized by a violation of hematopoiesis and development of malignant neoplasms). In our study, a young 42-year-old female BC (metachronous BC) patient (Tuvan) with burdened family history (grandmother and aunt had stomach cancer) was found to have a pathogenic variant of the *TDP2* repair DNA gene (rs770844602, NM_016614: exon1: c.G4T: p.E2X) in a heterozygous genotype. Similar cases have not been described in the literature. However, since the objective of this study was to search for new genes associated with hereditary forms of BC, we cannot exclude the *TDP2* repair gene from the list of candidate genes for BC. Therefore, further research is required. Thus, it is possible that the *TDP2* gene, by analogy with the *BLM* gene, can lead to the development of spinocerebellar ataxia in a homozygous genotype and to malignant neoplasms (for example, BC) in a heterozygous genotype. For example, *BLM* gene encodes a protein that belongs to the RecQ helicase class and is involved in maintaining genome stability and DNA repair. A rare autosomal recessive disease, Bloom syndrome, develops in the case of homozygous carriage of mutations in the *BLM* gene [22]. Several studies have shown that heterozygous carriage of mutations in the *BLM* gene increases the risk of developing hereditary breast and prostate cancer [23].

In accordance with recent advances in sequencing, in particular whole-exome sequencing, the genetic basis of the disease can be identified in 25–40% of patients (in our study, only 12.5% of patients). It may be possible to continue searching for significant variants using other methods such as the MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) method. MLPA is a method that detects deletion/insertion in up to 600 bp, which are usually filtered out during bioinformatics analysis of sequencing data [24].

Conclusion

This report is the first to describe the germinal variant in the *BRCA1* (rs80357635) gene in the Yakut ethnic group. Further studies are required to confirm pathogenicity of germinal variants in non-well studied genes *TDP2*, *TDG* in ethnic BC patients (Tuvan).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grann V.R., Panageas K.S., Whang W., Antman K.H., Neugut A.I. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16(3): 979–85. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.979.
2. Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2024. [cited 2024 Oct 22]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
3. Rebbeck T.R., Friebel T.M., Friedman E., et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018; 39(5): 593–620. doi: 10.1002/humu.23406.
4. Karami F., Mehdi pour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/928562.
5. Shulskaya M.V., Alieva A.K., Vlasov I.N., Zyrin V.V., Fedotova E.Y., Abramychcheva N.Y., Usenko T.S., Yakimovsky A.F., Emelyanov A.K., Pchelina S.N., Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I. Whole-Exome Sequencing in Searching for New Variants Associated With the Develop-

ment of Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 136. doi: 10.3389/fnagi.2018.00136.

6. Alemar B., Gregório C., Herzog J., Matzenbacher Bittar C., Brinckmann Oliveira Netto C., Artigalas O., Schwartz I.V.D., Coffa J., Alves Camey S., Weitzel J., Ashton-Prolla P. BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? *PLoS One.* 2017; 12(11). doi: 10.1371/journal.pone.0187630. Erratum in: *PLoS One.* 2018; 13(5). doi: 10.1371/journal.pone.0197529.

7. Santonocito C., Rizza R., Paris I., Marchis L., Paolillo C., Tiberi G., Scambia G., Capoluongo E. Spectrum of Germline BRCA1 and BRCA2 Variants Identified in 2351 Ovarian and Breast Cancer Patients Referring to a Reference Cancer Hospital of Rome. *Cancers.* 2020 12(5): 1286. doi: 10.3390/cancers12051286.

8. Singh J., Thota N., Singh S., Padhi S., Mohan P., Deshwal S., Sur S., Ghosh M., Agarwal A., Sarin R., Ahmed R., Almel S., Chakraborti B., Raina V., DadiReddy P.K., Smruti B.K., Rajappa S., Dodagoudar C., Aggarwal S., Singhal M., Joshi A., Kumar R., Kumar A., Mishra D.K., Arora N.,

Karaba A., Sankaran S., Katragadda S., Ghosh A., Veeramachaneni V., Hariharan R., Mannan A.U. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multi-gene panel: prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170(1): 189–96. doi: 10.1007/s10549-018-4726-x.

9. Santonocito C., Rizza R., Paris I., Marchis L., Paolillo C., Tiberi G., Scambia G., Capoluongo E. Spectrum of Germline BRCA1 and BRCA2 Variants Identified in 2351 Ovarian and Breast Cancer Patients Referring to a Reference Cancer Hospital of Rome. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5): 1286. doi: 10.3390/cancers12051286.

10. Fanale D., Incorvaia L., Filorizzo C., Bono M., Fiorino A., Calò V., Brando C., Corsini L.R., Barraco N., Badalamenti G., Russo A., Bazan V. Detection of Germline Mutations in a Cohort of 139 Patients with Bilateral Breast Cancer by Multi-Gene Panel Testing: Impact of Pathogenic Variants in Other Genes beyond BRCA1/2. *Cancers (Basel).* 2020; 12(9): 2415. doi: 10.3390/cancers12092415.

11. Møller P., Heimdal K., Apold J., Fredriksen A., Borg A., Hovig E., Hagen A., Hagen B., Pedersen J.C., Maehle L.; Norwegian Inherited Breast Cancer Group; Norwegian Inherited Ovarian Cancer Group. Genetic epidemiology of BRCA1 mutations in Norway. *Eur J Cancer.* 2001; 37(18): 2428–34. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00299-4.

12. Papi L., Palli D., Masi L., Putignano A.L., Congregati C., Zanna I., Marini F., Giusti F., Luzi E., Tonelli F., Genuardi M., Brandi M.L., Falchetti A. Germline mutations in MEN1 and BRCA1 genes in a woman with familial multiple endocrine neoplasia type 1 and inherited breast-ovarian cancer syndromes: a case report. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009; 195(1): 75–79. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.019.

13. Lammi L., Arte S., Somer M., Jarvinen H., Lahermo P., Thesleff I., Pirinen S., Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(5): 1043–50. doi: 10.1086/386293.

14. Roht L., Hyldebrandt H.K., Stormorken A.T., Nordgarden H., Stijmons R.H., Bos D.K., Riegert-Johnson D., Mantia-Macklin S., Ilves P., Muru K., Wojcik M.H., Kahre T., Öunap K. AXIN2-related oligodontia-colorectal cancer syndrome with cleft palate as a possible new feature. *Mol Genet Genomic Med.* 2023; 11(6). doi: 10.1002/mgg3.2157.

15. Rentsch P., Witten D., Cooper G.M., Shendure J., Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(1): 886–94. doi: 10.1093/nar/gky1016.

16. Maksimova N., Hara K., Miyashita A., Nikolaeva I., Shiga A., Nogovicina A., Sukhomaysova A., Argunov V., Shvedova A., Ikeuchi T., Nishizawa M., Kuwano R., Onodera O. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel CUL7 mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. *J Med Genet.* 2007; 44(12): 772–8. doi: 10.1136/jmg.2007.051979.

17. Gervas P., Molokov A., Zarubin A., Topolnitskiy E., Shefer N., Pisareva L., Choyzonov E., Cherdyntseva N. Germline variants associated with breast cancer in Khakass women of North Asia. *Molecular Biology Reports.* 2023; 50(3): 2335–41. doi: 10.1007/s11033-022-08215-1.

18. Koliadenko V., Wilanowski T. Additional functions of selected proteins involved in DNA repair. *Free Rad Biol Med.* 2020; 146: 1–15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.010.

19. Zagnoli-Vieira G., Bruni F., Thompson K., He L., Walker S., de Brouwer A.P.M., Taylor R.W., Niyazov D., Caldecott K.W. Confirming TDP2 mutation in spinocerebellar ataxia autosomal recessive 23 (SCAR23). *Neurol Genet.* 2018; 4(4). doi: 10.1212/NXG.0000000000000262. Erratum in: *Neurol Genet.* 2018; 4(5). doi: 10.1212/NXG.0000000000000277. Taylor, Robert [corrected to Taylor, Robert W].

20. Zheng Y., She Y., Su Z., Huang K., Chen S., Zhou L. A novel pathogenic variant in TDP2 causes spinocerebellar ataxia autosomal recessive 23 accompanied by pituitary tumor and hyperhidrosis: a case report. *Neurol Sci.* 2024; 45(6): 2881–85. doi: 10.1007/s10072-024-07397-9.

21. Zagnoli-Vieira G., Brazina J., van Den Bogaert K., Huybrechts W., Molenaers G., Caldecott K.W., van Esch H. Inactivating TDP2 missense mutation in siblings with congenital abnormalities reminiscent of fanconi anemia. *Hum Genet.* 2023; 142(9): 1417–27. doi: 10.1007/s00439-023-02589-3.

22. Кунсбаева Г.Б., Гилязова И.Р., Климентова Е.А., Измаилов А.А., Сафиуллин Р.И., Хасанов Э.Х., Мустафин А.Т., Папоян А.О., Султанов И.М., Иткулов А.Ф., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск мутаций в гене синдрома блума (BLM) у больных раком предстательной железы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015; 10(3): 216–19. [Kunsbaeva G.B., Gilyazova I.R., Klimentova E.A., Izmailov A.A., Safiullin R.I., Khasanov E.Kh., Mustafin A.T., Papoyan A.O., Sultanov I.M., Itkulov A.F., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Mutations in the bloom syndrome (BLM) gene in prostate cancer patients. *Bashkortostan Medical Journal.* 2015; 10(3): 216–19. (in Russian)].

23. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowskaja N., Bermisheva M., Takhirova Z., Antonenkova N., Turmanov N., Datsyuk I., Gantsev S., Christiansen H., Park-Simon T.W., Hillemanns P., Khusnutdinova E., Dörk T. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137(2): 533–9. doi: 10.1007/s10549-012-2357-1.

24. Matsionis A.E., Petrov A.V., Gorelik M.Z., Zavalishina L.E. [Numerical impairments in genes in breast cancer: a multiplex ligation-dependent probe amplification study]. *Arkiv Patol.* 2014; 76(4): 15–17. Russian.

Поступила/Received 16.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.10.2024

Принята к публикации/Accepted 28.10.2024

ABOUT THE AUTHORS

Polina A. Gervas, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Aleksey Yu. Molokov, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Nataliya N. Babyskhina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Feodosia G. Ivanova, MD, PhD, Head of Department of Drug Treatment, Yakut Republican Cancer Center (Yakutsk, Russia).

Tatiana I. Nikolaeva, MD, PhD, Chief Physician, Yakut Republican Cancer Center (Yakutsk, Russia).

Dmitrii G. Tikhonov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ResearcherID C-1032-2014, Author ID: 7006659217, ORCID: 0000-0003-3385-9471

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Full Member 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.

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Polina A. Gervas: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, data collection and analysis, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Aleksey Yu. Molokov: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Nataliya N. Babyshkina: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Feodosia G. Ivanova: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatiana I. Nikolaeva: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Dmitrii G. Tikhonov: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeny L. Choyazonov: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Nadezhda V. Cherdyntseva: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation Science according to research project №23-25-00386.

Conflict of interests

Prof. Choyazonov is the Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. Prof. Cherdyntseva N.V. is Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 24, 2022.

Voluntary informed consent

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Молоков Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Бабышкина Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

Иванова Феодосия Гавриловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 4878-9307.

Николаева Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 2820-9540.

Тихонов Дмитрий Гаврильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова (г. Якутск, Россия). Researcher ID (WOS): C-1032-2014. Author ID (Scopus): 7006659217. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

Чойзонов Евгений Лхаматирович, 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.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гервас Полина Анатольевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, сбор и обработка данных, подготовка и редактирование рукописи статьи.

Молоков Алексей Юрьевич: сбор и обработка данных, редактирование рукописи статьи.

Бабышкина Наталия Николаевна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Иванова Феодосия Гаврильевна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Николаева Татьяна Ивановна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тихонов Дмитрий Гаврильевич: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, разработка концепции исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект №23-25-00386.

Конфликт интересов

Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 10 от 24.09.22.

Информированное согласие

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

Для цитирования: Михайлов И.В., Еремеева Е.Р., Глазков А.А., Тележникова И.М., Сетдикова Г.Р., Балканов А.С. Иммуноморфологическая специфичность HER2-low рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 47–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-47-58

For citation: Mikhailov I.V., Eremeeva E.R., Glazkov A.A., Telezhnikova I.M., Setdikova G.R., Balkanov A.S. Immunomorphological specificity of HER2-low breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 47–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-47-58

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ HER2-LOW РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Михайлов¹, Е.Р. Еремеева¹, А.А. Глазков¹, И.М. Тележникова^{1,2},
Г.Р. Сетдикова¹, А.С. Балканов¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ

Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, к. 5

Аннотация

Оценка уровня инфильтрации опухоль-ассоциированными лимфоцитами (TiLs) уже хорошо зарекомендовала себя как дополнительный инструмент прогнозирования выживаемости при трипленетивном (ТПн) и HER2/neu позитивном (HER2+) подтипах рака молочной железы (РМЖ). В последнее время РМЖ, в том числе вышеобозначенных подтипов, характеризующийся низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu, выделяют в отдельную группу, получившую обозначение HER2-low РМЖ. Взаимозависимость между клиничко-морфологическими параметрами и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками, включающими опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ), и HER2-low РМЖ, на данный момент не изучена. **Цель исследования** – выявление значимых взаимосвязей между уровнем субпопуляций иммунокомпетентных клеток (TiLs + ОАМ) и клиничко-морфологическими параметрами HER2-low (экспрессия HER2/neu +1 или +2) РМЖ. **Материал и методы.** В рамках исследования изучен операционный материал (мастэктомия/резекция) 33 пациенток с HER2-low РМЖ. Подсчет TiLs и оценку уровня субпопуляций иммунокомпетентных клеток (ИКК: Т-хелперов, Т-киллеров, М1 и М2 макрофагов) методом ИГХ осуществляли во внутриопухолевых участках и в инвазивном крае первичной опухоли. **Результаты.** Исследование операционного материала показало, что TiLs (Me=5 [5; 10] %) обнаружены у всех 33 пациенток. Наиболее значимым в инвазивном крае и во внутриопухолевых участках оказался уровень М2 макрофагов (CD163inv: Me=20 [10; 40] %; CD163c: Me=15 [7; 30] % соответственно). У пациенток с высоким (≥ 20 %) уровнем М2 макрофагов в инвазивном крае отмечался и более высокий уровень большинства иных субпопуляций ИКК на всем протяжении исследуемой опухолевой ткани, а также значительно чаще выявлялась периневральная инвазия. **Выводы.** Высокий уровень инфильтрации М2 макрофагами инвазивного края сочетается с выявлением периневральной инвазии в первичном HER2-low РМЖ, являющейся одним из предикторов высокого риска прогрессирования. На этом основании можно предположить, что уровень М2 макрофагов в инвазивном крае HER2-low РМЖ может стать еще одним фактором прогноза течения данной опухолевой патологии.

Ключевые слова: рак молочной железы, негативный HER2-neu статус, HER2-low статус, опухоль-ассоциированные макрофаги, периневральная инвазия.

IMMUNOMORPHOLOGICAL SPECIFICITY OF HER2-LOW BREAST CANCER

I.V. Mikhailov¹, E.R. Ereemeeva¹, A.A. Glazkov¹, I.M. Telezhnikova^{1,2},
G.R. Setdikova¹, A.S. Balkanov¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute
61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center
86, build. 5, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Assessment of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) has been recognized as an additional tool for predicting survival in triple negative (TN) and HER2/neu positive (HER2+) subtypes of breast cancer (BC). Recently, BC, including the above-mentioned subtypes and characterized by low/undefined expression of HER2/neu, has been isolated into a separate group, designated HER2-low BC. The relationship between clinical and morphological parameters of HER2-low breast cancer and infiltration by immunocompetent cells, including tumor associated macrophages (TAM), has not been studied to date. **The purpose of the study** was to identify significant relationships between the level of subpopulations of immunocompetent cells (Tils + TAM) and the clinical and morphological parameters of HER2-low BC. **Material and Methods.** The study examined the surgical specimens of 33 patients with HER2-low BC. Visual counting of TILs and assessment (IHC) of the level of T-helpers, T-killers, M1 and M2 macrophages were carried out in intratumor sites and the invasive edge of the primary tumor. **Results.** The study of mastectomy specimens showed that infiltration of Tils (Me=5 [5; 10] %) was observed in all 33 patients. The level of M2 of macrophages was found to be the highest both in the invasive margin and in the intratumor sites (CD163inv: Me=20 [10; 40] %; CD163c: Me=15 [7; 30] %, respectively). In patients with high (≥ 20 %) levels of M2 macrophages in the invasive margin, there was also a high level of other immunocompetent cells, and perineural invasion was detected significantly more often ($p=0.019$). **Conclusion.** A high level of infiltration by M2 macrophages of the invasive margin is combined with the detection of perineural invasion in primary HER2-low breast cancer, which is one of the predictors of a high risk of progression. In combination with other clinical and morphological parameters, the level of M2 macrophages in HER2-low breast cancer may become another factor in predicting disease prognosis.

Key words: breast cancer, negative HER2-neu status, HER2-low status, tumor-associated macrophages, perineural invasion.

Рак молочной железы (PMЖ) характеризуется гетерогенным фенотипом, обуславливающим вариабельность клинического течения данной опухоли. В этой связи для определения тактики лечения, кроме клинической характеристики опухоли, рекомендуется также ориентироваться на молекулярный подтип PMЖ. Выделяют 4 подтипа – люминальный А и В (ЛА/В), HER2/neu позитивный (HER2+) и трипленегативный (ТПн). Только в случае HER2+ PMЖ, диагностируемого в соответствии с требованиями American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) при выявлении в рамках иммуногистохимического исследования (ИГХ) позитивной (+3) экспрессии HER2/neu или в случае неопределенной экспрессии HER2/neu (+2) при амплификации гена HER2/neu, прогнозируется высокая выживаемость в ответ на применение таргетной терапии ингибиторами HER2/neu [1].

Публикуются данные, свидетельствующие о том, что HER2/neu негативный (HER2-) PMЖ представляет собой неоднородную группу по уровню экспрессии HER2/neu. Так, у 47,5 % пациенток выявляется низкая (+1) или неопределенная (+2)

экспрессия HER2/neu и только в 52,5 % случаев экспрессия HER2/neu отсутствует (0). Гормонопозитивный статус (ЛА/В) диагностируется у 64 % пациенток с низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu и только у 36,7 % пациенток – при отсутствии экспрессии HER2/neu (ЛА/В диагностируется у 28 % пациенток с HER2+ PMЖ) [2–4]. Некоторые авторы предлагают обозначать PMЖ с низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu как HER2-low подтип, а при отсутствии экспрессии HER2/neu – как HER2-zero подтип [2].

В зависимости от уровня экспрессии HER2/neu в клетках HER2- PMЖ наблюдаются отличия как клинического течения опухолевого процесса, так и его ответа на проводимое лечение. Среди пациенток с первично выявленным метастатическим PMЖ число HER2-low случаев значительно выше, чем с HER2-zero [3]. В ответ на проведение неоадьювантной химиотерапии (neoXT) RCB-0 (pathological complete response – pCR) фиксируется существенно чаще среди пациенток с HER2-zero PMЖ, чем с HER2-low PMЖ [2]. Появились сообщения об эффективности терапии трастузумабом дерукстеканом (конъюгат анти-HER2/neu антитела

с химиопрепаратом) у пациенток с метастатическим HER2- РМЖ, но только с HER2-low подтипом [5, 6]. Вышеприведенные факты стали основанием для пристального изучения особенностей течения HER2- РМЖ в зависимости от уровня экспрессии HER2/neu.

Оценка уровня инфильтрации РМЖ лимфоцитами (TiLs) уже зарекомендовала себя как дополнительный инструмент прогнозирования эффективности лечения, особенно при ТРн РМЖ (существенная доля ТРн РМЖ характеризуются низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu) [7]. Наиболее часто при РМЖ выявляются Т-лимфоциты – хелперы (CD4+ лимфоциты), наименее часто – Т-лимфоциты – киллеры (CD8+ лимфоциты). Уровень инфильтрации иными иммунокомпетентными клетками (ИКК), например опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ: CD68+/CD163+), характеризуется промежуточными значениями [8].

Характер инфильтрации ИИК коррелирует с молекулярным подтипом опухоли. Так, при лА/В, HER2+ и ТРн РМЖ уровень TiLs составлял 5 % [9], 12,5–19 % [10, 11] и 20 % соответственно [12, 13]. Высокий уровень TiLs ассоциирован с подтипом РМЖ (лА/В – у 6 %, HER2+ – у 10–24 %, ТРн – у 35 % пациенток) [14], молодым возрастом, G3, высоким уровнем Ki67, лимфогенным метастазированием и выживаемостью [7, 10, 11, 13, 15–17].

Принимая во внимание отсутствие информации, посвященной специфичности субпопуляций ИИК в ткани HER2-low РМЖ, мы провели ретроспективный сравнительный анализ клинкоморфологических и иммунных параметров у таких пациенток.

Цель исследования – выявление значимых взаимосвязей между уровнем субпопуляций иммунокомпетентных клеток (TiLs + ОАМ) и клинкоморфологическими параметрами HER2-low (экспрессия HER2/neu +1 или +2) РМЖ.

Материал и методы

В период с 01.01.21 по 31.12.21 (12 мес) у 41 (19 %) из 217 пациенток, получивших хирургическое лечение в условиях стационара ГБУЗ МО МОНИКИ, при исследовании операционного материала установлен низкий (+1) или неопределенный (+2) статус HER2/neu. Такие опухоли в нашем исследовании получили обозначение HER2-low РМЖ. Состояние морфологического материала признано удовлетворительным лишь у 33 (медиана возраста – 66 [53; 75] лет) из 41 пациентки. Из них и была сформирована группа для исследования.

Операционный материал первичной опухоли молочной железы фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин и готовили серийные срезы. После депарафинизации препараты окрашивали гематоксилином и

эозином. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 2 мкм с использованием иммуноштейнера закрытого типа Ventana Bench Mark Ultra. Для определения молекулярного типа опухоли (рецепторы эстрогена – ER, рецепторы прогестерона – PR, HER2/new, Ki67) и субпопуляций ИКК (CD4 – лимфоцитов, CD8 – лимфоцитов, CD68 – M1 макрофагов, CD163 – M2 макрофагов) использовали антитела производства «Roche Ventana» (США). Анализ субпопуляций ИКК проводили во внутриопухолевых участках и в инвазивном крае (рис. 1). При неопределенном HER2/neu статусе (2+) выполнялось дополнительное исследование методом двухцветной хромогенной *in situ* гибридизации (набором Inform Her2 Dual ISH DNA Probe Cjctail Assay RocheVentana).

Интенсивность экспрессии биомаркеров оценивали полуколичественным методом. Учитывалась также их локализация. При ядерной локализации оценивали процент окрашенных ядер на 100 исследованных ядер. Подсчет TiLs проводили в соответствии с рекомендациями International Immunooncology Biomarkers Working Group [14, 18]. Для повышения точности измерения стеклопрепараты были отсканированы с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 (Leica, Германия) и программного обеспечения ScanScope (Aperio ScanScope XT Leica).

Статистический анализ выполнен в среде R Studio (v. 2023.06.0+421) с помощью языка R (v. 4.3.0). Для количественных переменных рассчитывали относительные частоты (n (%)). Сравнение частот качественных признаков в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот менее 5). Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Уровень ошибки первого рода (α) был установлен равным 0,05, нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее часто – у 31 (94 %) из 33 пациенток – диагностирован лА/В подтип РМЖ (табл. 1). Размер первичной опухоли у подавляющего большинства пациенток (55 %) на момент выполнения хирургического лечения соответствовал pT2. Лимфогенные метастазы (pN+) имели место лишь у 33 % пациенток. Лимфоваскулярная (LV+) и периневральная (Pn+) инвазия установлены у 15 и 27 % пациенток соответственно. Проведение неоХТ имело место у 7 (21 %) пациенток. У 33 пациенток с HER2-low РМЖ обнаружены Tils (Me – 5 [5; 10] %) (рис. 2). Высокий (≥ 20 %) уровень Tils выявлен только у 4 (12 %) пациенток.

При исследовании субпопуляций ИКК установлено, что в инвазивном крае и во внутриопухолевых участках наиболее высокой оказалась

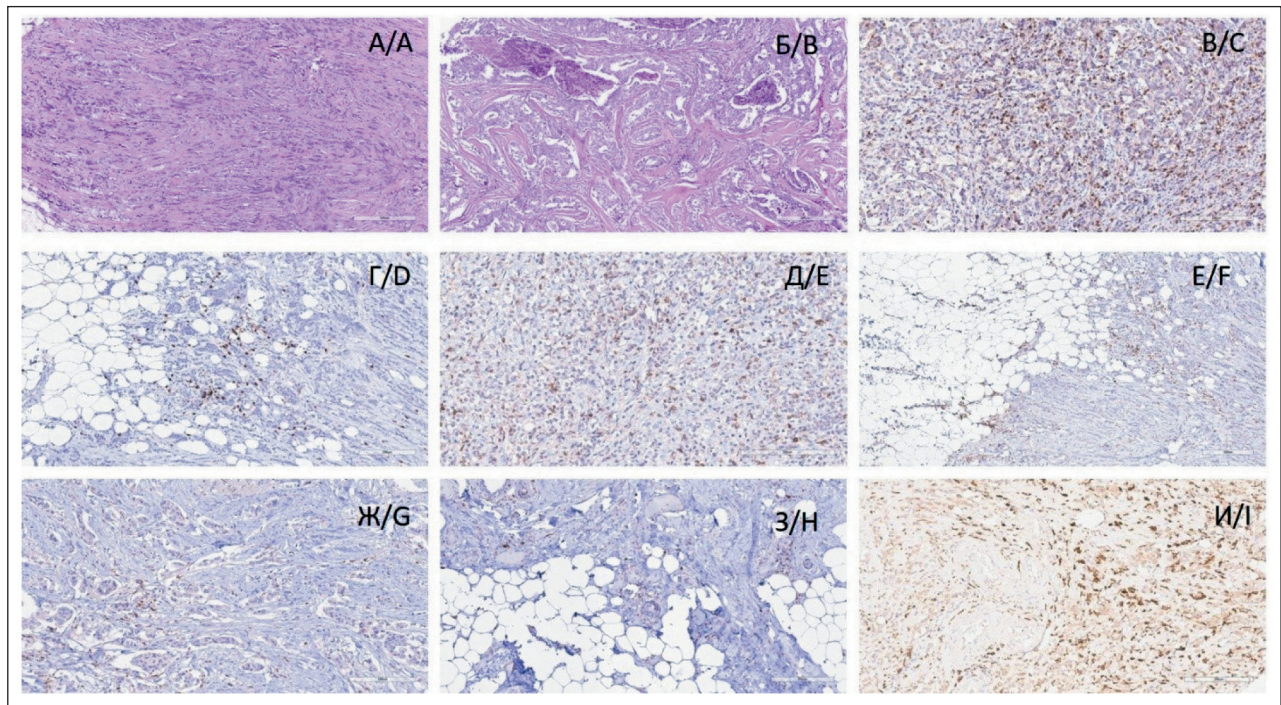


Рис. 1. Микрофото. Специфичность инфильтрации HER2-low рака молочной железы иммунокомпетентными клетками, ×400: А – высокий уровень TiLs (окраска гематоксилином и эозином); Б – низкий уровень TiLs (окраска гематоксилином и эозином); В – внутриопухолевая инфильтрация CD4+ лимфоцитами (ИГХ); Г – инфильтрация CD4+ лимфоцитами инвазивного края (ИГХ); Д – внутриопухолевая инфильтрация CD8+ лимфоцитами (ИГХ); Е – инфильтрация CD8+ лимфоцитами инвазивного края (ИГХ); Ж – внутриопухолевая инфильтрация CD68+ макрофагами (ИГХ); З – инфильтрация CD68+ макрофагами инвазивного края (ИГХ); И – внутриопухолевая инфильтрация CD163+ макрофагами (ИГХ). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. Specificity infiltration of HER2-low breast cancer by immunocompetent cells, ×400: A – high level of TiLs (hematoxylin and eosin staining); B – low level of TiLs (hematoxylin and eosin staining); C – intra-tumor infiltration by CD4 lymphocytes (IHC); D – CD4 infiltration lymphocytes, invasive margin (IHC); E – intra-tumor infiltration by CD8 lymphocytes (IHC); F – infiltration by CD8 lymphocytes, invasive margin (IHC); G – intra-tumor infiltration by CD68 (IHC); H – infiltration by CD68 macrophages, invasive margin (IHC); I – intra-tumor infiltration by CD163 macrophages (IHC). Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование
Characteristics of patients included in the study

Параметры/Parameters		Значение/Values n=33
Возраст, годы/Age, years		66 [53; 75]
Me [LQ; UQ]/min-max		33–84
pT	I	12 (36 %)
	II	18 (55 %)
	III	3 (9 %)
pN+		11 (33 %)
Молекулярный подтип/ Molecular subtype	Люминальный/Luminal A,	15 (45 %)
	Люминальный/Luminal B	16 (49 %)
	Трипленегативный/Triple negative	2 (6 %)
Гистологический подтип/ Histological subtype	Протоковая/Ductal	25 (76 %)
	Дольковая/Lobular	3 (9 %)
	Муцинозная/Mucinous	5 (15 %)
LV+		5 (15 %)
Pn+		9 (27 %)
Ki67, Me [LQ; UQ] % min-max		29 [12; 36] 1–57
neoXT/neoCT +		7 (21 %)

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

Таблица 2/Table 2

Инфильтрация TiLs внутриопухолевых участков и инвазивного края HER2-low рака молочной железы
Infiltration of TiLs of intratumor sites and the invasive margin of HER2-low breast cancer

Параметры/Parameters	Значение/Values n=33
TiLs, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 10]
Внутриопухолевая субпопуляция TiLs/TiLs subpopulation in intra-tumor sites	
CD68c, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]
CD163c, Me [LQ; UQ] %	15 [7; 30]*
CD4c, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 7]
CD8c, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]
Субпопуляции TiLs в инвазивном крае/TiLs subpopulations in the invasive margin	
CD68inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 10]
CD163 inv, Me [LQ; UQ] %	20 [10; 40]*
CD4 inv, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 10]
CD8 inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 5]

Примечания: * – $p < 0,001-0,005$; таблица составлена авторами.

Notes: * – $p < 0,001-0,005$; created by the authors.

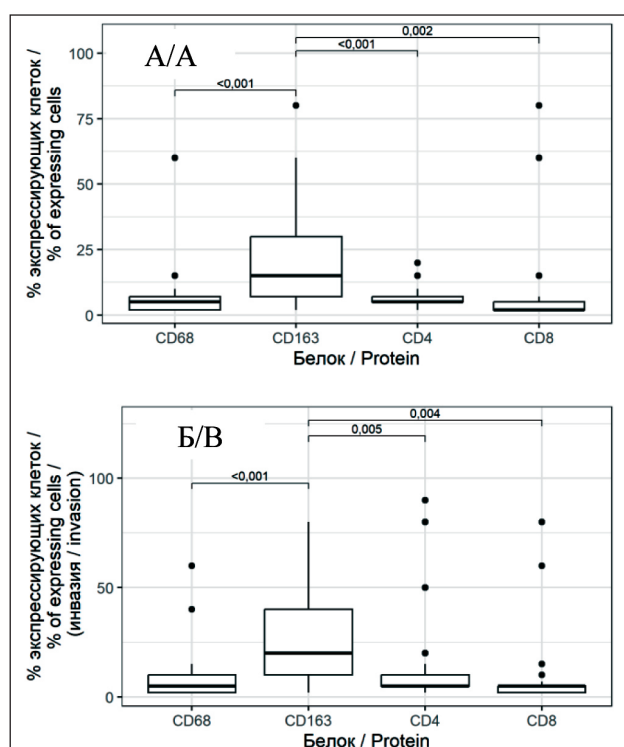


Рис. 2. Специфичность субпопуляций TiLs HER2-low рака молочной железы:
 А – внутриопухолевый участок; Б – инвазивный край.
 Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Specificity of TiLs subpopulations in HER2-low breast cancer: A – intratumoral site; B – invasive margin.
 Note: created by the authors

экспрессия CD163: CD163inv: Me=20 [10; 40] % и CD163c: Me=15 [7; 30] % соответственно (табл. 2, рис. 2). Параметры экспрессии CD4c, CD8c, CD68c, CD4inv, CD8inv и CD68inv оказались существенно ниже и достоверно не отличались друг от друга.

Более высокий уровень экспрессии CD163inv по сравнению с CD163c обнаружен только у 3 (9 %) пациенток. Высокий уровень экспрессии CD4inv, CD8inv и CD68inv (по сравнению с внутриопухолевыми участками) также выявлялся редко – у 2 (6 %), 4 (12 %) и 3 (9 %) пациенток соответственно. Не установлено факта более высокой экспрессии маркеров субпопуляций ИКК во внутриопухолевых участках по сравнению с инвазивным краем.

Исследование экспрессии субпопуляций ИКК в нативных образцах HER2-low РМЖ и образцах, подвергшихся воздействию неоХТ, осуществлялось в двух группах: 1-я группа состояла из пациенток, получивших неоХТ (7 пациенток), во 2-ю группу включены пациентки, у которых неоХТ не проводилась (22 пациентки). Установлено, что уровни TiLs и отдельно субпопуляций ИКК у пациенток из 1-й и 2-й групп достоверно не отличались (табл. 3). По нашему мнению, это может косвенно свидетельствовать об отсутствии влияния неоХТ на уровень экспрессии субпопуляций ИКК в HER2-low РМЖ. Вместе с тем, стоит отметить, что после проведения неоХТ все же имела место тенденция ($p=0,066$) увеличения количества клеток, экспрессирующих CD8c.

Далее, на основании уровня M2 макрофагов в инвазивном крае (экспрессия CD163inv), являющегося, как считают многие [19], ключевым звеном в прогрессировании опухоли, были сформированы две группы: в 1-ю группу включили 14 (42 %) пациенток с низкой (<20 %) экспрессией CD163inv, во 2-ю группу – 19 (58 %) пациенток с высокой (≥ 20 %) экспрессией CD163inv. Статистический анализ показал (рис. 3, табл. 4), что у пациенток

Таблица 3/Table 3

Проведение неoadъювантной химиотерапии при HER2-low раке молочной железы и уровень иммунокомпетентных клеток

Neoadjuvant chemotherapy for HER2-low breast cancer and the level of immunocompetent cells

Параметры/Parameters	neoXT/neoCT (-) (n=26)	neoXT/neoCT (+) (n=7)	p
Tils, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 10]	10 [7,5; 15]	0,272 ^a
Внутриопухолевая субпопуляция Tils/Tils subpopulation in intra-tumor sites			
CD68c, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]	7 [2,5; 10]	0,351 ^a
CD163c, Me [LQ; UQ] %	15 [7; 30]	10 [10; 20]	0,824 ^a
CD4c, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 7]	5 [5; 12,5]	0,675 ^a
CD8c, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]	5 [3,5; 11]	0,066 ^a
Субпопуляции Tils в инвазивном крае/Tils subpopulations in the invasive margin			
CD68inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 9,2]	7 [2,5; 10]	0,736 ^a
CD163 inv, Me [LQ; UQ] %	20 [10; 40]	20 [10; 30]	0,579 ^a
CD4 inv, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 7]	5 [5; 20]	0,511 ^a
CD8 inv, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]	5 [3,5; 11]	0,147 ^a

Примечания: ^a – критерий Манна–Уитни; таблица составлена авторами.

Notes: ^a – Mann–Whitney criterion; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Взаимосвязь между экспрессией CD163 в инвазивном крае, клинико-морфологическими показателями и уровнем субпопуляций TiLs в HER2-low раке молочной железы

The relationship between CD163 expression in the invasive margin, clinical and morphological parameters and the level of TiLs subpopulations in HER2-low breast cancer

Параметры/Parameters	CD163inv ≤20 % (n=14)	CD163inv >20 % (n=19)	p-value
Возраст, лет/Age, years, Me [LQ; UQ]	68 [55; 75]	59,5 [53,5; 67,8]	0,299 ^a
neoXT/neoCT +, n (%)	5 (26,3 %)	2 (14,3 %)	0,67 ^b
pT			
I	9 (47,4 %)	0 (0 %)	0,083 ^b
II	10 (52,6 %)	8 (57,1 %)	
III	0 (0 %)	3 (21,4 %)	
Молекулярный подтип/Molecular subtype			
Люминальный/Luminal A	8 (42,1 %)	7 (50 %)	0,86 ^b
Люминальный/Luminal B	10 (52,6 %)	6 (42,9 %)	
Триплнегативный/Triple negative	1 (5,3 %)	1 (7,1 %)	
Гистологический подтип/Histological subtype			
Дольковая/Lobular	3 (15,8 %)	0 (0 %)	0,282 ^b
Муцинозная/Mucinous	2 (10,5 %)	3 (21,4 %)	
Протоковая/Ductal	14 (73,7 %)	11 (78,6 %)	
LV+	2 (10,5 %)	3 (21,4 %)	0,628 ^b
Pn+	2 (10,5 %)	7 (50 %)	0,019 ^b
Ki67, Me [LQ; UQ] %	29 [12; 38]	24 [16,5; 34]	0,661 ^a
Tils, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 10]	10 [5; 13,8]	0,066 ^a
Внутриопухолевая субпопуляция Tils/Tils subpopulation in intra-tumor sites			
CD68c, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]	6 [2; 10]	0,201 ^a
CD163c, Me [LQ; UQ] %	10 [6; 17,5]	35 [15; 55]	0,006 ^a
CD4c, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 5]	7 [5; 9,2]	0,002 ^a
CD8c, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 3,5]	5 [5; 6,5]	0,003 ^a
Субпопуляции Tils в инвазивном крае/Tils subpopulations in the invasive edge			
CD68inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]	10 [5; 33,8]	0,011 ^a
CD4inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 5]	12,5 [5,5; 18,8]	<0,001 ^a
CD8inv, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]	5 [5; 13]	0,006 ^a

Примечания: ^a – критерий Манна–Уитни; ^b – Точный критерий Фишера; таблица составлена авторами.

Notes: ^a – Mann–Whitney criterion; ^b – Fisher’s Exact criterion; created by the authors.

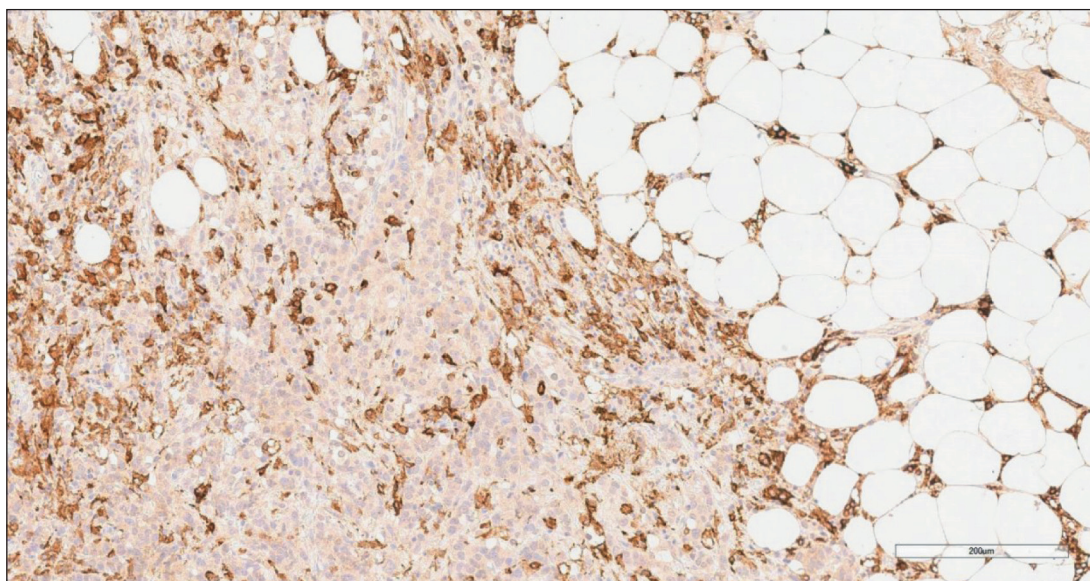


Рис. 3. Микрофото. Высокий уровень ($\geq 20\%$) экспрессии CD163 (M2 макрофаги) в инвазивном крае HER2-low рака молочной железы. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. High level ($\geq 20\%$) expression of CD163 (M2 macrophages) in the invasive margin of HER2 low breast cancer.
Note: created by the authors

из 2-й группы наблюдалась достоверно более высокая внутриопухолевая экспрессия CD163с ($p=0,006$), CD4с ($p=0,002$) и CD8с ($p=0,003$). Во 2-й группе также наблюдалась более высокая экспрессия субпопуляций ИКК в инвазивном крае – CD68inv ($p=0,011$), CD4inv ($p<0,001$) и CD8inv ($p=0,006$). Что касается Tils, то зафиксирована лишь тенденция увеличения уровня Tils во 2-й группе ($p=0,066$).

Анализ морфологических характеристик показал, что во 2-й группе значительно чаще имела место Pn+ (1-я гр. – у 10,5 %; 2-я гр. – у 50 % пациенток, $p=0,019$). Остальные параметры, включающие возраст пациенток, pT, молекулярный и гистологический подтип РМЖ, LV+ и Ki67, в обеих группах оказались сопоставимыми.

Метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов является самым неблагоприятным клиническим предиктором выживаемости при РМЖ. В этой связи мы выполнили оценку взаимосвязи между уровнем Tils, субпопуляциями ИКК в HER2-low РМЖ и лимфогенным метастазированием (табл. 5). Среди 22 пациенток с pN- ожидаемо чаще, чем с pN+, диагностирована опухоль T1 ($p=0,008$). У пациенток с pN+ выявлена лишь тенденция увеличения общего числа TiLs ($p=0,059$), экспрессии CD68inv ($p=0,09$) и CD163inv ($p=0,077$).

Обсуждение

В рамках исследования мы установили, что у 19 % пациенток с РМЖ фенотип опухоли характеризуется низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu. В последнее время появились сообщения об особенностях ответа на лекарственную терапию и

выживаемости у таких пациенток, что и послужило основанием для предложения идентифицировать опухоли с низкой/неопределенной экспрессией HER2/neu в отдельную группу – HER2-low РМЖ [2]. Например, у пациенток с HER2-low РМЖ и негативным гормональным статусом pCR ответ на неоХТ значительно реже, а 3-летняя безрецидивная выживаемость значительно выше, чем среди HER2-zero РМЖ [2]. Еще одним фактором, свидетельствующим о необходимости всестороннего изучения HER2-low РМЖ, является его конверсия (в 30 % случаев) при прогрессировании в HER2-zero РМЖ и наоборот, что может на конкретном этапе лечения обуславливать резистентность к проводимой терапии [3, 20]. Однако не исключается, что вышеописанная конверсия является всего лишь следствием гетерогенности опухоли.

В понятие TiLs чаще всего включают Т-лимфоциты, В-лимфоциты и, реже, макрофаги [10, 14, 21]. Показатель TiLs при РМЖ в среднем составляет 20–30 % [12] и в ряде случаев используется как предиктор прогноза лечения – высокий уровень TiLs коррелирует с высокой выживаемостью [10, 14]. Высокий уровень TiLs также гарантирует и высокую эффективность неоХТ, например при HER2+ РМЖ [10, 12]. Однако некоторые авторы отмечают снижение эффективности таргетной терапии, например трастузумабом, при HER2+ РМЖ, если уровень TiLs составляет $\geq 60\%$ [11]. Установлено, что имеет место более интенсивное лимфогенное метастазирование при раннем РМЖ, если в первичной опухоли не выявляются TiLs [22]. По другим данным, не обнаружена зависимость между уровнем TiLs, метастатическим поражением лимфоузлов и размером опухоли в случае HER2+

Таблица 5/Table 5

Зависимость между метастатическим поражением лимфоузлов и инфильтрацией субпопуляций
TiLs в HER2-low раке молочной железы

Relationship between metastatic lymph nodes and TiLs subpopulations in HER2-low breast cancer

Параметры/Parameters	pN		
	pN- (n=22)	pN+ (n=11)	P
Возраст, лет/Age, years, Me [LQ; UQ]	67 [53,5; 74,8]	64 [54; 71]	0,674 ^a
pT			
I	11(50 %)	1 (9 %)	0,008 ^{b*}
II	11 (50 %)	7 (64 %)	
III	0 (0 %)	3 (27 %)	
Гистологический подтип/Histological subtype			
Дольковая/Lobular	1 (4,5 %)	2 (18 %)	0,4 ^b
Муцинозная/Mucinous	3 (14 %)	2 (18 %)	
Протоковая/Ductal	18 (82 %)	7 (64 %)	
Молекулярный подтип/Molecular subtype			
Люминальный/Luminal A	1 (4,5 %)	1 (9 %)	0,279 ^b
Люминальный/Luminal B	12 (54,5 %)	3 (27 %)	
Триплнегативный/Triple negative	9 (41 %)	7 (64 %)	
LV			
Есть/Yes	4 (18 %)	1 (9 %)	0,643 ^b
Нет/No	18 (82 %)	10 (91 %)	
Pn			
Есть/Yes	7 (32 %)	2 (18 %)	0,681 ^b
Нет/No	15 (68 %)	9 (82 %)	
Ki67, Me [LQ; UQ] %	18,5 [12; 34]	34 [23,5; 36]	0,284 ^a
Tils, Me [LQ; UQ] %	5 [5; 10]	10 [5; 20]	0,059 ^a
Внутриопухолевая субпопуляция Tils/Tils subpopulation in intra-tumor sites			
CD68c, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]	7 [2,5; 10]	0,261 ^a
CD163c, Me [LQ; UQ] %	12,5 [5,5; 27,5]	20 [10; 50]	0,248 ^a
CD4c, Me [LQ; UQ] %	5 [3,5; 6,5]	5 [5; 8,5]	0,124 ^a
CD8c, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]	5 [2; 5]	0,248 ^a
Субпопуляции Tils в инвазивном крае/Tils subpopulations in the invasive edge			
CD68inv, Me [LQ; UQ] %	5 [2; 7]	10 [4; 25]	0,09 ^a
CD163inv, Me [LQ; UQ] %	17,5 [7,8; 30]	40 [15; 60]	0,077 ^a
CD4inv, Me [LQ; UQ] %	5 [3,5; 7]	7 [5; 12,5]	0,325 ^a
CD8inv, Me [LQ; UQ] %	2 [2; 5]	5 [2; 5]	0,496 ^a

Примечания: ^a – критерий Манна–Уитни; ^b – Точный критерий Фишера; * – p<0,05; таблица составлена авторами.

Notes: ^a – Mann–Whitney criterion; ^b – Fisher’s Exact criterion; * – p<0,05; created by the authors.

или лА/В РМЖ [9, 10, 15]. Сведения о характере и уровне TiLs при HER2-low РМЖ в литературе отсутствуют.

В нашем исследовании, несмотря на то, что у 94 % пациенток с HER2-low РМЖ диагностирован гормонопозитивный статус (лА/В РМЖ), высокий уровень TiLs (≥ 20 %) выявлен у 12 % пациенток, что более характерно для HER2+ РМЖ. Выявленная специфичность TiLs первичного HER2-low РМЖ представляется крайне важной, так как косвенно указывает на целесообразность изучения у пациенток с данным подтипом опухоли использования некоторых методик лечения, уже доказавших свою эффективность при HER2+ РМЖ.

В последнее время все чаще публикуются результаты исследований, посвященных изучению субпопуляций ИКК РМЖ. Уже известно, что в

РМЖ кроме лимфоцитов выявляются опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) двух типов – М1 и М2. Одним из маркеров М1 ОАМ считают CD 68, за маркер М2 ОАМ чаще всего принимают CD163 [17]. Первые обладают способностью ингибировать опухолевый рост (IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), для вторых свойственно потенцирование опухолевого прогрессирования (TGF- β , IL-4, IL-10, и IL-13) [17]. Наименьший уровень CD68+/CD163+ ОАМ обнаруживается в люминальном А РМЖ, наибольший – в HER2+ РМЖ [23, 24]. Высокий уровень ОАМ коррелирует с возрастом, величиной первичной опухоли (pT), высоким уровнем Ki67, степенью дифференцировки (G), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [17, 16, 23, 25, 26]. Считается, что в основе химиорезистентности при РМЖ также может лежать

повышение уровня ОАМ в ответ на неоХТ [8, 17]. Так, при высокой инфильтрации CD68+ ОАМ (но в сочетании с высокой экспрессией CD4 и низкой экспрессией CD8) у 58 % пациенток с РМЖ наблюдается pCR в ответ на неоХТ [8]. Высокий уровень ОАМ коррелирует с ростом безрецидивной выживаемости при люминальном РМЖ [16] и с низкой выживаемостью при ТПн РМЖ [25]. В случае высокой инфильтрации только CD163+ ОАМ у пациенток с РМЖ наблюдается лишь тенденция снижения безрецидивной выживаемости [25].

По нашим данным, при HER2-low РМЖ в инвазивном крае и во внутриопухолевых участках наиболее высоким является уровень CD163+ ОАМ (20 и 15 % соответственно). Уровень других субпопуляций ИКК оказался существенно ниже и составлял всего 5 %. Известно, что экспрессия в инвазивном крае опухоли именно CD163 является значимым фактором, определяющим ее прогрессирование. Мы установили, что в инвазивном крае HER2-low РМЖ высокая экспрессия CD163 (обнаружена нами у 58 % пациенток) сопровождалась высокой экспрессией других субпопуляций ИКК как в инвазивном крае, так и во внутриопухолевых участках (кроме CD68с) и ассоциировалась с наличием известного морфологического признака злокачественности – перинеуральной инвазии. Полагаем, что приведенные данные могут свидетельствовать о том, что выявление высокого уровня M2 макрофагов в инвазивном крае при HER2-low РМЖ в сочетании с высокой инфильтрацией иными субпопуляциями ИКК (увеличение уровня субпопуляций ИКК в инвазивном крае опухоли по сравнению с внутриопухолевыми участками мы наблюдали достаточно редко – не более чем в 12 % случаев) может стать одним из предикторов как ответа на лечение, так и риска прогрессирования. Исследования в этом направлении будут продолжены.

Следует также констатировать, что в нашем исследовании не установлена зависимость между экспрессией CD163inv и уровнем TiLs, что, скорее всего, указывает на то, что оба вышеобозначенных показателя могут являться независимыми параметрами, в том числе и у пациенток с HER2-low РМЖ. Это предположение также нуждается в дальнейшей проверке.

Уже установлено, что для разных подтипов РМЖ характерна своя специфичность инфильтрации субпопуляциями ИКК. Например, уже известно, что экспрессия CD4 выше, а CD8 ниже при HER2+ РМЖ, чем при HER2- РМЖ [27]. Публикуются данные о специфичности и прогностической значимости изменения уровня TiLs в ткани РМЖ в ответ на неоХТ. Так, проведение неоХТ влечет за собой снижение экспрессии CD4, CD68 и рост CD8 [8]. Негативный гормональный статус РМЖ и G3 сочетаются с отсутствием снижения экспрессии CD4 после неоХТ [8]. Высокий уровень экспрессии

CD8 и индекса отношения CD8/CD4 коррелирует с высокой вероятностью pCR в ответ на неоХТ [21]. Отмечается снижение общей и безрецидивной выживаемости в случае высокой экспрессии CD68 (иногда CD8) после неоХТ [8]. В нашем исследовании после проведения неоХТ уровень TiLs и экспрессия CD68, CD163 и CD4 в инвазивном крае HER2-low РМЖ существенно не отличались от аналогичных показателей в образцах опухолей, изъятых у пациенток, которым этот вид лечения не проводили. По нашему мнению, вышеприведенные данные, являясь, безусловно, промежуточными, все же могут указывать на то, что неоХТ не оказывает существенного влияния на уровень инфильтрации ИКК при HER2-low РМЖ. Отсутствие инвазивного края в ряде биопсийных образцов не позволило нам исследовать истинную динамику изменения уровня ИКК в вышеуказанном участке опухоли до и после неоХТ. Вместе с тем, в настоящем исследовании было установлено, что существует ассоциация между высоким уровнем ИКК в инвазивном крае и во внутриопухолевых участках опухоли. Вывод напрашивается сам собой – теперь, на основании полученных результатов, появляется возможность сравнивать уровень ИКК в биопсийном и операционном материале, даже в случае, если в первом отсутствует инвазивный край опухоли. Вышеприведенные результаты, а также выявленная тенденция повышения уровня внутриопухолевых Т-киллеров (CD8с) в ответ на неоХТ лягут в основу пролонгации исследования на следующем этапе НИР.

Выявление зависимости между высоким уровнем экспрессии CD163inv и перинеуральной инвазией побудило нас сравнить уровни субпопуляций ИКК при HER2-low РМЖ в зависимости от ведущего клинического признака злокачественности – метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов [28]. Ожидаемо размер опухоли менее 2 см (pT1) в нашем исследовании сочетался с отсутствием метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов. Что касается субпопуляций ИКК, то обнаружена лишь тенденция повышения M1 и M2 макрофагов в инвазивном крае у пациенток с HER2-low РМЖ и лимфогенным метастазированием. В качестве одной из причин, не позволившей, как нам кажется, установить достоверную взаимосвязь между высоким уровнем ОАМ и лимфогенным метастазированием, мы рассматриваем принцип формирования группы pN+, не предусматривающий дифференцировку пациенток по количеству аксиллярных метастазов. Вместе с тем, уже известно, что только метастатическое поражение двух и более аксиллярных лимфоузлов оказывает существенно негативное влияние на безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ [29, 30]. Работа в этом направлении также будет продолжена.

Заключение

Хочется еще раз отметить, что до 19 % пациенток с РМЖ имеют низкую/неопределенную экспрессию HER2/neu (HER2-low РМЖ) и в подавляющем числе случаев характеризуются позитивным гормональным статусом. Частота выявляемости высокого уровня TiLs в этой группе пациенток характерна для больных HER2+ РМЖ. Высокий уровень M2 ОАМ в инвазивном крае, обнаруженный у 58 % пациенток с HER2-low РМЖ, сочетается с ростом экспрессии большинства иных маркеров ИИК во всех участках опухоли. Периневральная инвазия, один из уже известных

морфологических предикторов злокачественного течения опухолевого процесса, также значительно чаще имела место при высоком уровне M2 макрофагов в инвазивном крае, что теоретически может свидетельствовать о высоком риске прогрессирования у таких пациенток. Данные о специфичности инфильтрации иммунокомпетентными клетками, полученные в ходе исследования, в перспективе могут стать, в комплексе с другими известными предикторами, важным звеном в выборе метода локального лечения или схемы лекарственной терапии у пациенток с HER2-low РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pernas S., Tolaney S.M. Clinical trial data and emerging strategies: HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 193(2): 281–91. doi: 10.1007/s10549-022-06575-7.
2. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., Link T., Blohmer J.U., Just M., Wimberger P., Forberger A., Tesch H., Jackisch C., Schmatloch S., Reinisch M., Solomayer E.F., Schmitt W.D., Hanusch C., Fasching P.A., Lübke K., Solbach C., Huober J., Rhiem K., Marmé F., Reimer T., Schmidt M., Sinn B.V., Janni W., Stickeler E., Michel L., Stötzer O., Hahnen E., Furlanetto J., Seiler S., Nekljudova V., Untch M., Loibl S. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1151–61. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.
3. Jin J., Li B., Cao J., Li T., Zhang J., Cao J., Zhao M., Wang L., Wang B., Tao Z., Hu X. Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 360. doi: 10.1186/s12967-023-04076-9.
4. Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завалишина Л.Э., Кузнецова О.А., Москвина Л.В., Франк Г.А. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций. *Архив патологии.* 2023; 85(6): 31–46. [Vtorushin S.V., Krakhmal N.V., Zavalishina L.E., Kuznetsova O.A., Moskvina L.V., Frank G.A. Assessment of HER2 status of carcinomas of various localizations. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2023; 85(6): 31–46. (in Russian)]. doi: 10.17116/patol20238506131.
5. Schlam I., Tolaney S.M., Tarantino P. How I treat HER2-low advanced breast cancer. *Breast.* 2023; 67: 116–23. doi: 10.1016/j.breast.2023.01.005.
6. Moy B., Wolff A.C., Rumble R.B., Allison K.H., Carey L.A. Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2023; 19(8): 547–50. doi: 10.1200/OP.23.00047.
7. Vaziri Fard E., Ali Y., Wang X.I., Saluja K., H Covinsky M., Wang L., Zhang S. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Volume Is a Better Predictor of Disease-Free Survival Than Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Invasive Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2019; 152(5): 656–65. doi: 10.1093/ajcp/aqz088.
8. García-Martínez E., Gil G.L., Benito A.C., González-Billalabeitia E., Conesa M.A., García García T., García-Garre E., Vicente V., Ayala de la Peña F. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(6): 488. doi: 10.1186/s13058-014-0488-5.
9. Skriver S.K., Jensen M.B., Knoop A.S., Ejlersen B., Laenkholm A.V. Tumour-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant letrozole in patients with early oestrogen receptor-positive breast cancer: analysis from a nationwide phase II DBCG trial. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 46. doi: 10.1186/s13058-020-01285-8.
10. Salgado R., Denkert C., Campbell C., Savas P., Nuciforo P., Aura C., de Azambuja E., Eidtmann H., Ellis C.E., Baselga J., Piccart-Gebhart M.J., Michiels S., Bradbury I., Sotiriou C., Loi S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 448–54. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0830. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 544. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1805. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2015; 1(8): 1172. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4229. Nuciforo, Paolo [corrected to Nuciforo, Paolo]. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(1): 122. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5678.
11. Perez E.A., Ballman K.V., Tenner K.S., Thompson E.A., Badve S.S., Bailey H., Baehner F.L. Association of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes With Recurrence-Free Survival in the N9831 Adjuvant Trial in Patients With Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(1): 56–64. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3239.
12. Fernandez-Martinez A., Pascual T., Singh B., Nuciforo P., Rashid N.U., Ballman K.V., Campbell J.D., Hoadley K.A., Spears P.A., Pare L., Brasó-Maristany F., Chic N., Krop I., Partridge A., Cortés J., Llombart-Cussac A., Prat A., Perou C.M., Carey L.A. Prognostic and Predictive Value of Immune-Related Gene Expression Signatures vs Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Early-Stage ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer: A Correlative Analysis of the CALGB 40601 and PAMELA Trials. *JAMA Oncol.* 2023; 9(4): 490–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6288.
13. Pruneri G., Gray K.P., Vingiani A., Viale G., Curigliano G., Criscitiello C., Láng I., Ruhstaller T., Gianni L., Goldhirsch A., Kammler R., Price K.N., Cancellaro G., Munzone E., Gelber R.D., Regan M.M., Colleoni M. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 158(2): 323–31. doi: 10.1007/s10549-016-3863-3.
14. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Прогностическая значимость опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов. *Иммунология.* 2019; 40(1): 73–82. [Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Zabolina T.N., Kadagidze Z.G. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes. *Immunology.* 2019; 40(1): 73–82. (in Russian)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-11009.
15. Lundgren C., Bendahl P.O., Ekholm M., Fernö M., Forsare C., Krüger U., Nordenskjöld B., Stål O., Rydén L. Tumour-infiltrating lymphocytes as a prognostic and tamoxifen predictive marker in premenopausal breast cancer: data from a randomised trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 140. doi: 10.1186/s13058-020-01364-w.
16. Gwak J.M., Jang M.H., Kim D.I., Seo A.N., Park S.Y. Prognostic value of tumor-associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status in breast cancer. *PLoS One.* 2015; 10(4). doi: 10.1371/journal.pone.0125728.
17. Mehrj U., Qayoom H., Mir M.A. Prognostic significance and targeting tumor-associated macrophages in cancer: new insights and future perspectives. *Breast Cancer.* 2021; 28(3): 539–55. doi: 10.1007/s12282-021-01231-2.
18. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol.* 2017; 24(5): 235–51. doi: 10.1097/PAP.0000000000000162.
19. Wei C., Yang C., Wang S., Shi D., Zhang C., Lin X., Liu Q., Dou R., Xiong B. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Mol Cancer.* 2019; 18(1): 64. doi: 10.1186/s12943-019-0976-4.
20. Anderson S., Bartow B.B., Siegal G.P., Huang X., Wei S. The dynamics of HER2-low expression during breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 201(3): 437–46. doi: 10.1007/s10549-023-07020-z.
21. van den Ende N.S., Nguyen A.H., Jager A., Kok M., Debets R., van Deurzen C.H.M. Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2969. doi: 10.3390/ijms24032969.
22. Takada K., Kashiwagi S., Asano Y., Goto W., Kouhashi R., Yabumoto A., Morisaki T., Shibutani M., Takashima T., Fujita H., Hirakawa K.,

Ohira M. Prediction of lymph node metastasis by tumor-infiltrating lymphocytes in T1 breast cancer. BMC Cancer. 2020; 20(1): 598. doi: 10.1186/s12885-020-07101-y.

23. Jeong H., Hwang I., Kang S.H., Shin H.C., Kwon S.Y. Tumor-Associated Macrophages as Potential Prognostic Biomarkers of Invasive Breast Cancer. J Breast Cancer. 2019; 22(1): 38–51. doi: 10.4048/jbc.2019.22.e5.

24. Kashyap D., Bal A., Irinike S., Khare S., Bhattacharya S., Das A., Singh G. Heterogeneity of the Tumor Microenvironment Across Molecular Subtypes of Breast Cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2023; 31(8): 533–43. doi: 10.1097/PAI.0000000000001139.

25. Allison E., Edirimanne S., Matthews J., Fuller S.J. Breast Cancer Survival Outcomes and Tumor-Associated Macrophage Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Ther. 2023; 11(1): 27–48. doi: 10.1007/s40487-022-00214-3.

26. Zhao X., Qu J., Sun Y., Wang J., Liu X., Wang F., Zhang H., Wang W., Ma X., Gao X., Zhang S. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. Oncotarget. 2017; 8(18): 30576–86. doi: 10.18632/oncotarget.15736.

27. Muraro E., Martorelli D., Turchet E., Miolo G., Scalone S., Comaro E., Talamini R., Mastorci K., Lombardi D., Perin T., Carbone A.,

Veronesi A., Crivellari D., Dolcetti R. A different immunologic profile characterizes patients with HER-2-overexpressing and HER-2-negative locally advanced breast cancer: implications for immune-based therapies. Breast Cancer Res. 2011; 13(6). doi: 10.1186/bcr3060.

28. Mohamed R.F., Abdelhameed D.H., Mohamed M.A. Combination of Anatomical and Biological Factors to Predict Disease-Free Survival in Breast Cancer. JCO Glob Oncol. 2023; 9. doi: 10.1200/GO.22.00269.

29. Wang X., Zhang L., Zhang X., Luo J., Wang X., Chen X., Yang Z., Mei X., Yu X., Zhang Z., Guo X., Shao Z., Ma J. Impact of clinical-pathological factors on locoregional recurrence in mastectomy patients with T1-2N1 breast cancer: who can omit adjuvant radiotherapy? Breast Cancer Res Treat. 2021; 190(2): 277–86. doi: 10.1007/s10549-021-06378-2.

30. Mittendorf E.A., Ballman K.V., McCall L.M., Yi M., Sahin A.A., Bedrosian I., Hansen N., Gabram S., Hurd T., Giuliano A.E., Hunt K.K. Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(10): 1119–27. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2958.

Поступила/Received 03.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024

Принята к публикации/Accepted 28.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6963-5472.

Еремеева Елизавета Романовна, патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5775-8648. Author ID (Scopus): 57220175791. ORCID: 0000-0003-0635-8743.

Глазков Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3250-1882. Author ID (Scopus): 57199329515. Researcher ID (WOS): R-7373-2016. ORCID: 0000-0001-6122-0638.

Тележникова Инесса Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; младший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3465-3188. Author ID (Scopus): 57215100072. ORCID: 0000-0002-1491-2882.

Сетдикова Галия Равиловна, доктор медицинских наук, руководитель отделения морфологической диагностики, заведующая курсом патологии и морфологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6551-0854. Author ID (Scopus): 25422894200. ORCID: 0000-0002-5262-4953.

Балканов Андрей Сергеевич, доктор медицинских наук, руководитель отделения радиотерапии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5757-4455. Author ID (Scopus): 6508333085. ORCID: 0000-0002-1601-9780.

ВКЛАД АВТОРОВ

Михайлов Илья Владимирович: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, обработка данных, написание статьи.

Еремеева Елизавета Романовна: получение, анализ и интерпретация результатов исследования.

Глазков Алексей Андреевич: статистическая обработка результатов исследования, работа с графическим материалом.

Тележникова Инесса Михайловна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, обработка данных.

Сетдикова Галия Равиловна: написание черновика статьи, критический пересмотр результатов исследования с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Балканов Андрей Сергеевич: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи, подбор и анализ литературных источников.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом «Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского» (Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2), протокол № 13 от 28.09.23 г.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Ilya V. Mikhailov, MD, PhD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6963-5472.

Elizaveta R. Eremeeva, MD, Pathologist, Department of Pathology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57220175791. ORCID: 0000-0003-0635-8743.

Alexey A. Glazkov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Medical and Physical Research, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57199329515. Researcher ID (WOS): R-7373-2016. ORCID: 0000-0001-6122-0638.

Inessa M. Telezhnikova, Junior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center; Junior Researcher, Department of Morphological Diagnostics, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57215100072. ORCID: 0000-0002-1491-2882.

Galiya R. Setdikova, MD, DSc, Head of the Department of Morphological Diagnostics, Head of the Pathology and Morphology Course, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 25422894200. ORCID: 0000-0002-5262-4953.

Andrey S. Balkanov, MD, DSc, Head of the Radiotherapy Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6508333085. ORCID: 0000-0002-1601-9780.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ilya V. Mikhailov: study conception and design, data collection, data analysis, writing of the manuscript.

Elizaveta R. Eremeeva: obtaining, analyzing and interpreting research results.

Alexey A. Glazkov: statistical processing of research results, work with graphic material.

Inessa M. Telezhnikova: critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, data processing.

Galiya R. Setdikova: drafting of the manuscript, critical revision of the research results with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

Andrey S. Balkanov: general project management, development of the concept of scientific work, development of research design, approval of the final version of the article, selection and analysis of literary sources.

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 M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia), protocol No. 13 dated September 28, 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: Алифанов В.В., Третьякова М.С., Григорьева Е.С., Булдаков М.А., Таширева Л.А., Колегова Е.С., Андрюхова Е.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Характеристика стволовых признаков EpCAM-негативных и EpCAM-позитивных опухолевых клеток в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 59–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-59-72

For citation: Alifanov V.V., Tretyakova M.S., Grigoryeva E.S., Buldakov M.A., Tashireva L.A., Kolegova E.S., Andryuhova E.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Perelmuter V.M. Characteristics of stem sings of EpCAM-negative and EpCAM-positive tumor cells in primary tumor and 2D and 3D cultures in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 59–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-59-72

ХАРАКТЕРИСТИКА СТВОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ ЕРСАМ-НЕГАТИВНЫХ И ЕРСАМ-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ, 2D- И 3D-КУЛЬТУРАХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Алифанов¹, М.С. Третьякова¹, Е.С. Григорьева¹, М.А. Булдаков¹,
Л.А. Таширева¹, Е.С. Колегова¹, Е.С. Андрюхова¹, М.В. Завьялова^{1,2},
Е.В. Денисов¹, Н.В. Чердынцева¹, В.М. Перельмутер¹

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

Одним из предикторов неблагоприятного прогноза при раке молочной железы (РМЖ) считается гиперэкспрессия белка EpCAM. Однако значительная доля опухолевых клеток либо слабо экспрессирует, либо вовсе не экспрессирует мембранный EpCAM. Молекулярная характеристика и способность к росту в 2D- и 3D-культурах, косвенно отражающие метастатический потенциал опухолевых клеток без экспрессии EpCAM, исследованы недостаточно. **Цель исследования** – сравнение фенотипических вариантов стволовых клеток и проявлений эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в зависимости от экспрессии EpCAM в первичной опухоли молочной железы и при культивировании в 2D и 3D. **Материал и методы.** В исследование включено 7 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа (люминальный А и люминальный В HER2-негативный подтип). Пациентки не получали неоадьювантной химиотерапии. В первичной опухоли и после 2D- и 3D-культивирования проводилось фенотипирование клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием антител против CD45, EpCAM (CD326), CK7/8, CD44, CD24, N-cadherin (CD325), ALDH и CD133. **Результаты.** Все фенотипические варианты коэкспрессии маркеров стволовости CD44, CD24, CD133 и ALDH присутствовали как в первичной опухоли, так и в 2D- и 3D-культурах. Стволовые клетки имели признаки как эпителиальных, так и гибридных фенотипов ЭМП. В первичных опухолях, 2D- и 3D-культурах наименьшую долю составляли стволовые клетки с фенотипом CD44+CD24- и клетки с коэкспрессией CD44+CD24- с другими маркерами стволовости, наибольшую – стволовые клетки с фенотипами ALDH+ и ALDH+CD133+. Отмечалась выраженная внутри- и межопухолевая фенотипическая гетерогенность клеток первичных опухолей, 2D- и 3D-культур. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о том, что опухолевые клетки люминального молекулярно-биологического подтипа РМЖ, не экспрессирующие EpCAM, способны, как и EpCAM-положительные, проявлять различные фенотипические варианты стволовости и ЭМП в первичной опухоли и при культивировании в 2D- и в 3D-культурах. В большинстве случаев в одной опухолевой клетке наблюдается коэкспрессия нескольких маркеров стволовости. Фенотипический состав первичных опухолей, 2D- и 3D-культур характеризуется выраженной внутри- и межперсональной гетерогенностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, EpCAM, стволовость, ЭМП, 2D- и 3D-культуры.

CHARACTERISTICS OF STEM SINGS OF EPCAM-NEGATIVE AND EPCAM-POSITIVE TUMOR CELLS IN PRIMARY TUMOR AND 2D AND 3D CULTURES IN BREAST CANCER

V.V. Alifanov¹, M.S. Tretyakova¹, E.S. Grigoryeva¹, M.A. Buldakov¹,
L.A. Tashireva¹, E.S. Kolegova¹, E.S. Andryuhova¹, M.V. Zavyalova^{1,2},
E.V. Denisov¹, N.V. Cherdyntseva¹, V.M. Perelmuter¹

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

One of the predictors of adverse prognosis in breast cancer is the overexpression of the EpCAM protein. However, a significant part of tumor cells have low or no EpCAM expression. The molecular features and the ability to grow in 2D and 3D cultures, indirectly reflecting metastatic potential of tumor cells without EpCAM expression, have not been sufficiently studied. **The aim of the study** was to compare phenotypic variants of stem cells and EMT depending on the EpCAM expression in the primary tumor of breast cancer and 2D and 3D cultures. **Material and Methods.** The study included 7 patients with invasive breast carcinoma of no special type. Luminal A subtype was found in 2/7 patients (29 %), and luminal B HER2-negative molecular subtype was found in 5/7 patients (71 %). The patients didn't have neoadjuvant chemotherapy. Cells from the primary tumor were cultured in 2D and 3D. The primary tumor cells, 2D and 3D cultures were phenotyped using flow cytometry with antibodies targeting: CD45, EpCAM (CD326), CD44, CD24, N-cadherin (CD325), and CD133, CK7/8, EpCAM (CD326). **Results.** No significant differences were found in the frequency of detection and the number of cells exhibiting stem cell features among EpCAM- and EpCAM+ tumor cells, 2D and 3D cultures. All phenotypic variants of co-expression of stemness markers CD44, CD24, CD133, and ALDH were present both in the primary tumor and 2D/3D cultures. Stem cells in mammospheres had features of both epithelial and hybrid EMT phenotypes. In primary tumors and 2D/3D cultures, the smallest proportion consisted of stem cells with the CD44+CD24- phenotype and cells co-expressing CD44+CD24- with other stemness markers, while the largest proportion comprised stem cells with ALDH+ and ALDH+CD133+ phenotypes. Marked intra- and inter-tumor heterogeneity in the phenotypic composition of primary tumors, 2D, and 3D cultures was noted. **Conclusion.** The results indicate that EpCAM-negative and EpCAM-positive tumor cells of luminal molecular subtype of breast cancer are capable of exhibiting various phenotypic variants of stemness and EMT in the primary tumor and 2D and 3D cultures. In most cases, individual tumor cells show co-expression of several stemness markers. The phenotypic composition of primary tumors, 2D and 3D cultures is characterized by pronounced intra- and inter-tumor heterogeneity.

Key words: breast cancer, EpCAM, stemness, EMT, 2D and 3D cultures.

Введение

К настоящему времени одним из предикторов неблагоприятного прогноза при многих видах карцином считается гиперэкспрессия молекулы клеточной адгезии эпителия (Epithelial cell adhesion molecule; EpCAM). При этом молекулярная характеристика, биологические потенции и клиническое значение опухолевых клеток без экспрессии EpCAM исследованы недостаточно. EpCAM является многофункциональным трансмембранным белком, участвующим в регуляции клеточной адгезии, пролиферации, миграции, стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) клеток карциномы [1]. Участвуя в развитии ЭМП, EpCAM взаимодействует с N-cadherin, находясь с ним в обратной корреляционной связи [2]. Прогностическая ценность экспрессии EpCAM зависит от нозологической формы злокачественной опухоли.

При раке молочной железы (РМЖ) высокая экспрессия EpCAM в первичной опухоли связана с плохим прогнозом [1]. Неблагоприятное течение и исход опухолевой болезни во многом ассоциированы с приобретением опухолевыми клетками стволовых свойств и их способностью к ЭМП. Имеются данные, что высокий уровень экспрессии EpCAM коррелирует с признаками стволовости и с приобретением плюрипотентности при репрограммировании соматических клеток [3, 4].

Способность опухолевых клеток к культивированию в двухмерных (2D) и трехмерных (3D) культурах косвенно отражает их метастатический потенциал [5]. Преимущества и недостатки 2D- и 3D-культур анализируются в обзоре M.A.G. Barbosa et al. [6]. Формирование сфероидов/маммосфер считается признаком, указывающим на наличие стволовых свойств [7]. Однако позитивность не-

Таблица 1/Table 1

Клинико-патологические характеристики пациенток
Clinical and pathological characteristics of patients

Параметры/Parameters		Пациентки (n=7)/Patients (n=7)
Средний возраст, лет/Average age, age		60 (53:65)
Менопауза/Menopause		5 (71,4 %)
Стадия опухоли/Stage of tumor	T1	2 (28,6 %)
	T2	5 (71,4 %)
	N0	3 (42,9 %)
	N1	4 (56,1 %)
Размер опухоли, мм/Tumor size, mm		24,5 (21:26,25)

Примечание:таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

которых стволовых маркеров в клетках не всегда коррелирует с их способностью образовывать сфероиды/маммосферы [8–10]. Представляет интерес, насколько отличаются стволовые свойства опухолевых клеток РМЖ, не экспрессирующих ЕрСАМ, от экспрессирующих и как они меняются в 2D- и 3D-культурах.

Цель исследования состояла в сравнении фенотипических вариантов стволовых клеток и проявлений ЭМП в зависимости от экспрессии ЕрСАМ в первичной опухоли молочной железы, 2D- и 3D-культурах.

Материал и методы

В исследование включено 7 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа стадии T1–2N0–1M0, получавших лечение в Научно-исследовательском институте онкологии Томского НИМЦ. У 2/7 пациенток (29 %) определялся люминальный А, у 5/7 (71 %) – люминальный В HER2-негативный молекулярно-биологический подтип опухоли. Больные не получали неоадьювантной химиотерапии. Клинико-патологические характеристики пациенток приведены в табл. 1.

Материалом исследования являлась ткань первичной опухоли, полученная на хирургическом этапе лечения. Образцы первичной опухоли гомогенизировали механическим способом с применением ножниц в течение 3 мин. Далее к образцу опухоли добавляли 3 мл фосфатно-солевого буфера (Phosphate buffered saline; FBS) и центрифугировали на низких оборотах 60 g, 5 мин. Верхний слой гидрофобных частиц (адипоциты, жиры, осколки мембран) удаляли, а оставшийся надосадок отмывали в 2 мл FBS центрифугированием при 300 g 10 мин. Далее осадок ресуспендировали, и одиночные клетки были отфильтрованы с помощью фильтра 70 мкм (BD Pharmingen). Образец центрифугировали 300 g 5 мин, осадок ресуспендировали в 300 мкл среды DMEM. Количество клеток и их жизнеспособность оценивались методом проточной цитофлуориметрии. Для культивирования и

последующего фенотипирования использовались образцы с клеточностью не менее 10⁴ и долей живых клеток не менее 98 %. Для фенотипирования отбирали 50 мкл, остальной объем использовали для культивирования.

2D-культивирование проходило в иммунологических планшетах с обработанной поверхностью для улучшения адгезии клеток с добавлением среды EpiCult B (STEMCELL Technologies, Canada). Оценка апоптоза осуществлялась с помощью Аннексина-V и пропидия иодида методом проточной цитофлуориметрии (Annexin V, Alexa Fluor® 350 Conjugate, Thermo Fisher Scientific, USA) на 10–14-й день культивирования клеток в монослой. Оценивались показатели жизнеспособности, в частности доля апоптотических и некротических опухолевых клеток, культивируемых в виде монослоя. Доля живых клеток варьировала в различных образцах, составляя от 95 до 56 %. Количество клеток с признаками некроза не превышало 5 %. После культивирования популяционный состав полученного клеточного монослоя оценивался методом проточной цитофлуориметрии.

При 3D-культивировании клеток использовали иммунологические планшеты, препятствующие адгезии клеток на поверхности. В качестве питательной среды использовалась готовая среда MammoCult (STEMCELL Technologies, Canada), включающая все необходимые компоненты для формирования маммосфер (тумороидов/сфероидов). Оценка жизнеспособности клеток осуществлялась с помощью флуоресцентного витального красителя Calcein AM (Thermo Fisher Scientific, USA) на 7–9-й день культивирования маммосфер. При 3D-культивировании из 7 образцов первичной опухоли молочной железы маммосферы были получены во всех случаях. В большинстве случаев маммосферы обладали четкой и ровной структурой, имели плотную шарообразную форму и окрашивались витальным красителем Calcein AM (т.е. имели высокую жизнеспособность после культивирования 3D). Размер маммосфер составлял 200 ± 50 мкм. После визуализации маммосферы



Рис. 1. Микрофотография маммосфер клеток рака молочной железы.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto of mammospheres of breast cancer cells.
Note: created by the authors

подвергались дальнейшему фенотипированию (рис. 1).

Экспрессия маркеров в клетках первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах оценивалась методом проточной цитофлуориметрии. Методика проведения цитофлуориметрического исследования соответствует методике, описанной в 2022 г. В.М. Перельмутером с соавт. [11]. На поверхностном этапе использовались антитела: APC-Cy7-анти-CD45 (клон HI30, мышиные IgG1, Sony Biotechnology), BV 650-анти-EpCAM (клон 9C4, мышиные IgG2b, Sony Biotechnology), PE-Cy7-

анти-N-cadherin (клон 8C11, мышиные IgG1, Sony Biotechnology), BV 510-анти-CD44 (клон G44-26, мышиные IgG2b, BD Horizon), PerCP-Cy5.5-анти-CD24 (клон ML5, мышиные IgG2a, Sony Biotechnology), BV 786-анти-CD133 (клон 293C3, мышиные IgG2b, BD Pharmingen). На внутриклеточном этапе: AF647-анти-CK7/8 (клон CAM5.2, Mouse IgG2a, BD Pharmingen), BV 650-анти-EpCAM (клон 9C4, мышиные IgG2b, Sony Biotechnology) и BV421-анти-Ki67 (клон 16A8, mouse IgG2a, Sony Biotechnology). Для устранения ложноположительных результатов, вызванных с неспецифическим связыванием антител, на поверхностном и внутриклеточном этапах окрашивания образцы инкубировали с раствором, блокирующим свободные Fc-рецепторы (Human TruStain FcX, Sony Biotechnology, USA). Частицы VersaComp Antibody Capture Bead (Beckman Coulter, USA) применяли для настройки компенсации, которая позволяет учитывать только истинноположительный сигнал для каждого флуорофора. Иммунофлуоресценцию анализировали на проточном цитофлуориметре Novocyt 3000 (ACEA Bio-sciences, USA). Логика гейтирования представлена на рис. 2.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prizm9. Для сравнения частот встречаемости использовали точный критерий Фишера. Непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых переменных был использован для обнаружения разного количества клеток при культивировании. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

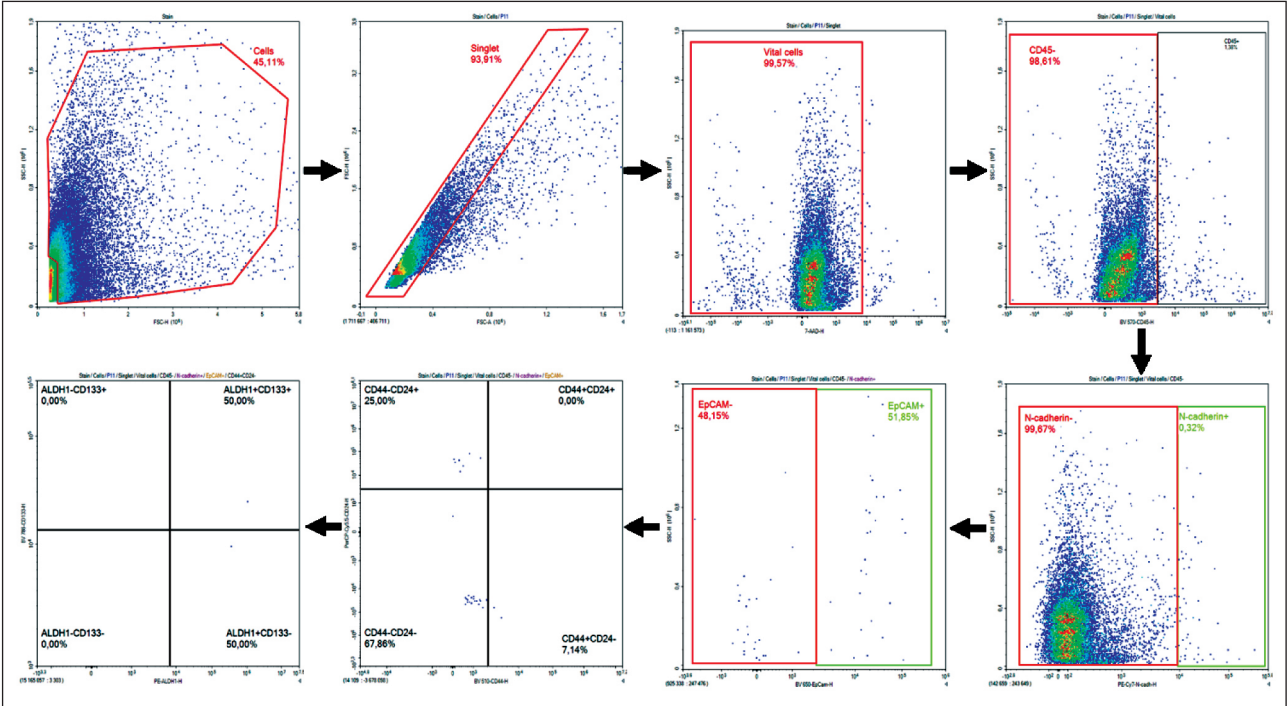


Рис. 2. Логика фенотипирования опухолевых клеток. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Logic of tumor cell phenotyping. Note: created by the authors

Результаты

В зависимости от сочетания экспрессии маркеров стволовости (CD44, CD24, CD133, ALDH) и ЭМП (ЕpCAM, CK7/8 и N-cadherin) анализировались 96 фенотипов опухолевых клеток. Определение вариантов коэкспрессии трех маркеров стволовости позволило оценить наличие стволовых клеток с фенотипами CD44+CD24-ALDH-CD133-; CD44+CD24-ALDH+CD133-; CD44+CD24-ALDH-CD133+; CD44+CD24-ALDH+CD133+; CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH-CD133+; CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH+CD133- и клеток без признаков стволовости: CD44+CD24+ALDH-CD133-, CD44- CD44-CD24+/- ALDH-CD133-.

Групповая оценка представленности клеток с разными фенотипами стволовости показала, что все варианты обнаруживаются в первичной опухоли, в 2D- и 3D-культурах. Не обнаружено значимых различий по частоте встречаемости всех исследованных фенотипов стволовых клеток между первичной опухолью и 2D-культурой, первичной опухолью и 3D-культурой, а также 2D- и 3D-культурой. В то же время выявлены различия частот встречаемости некоторых фенотипов стволовых клеток как в 2D-, так и 3D-культурах. В 2D-культуре среди клеток с фенотипом Еpcam-CK+N-cadherin стволовые клетки с фенотипом CD44+CD24-ALDH-CD133+ встречаются реже, чем с фенотипом CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH+CD133- (1/7 и 7/7 соответственно, $p=0,0047$). В 3D-культуре среди клеток с фенотипом Еpcam-CK+/-N-cadherin стволовые клетки с фенотипом CD44+CD24-ALDH+CD133 обнаруживались реже (1/7), чем с фенотипами CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH+CD133- (5/7, $p=0,0210$), CD44+CD24+/CD44-CD24+/-CD133+ALDH+ (5/7, $p=0,0210$) и CD44+CD24+/-

CD44-CD24+/-ALDH-CD133+ (6/7, $p=0,0291$). Среди клеток 3D-культур, экспрессирующих N-cadherin, также наблюдались различия: Еpcam-CK+ клетки с фенотипом стволовости CD44+CD24-ALDH-CD133+ встречались реже, чем с фенотипом CD44+CD24+/CD44-CD24+/-CD133+ALDH+ (2/7 и 6/7 соответственно, $p=0,0210$), а клетки Еpcam+ CK+/- с тем же фенотипом стволовости CD44+CD24-ALDH-CD133+ выявлялись реже, чем CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH-CD133+ клетки (2/7 и 6/7, $p=0,0210$).

Общим для указанных различий частот фенотипов стволовых клеток было то, что они касались 2D- и 3D-культур, но не первичной опухоли. Кроме этого, реже всегда встречались фенотипы стволовых клеток с разными вариантами коэкспрессии маркера стволовости CD44+CD24-, а чаще клетки с экспрессией CD133 и/или ALDH без экспрессии CD44+CD24- (рис. 3).

В каждом случае исследовался обобщенный фенотипический состав каждого из трех объектов: первичной опухоли, 2D- и 3D-культур без учета их внутриопухолевой гетерогенности или гетерогенности результатов культивирования одной и той же опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о значительной межперсональной фенотипической гетерогенности (рис. 4).

Межперсональная гетерогенность демонстрируется результатами анализа каждого из случаев, который дал возможность оценить фенотипические варианты стволовости в клетках первичной опухоли, 2D- и 3D-культур при различных вариантах экспрессии ЕpCAM и CK7/8. Клетки со всеми вариантами сочетания экспрессии маркеров стволовости, как и клетки без экспрессии маркеров стволовости, присутствуют в 4 из 7 исследованных случаев как в первичной опухоли, так и в 2D- и 3D-

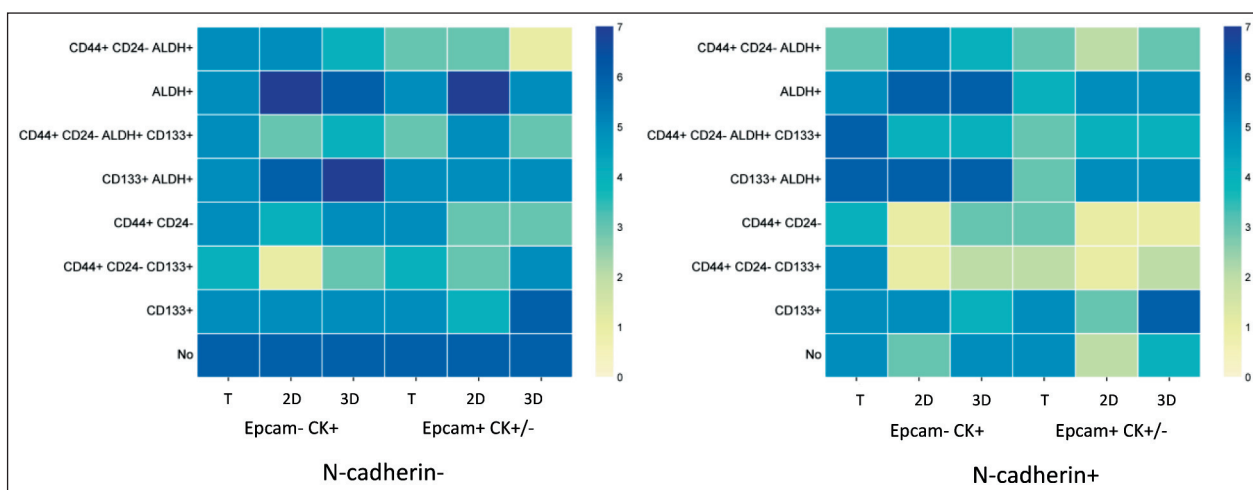


Рис. 3. Частота встречаемости опухолевых клеток с разными вариантами коэкспрессии маркеров стволовости в первичной опухоли (Т), 2D- и 3D-культурах в зависимости от мембранной экспрессии ЕpCAM и N-cadherin.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Frequency of occurrence of tumor cells with different variants of coexpression of stemness markers in the primary tumor (T), 2D and 3D cultures depending on the membrane expression of EpCAM and N-cadherin.

Note: created by the authors

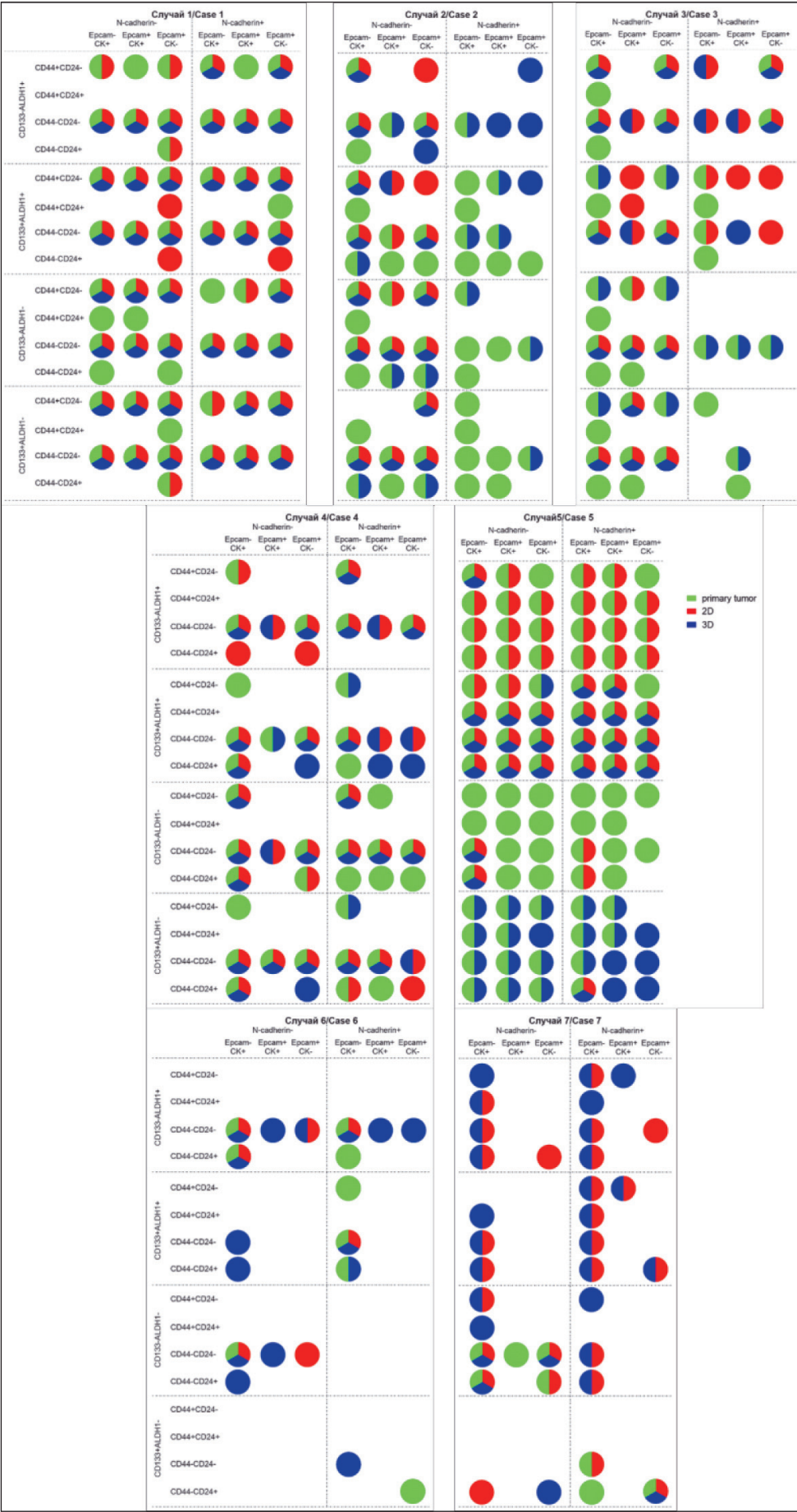


Рис. 4. Фенотипический состав первичной опухоли, 2D- и 3D-культур. Варианты стволовости. Примечания: первичная опухоль – зеленый; 2D – красный; 3D – синий; рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Phenotypic composition of the primary tumor, 2D and 3D cultures. Variants of stemness. Notes: primary tumor – green, 2D – red, 3D – blue; created by the authors

культурах (случаи 1–4). Исключением был второй случай, в котором в 2D-культуре среди клеток, экспрессирующих N-cadherin, отсутствовали все фенотипические варианты стволовых клеток. В 5-м случае при наличии в первичной опухоли клеток со всеми вариантами коэкспрессии маркеров стволовости в 2D- и 3D-культурах наблюдается потеря некоторых фенотипов стволовых клеток. В 2D-культурах теряются стволовые клетки с экспрессией CD44+CD24-, а также с сочетанием CD44+CD24- и CD133+. В 3D-культуре отсутствовали клетки с экспрессией CD44+CD24- и ALDH+.

Шестой случай характеризовался наличием в первичной опухоли четырех фенотипов стволовых клеток: ALDH+; CD133+; CD133+ALDH+ и CD44+CD24-ALDH+CD133+. В 2D-культуре исчезали клетки с фенотипом CD133+ и CD44+CD24-ALDH+CD133+. В 3D-культуре спектр стволовых клеток отличался от первичной опухоли не только потерей клеток с коэкспрессией CD44+CD24-ALDH+CD133+, но и появлением клеток с фенотипом CD133+.

Седьмой случай отличался от предыдущих появлением в культурах стволовых клеток с фенотипами, отсутствующими в первичной опухоли. В первичной опухоли присутствовал только фенотип стволовых клеток с экспрессией CD133. В 2D- и 3D-культурах появлялись кроме клеток CD133+ все другие фенотипы стволовых клеток: CD44+CD24-; ALDH+; CD133+ALDH+; CD44+CD24-ALDH+ и CD44+CD24-ALDH+CD133+.

В табл. 2 и 3 приведены результаты статистического сравнения долей различных фенотипов стволовых клеток в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах с учетом экспрессии EpCAM и N-cadherin. Сравнение долей разных фенотипов опухолевых клеток в каждом из трех исследуемых объектов показало, что относительное количество клеток каждого из стволовых фенотипов в основном не различалось в первичной опухоли и в 2D-культурах независимо от экспрессии EpCAM и N-cadherin. Исключением оказались стволовые клетки с фенотипом EpCAM+CD44+CD24-ALDH+CD133-N-cadherin+, относительная доля которых в 2D-культурах была меньше, чем подобных клеток, не экспрессирующих EpCAM ($p=0,043$). В 3D-культуре было меньше клеток EpCAM+CD44+CD24-ALDH+CD133-N-cadherin- ($p=0,043$), но больше клеток EpCAM+CD44+CD24+/CD44-CD24+/-ALDH-CD133+N-cadherin- ($p=0,028$) по сравнению с подобными стволовыми клетками в 3D-культурах, не экспрессирующими EpCAM (табл. 2). Кроме этого, среди клеток 3D-культур, экспрессирующих N-cadherin, было больше трижды позитивных стволовых клеток (EpCAM+CD44+CD24-ALDH+CD133+N-cadherin+, $p=0,046$). Общим для стволовых клеток, которых было меньше в 2D- и 3D-культурах, экспрессирующих EpCAM, в сравнении с EpCAM-

клетками, была коэкспрессия с другими маркерами стволовости CD44+CD24-.

Сравнение между собой долей стволовых клеток с разными фенотипами в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах выявило закономерные различия. Они очевидны в 2D- и 3D-культурах, если разделить фенотипы на группы с долями клеток меньше и больше 0,15 %. Оказалось, что среди клеток с долями меньше 0,15 % преобладают фенотипы стволовых клеток с коэкспрессией маркера стволовости CD44+CD24-. Поскольку таких фенотипов было 4, то максимальное число в 2D- и 3D- культурах с долями меньше 0,15 % могло быть 8. Среди фенотипов, доли которых превышали 0,15 %, большинство составляли фенотипы клеток с экспрессией ALDH и/или CD133 (всего 3 фенотипа, максимальное число фенотипов, превышающих 0,15 %, могло быть 6).

Оценка соответствия «малочисленных» фенотипов предположению, что такие клетки должны иметь CD44+CD24-, а «многочисленные» фенотипы иметь маркеры стволовости ALDH и/или CD133 и не иметь сочетания экспрессии CD44+CD24-, дала следующие результаты. Среди клеток, не экспрессирующих N-cadherin, при отсутствии экспрессии EpCAM соотношение «малочисленные»/«многочисленные» фенотипы среди (CD44+CD24-)+ клеток равнялось 7/1, а среди ALDH и/или CD133 клеток – 0/6 ($p=0,0047$); среди стволовых клеток, экспрессирующих EpCAM, соответственно, 8/0 и 0/6 ($p=0,0003$). Экспрессия N-cadherin не влияла на отмеченную закономерность: среди EpCAM- стволовых клеток соотношения 8/0 и 2/4 ($p=0,0150$), среди EpCAM+ клеток – 8/0 и 1/5 ($p=0,0030$).

Следует отметить, что в первичной опухоли доли указанных двух групп фенотипов стволовости не различаются: среди EpCAM-N-cadherin- стволовых клеток соотношения 2/2 и 0/3, EpCAM+N-cadherin- 4/0 и 2/1; среди EpCAM-N-cadherin+ 3/1 и 1/2, а EpCAM+N-cadherin+ 4/0 и 3/0. Исключением были и стволовые клетки N-cadherin + CD133+ (табл. 3), которые составляли доли, меньшие чем 0,15 % в EpCAM- клетках 2D- и 3D- культур и EpCAM+ клетках первичной опухоли и 2D-культуры.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено сравнению проявлений стволовых свойств опухолевых клеток в зависимости от экспрессии EpCAM при люминальном подтипе РМЖ при культивировании опухолевых клеток в 2D- и 3D-культурах. По имеющимся данным, экспрессия EpCAM ассоциирована с признаками стволовости [3, 4]. Известно, что выраженная экспрессия EpCAM сопряжена при РМЖ с неблагоприятным прогнозом [1]. Значит ли это, что клетки опухоли, не экспрессирующие мембранный EpCAM, существенно отличаются по важным признакам, обеспечивающим агрессивное поведение: стволовости и ЭМП?

Таблица 2/Table 2
Процент клеток с разными фенотипами стволовости в зависимости от экспрессии EpCAM в группе без экспрессии N-cadherin
Percentage of cells with different stemness phenotypes depending on EpCAM expression in the group without N-cadherin expression

Фенотип опухолевых клеток/ Phenotypes of tumor cells	N-cadherin -					
	а	б	в	г	д	е
CD44+CD24-ALDH+CD133-	оп Me (Q1:Q3)	EpCAM- CK + 2D Me (Q1:Q3)	3D Me (Q1:Q3)	оп Me (Q1:Q3)	EpCAM+ CK +/- 2D Me (Q1:Q3)	3D Me (Q1:Q3)
1	0,135 (0,000:0,937)	0,060 (0,000:0,175)	0,008 (0,000:0,773)	0,000 (0,000:1,276) p _{г-а} =0,715	0,051 (0,000:0,200) p _{д-б} =0,345	0,000 (0,000:0,000) p _{е-в} =0,043
CD44+CD24+/-ALDH+CD133-	0,491 (0,114:3,326)	3,659 (0,369:18,468)	0,684 (0,028:4,667)	0,008 (0,000:4,894) p _{г-а} =0,753	1,220 (0,014:6,265) p _{д-б} =0,866	0,425 (0,000:2,623) p _{е-в} =0,917
CD44+CD24-ALDH+CD133+	0,259 (0,000:0,532)	0,000 (0,000:0,128)	0,030 (0,000:0,114)	0,000 (0,000:0,878) p _{г-а} =0,893	0,012 (0,000:0,831) p _{д-б} =0,144	0,013 (0,000:0,228) p _{е-в} =0,285
CD44+CD24+/-ALDH+CD133+	0,223 (0,000:2,099)	0,180 (0,082:1,270)	0,541 (0,211:0,653)	0,045 (0,000:0,444) p _{г-а} =0,500	2,439 (0,000:6,527) p _{д-б} =0,225	2,487 (0,000:2,623) p _{е-в} =0,176
CD44+CD24-ALDH-CD133-	1,486 (0,000:2,514)	0,013 (0,000:5,822)	0,179 (0,000:2,179)	0,074 (0,000:1,135) p _{г-а} =0,500	0,000 (0,000:0,306) p _{д-б} =0,500	0,000 (0,000:0,912) p _{е-в} =0,500
CD44+CD24-ALDH-CD133+	0,134 (0,000:1,738)	0,000 (0,000:0,000) p _{б-г} =0,043 p _{б-д} =0,018	0,000 (0,000:0,114) p _{в-г} =0,043 p _{в-д} =0,028	0,037 (0,000:0,397) p _{г-а} =0,500 p _{г-б} =0,043 p _{г-в} =0,028	0,000 (0,000:1,570) p _{д-б} =0,109 p _{д-в} =0,028 p _{д-г} =0,028	0,063 (0,000:1,245) p _{е-в} =0,144 p _{е-г} =0,028 p _{е-д} =0,028
CD44+CD24+/-ALDH-CD133+	0,714 (0,000:6,380)	0,204 (0,000:1,219)	0,868 (0,000:1,254)	0,322 (0,000:1,386) p _{г-а} =0,500	0,780 (0,000:14,278) p _{д-б} =0,273	5,198 (0,105:13,683) p _{е-в} =0,028
Отсутствие маркеров стволовости/ Lack of stemness markers	9,977 (2,142:24,233)	1,642 (0,306:30,487)	5,324 (2,166:14,108)	6,839 (0,180:24,944) p _{г-а} =0,866	20,828 (0,041:42,965) p _{д-б} =0,866	13,234 (0,070:68,073) p _{е-в} =0,310

Примечания: * – зеленым цветом выделены фенотипы стволовых клеток меньше 0,15 %; розовым цветом – чаще; таблица составлена авторами.
Notes: * – stem cell phenotypes of less than 0.15 % are highlighted in green and more than 0.15 % are highlighted in pink; created by the authors.

Таблица 3/ Table 3
Процент клеток с разными фенотипами стволовости в зависимости от экспрессии EpCAM в группе с экспрессией N-cadherin
Percentage of cells with different stemness phenotypes depending on EpCAM expression in the group with N-cadherin expression

Фенотип опухолевых клеток/ Phenotypes of tumor cells	N-cadherin +					
	EpCAM- СК+		EpCAM+ СК+/-		EpCAM+ СК+/-	
	а	б	в	г	д	е
оп Me (Q1:Q3)	оп Me (Q1:Q3)	3D Me (Q1:Q3)	оп Me (Q1:Q3)	2D Me (Q1:Q3)	3D Me (Q1:Q3)	
CD44+CD24-ALDH+CD133-	1	0,000 (0,000:0,585)	0,077 (0,000:0,122)	0,009 (0,000:0,114)	0,000 (0,000:2,766) P _{г-а} = 1,000	0,008 (0,000:0,224) P _{г-в} = 0,465
CD44+CD24+/- CD44-CD24+/- ALDH+CD133-	2	0,125 (0,000:20,163)	2,261 (0,408:44,460)	2,075 (0,036:16,655)	0,000 (0,000:11,414) P _{г-а} = 0,345	0,354 (0,000:2,490) P _{г-в} = 0,686
CD44+CD24- ALDH+CD133+	3	0,351 (0,045:3,242)	0,051 (0,000:0,095)	0,032 (0,000:0,070)	0,000 (0,000:4,037) P _{г-а} = 0,753	0,141 (0,014:0,510) P _{г-в} = 0,046
CD44+CD24+/- CD44-CD24+/- ALDH+CD133+	4	4,015 (0,223:15,675)	1,020 (0,204:5,699)	2,490 (0,038:7,191)	0,045 (0,000:2,050) P _{г-а} = 0,463	0,830 (0,147:42,278) P _{г-в} = 0,499
CD44+CD24-ALDH-CD133-	5	0,037 (0,000:0,314)	0,000 (0,000:0,000)	0,006 (0,000:0,211)	0,000 (0,000:0,134) P _{г-а} = 0,893	0,000 (0,000:0,000) P _{г-в} = 0,273
CD44+CD24-ALDH-CD133+	6	0,084 (0,000:0,248)	0,000 (0,000:0,000)	0,000 (0,000:0,008)	0,000 (0,000:0,197) P _{г-а} = 0,500	0,005 (0,000:0,114) P _{г-в} = 0,285
CD44+CD24+/- CD44-CD24+/- ALDH- CD133+	7	0,191 (0,000:7,135)	0,012 (0,000:0,231)	0,034 (0,000:0,569)	0,105 (0,086:0,373) P _{г-а} = 0,237	0,415 (0,070:3,528) P _{г-в} = 0,128
Отсутствие маркеров ство- ловости/ Lack of stemness markers	8	0,190 (0,000:1,276)	0,035 (0,000:1,633)	0,294 (0,000:2,450)	0,074 (0,000:0,268) P _{г-а} = 0,138	0,415 (0,000:2,564) P _{г-в} = 0,463

Примечания: зеленым цветом выделены фенотипы стволовых клеток меньше 0,15 %; розовым цветом — чаще; таблица составлена авторами.

Notes: stem cell phenotypes of less than 0.15 % are highlighted in green, and more than 0.15 % are highlighted in pink; created by the authors.

В связи с этим предполагалось выяснить, насколько различны фенотипические варианты стволовых клеток в сфероиде, образующихся в 3D-культурах, в EpCAM- и EpCAM+ клетках. Еще одна задача состояла в сравнении стволовых признаков клеток в 3D-культурах с фенотипами клеток, культивируемых в 2D-культурах, и клеточным составом первичной опухоли. Полученные результаты позволили получить ответы на эти вопросы.

Основные выводы состоят в следующем. Не обнаружено значимых различий по частоте выявления клеток с проявлениями стволовых признаков среди EpCAM- и EpCAM+ клеток опухоли, 2D- и 3D-культур. Как в первичной опухоли, так и в 2D- и 3D-культурах присутствуют все фенотипы стволовых клеток опухоли, различающихся вариантами коэкспрессии CD44, CD24, CD133 и ALDH. Отмечается выраженная внутри- и межопухолевая гетерогенность по фенотипическому составу первичных опухолей, 2D- и 3D-культур. Отсутствовали и различия EpCAM- и EpCAM+ клеток первичной опухоли, 2D- и 3D-культур по проявлениям ЭМП. Что касается связи фенотипа ЭМП стволовых клеток и способности формировать маммосферы, наши результаты показывают, что сфероиды могут формироваться при наличии клеток как с вариантами эпителиального фенотипа ЭМП (EpCAM+CK7/8-N-cadherin-; EpCAM-CK7/8+N-cadherin-), так и гибридных фенотипов ЭМП (EpCAM+CK7/8-N-cadherin+; EpCAM-CK7/8+N-cadherin+). Данные литературы свидетельствуют о том, что различия в способности формировать маммосферы в зависимости от фенотипа ЭМП только количественные: гибридные фенотипы ЭМП показали повышенную способность формировать маммосферы [7]. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что опухолевые клетки проявляют высокую адаптивность к условиям культивирования в 2D- и 3D-культурах независимо от варианта коэкспрессии маркеров стволовости и проявления ЭМП.

Проявление стволовых свойств в 3D-культурах настолько закономерно, что сам факт формирования сфероидов рассматривается как признак стволовости культивируемых клеток [7]. Однако не всегда отсутствие формирования сфероидов при культивировании в условиях 3D-модели является аргументом в пользу отсутствия стволовых свойств опухолевых клеток. Такое утверждение справедливо, поскольку экспрессия стволовых маркеров в клетках опухоли не всегда коррелирует с их способностью образовывать сфероиды/маммосферы [9, 10]. Способность формировать сфероиды зависит от многих факторов: условий культивирования, плотности клеток в момент посева и состава среды, сохранения ими эпителиального фенотипа и, прежде всего, экспрессии E-cadherin [12]. И наконец, в формировании сфероидов молочных желез в 3D-культуре имеет значение клеточная адгезия, опосредованная взаимодействием $\alpha\beta4$ с аутокринно продуцируемым ламинином-332 [13].

Наше исследование свидетельствует о том, что во всех случаях в 2D-культурах определялись стволовые клетки с разными фенотипами стволовости. Только в одном случае в 2D-культурах среди клеток, экспрессирующих N-cadherin, отсутствовали стволовые клетки со всеми фенотипами. Такой результат закономерен. Устоявшимся является суждение о том, что условия культивирования опухолевых клеток в 2D-культурах не оптимальны для изучения стволовых свойств опухолевых клеток. Однако возможность культивирования стволовых клеток в 2D-культурах подтверждается результатами работы с BCSC3 и BCSC4 линиями РМЖ. Стволовые клетки этих линий первоначально культивировали в 3D-, а затем в среде 2D для более эффективного размножения клеток [14]. В соответствии с протоколом «Large-Scale Expansion of Human Pluripotent Stem Cells (hPSCs) in 2D Monolayer Culture», 2D-культуры считаются вполне подходящими для культивирования плюрипотентных стволовых клеток человека [15]. По-видимому, адгезия опухолевых клеток к поверхности в условиях 2D-культивирования не препятствует проявлению разнообразных признаков стволовости.

Межперсональная гетерогенность в настоящем исследовании проявилась в том, что в 57 % случаев в 2D- и 3D-культурах обнаруживались все варианты коэкспрессии маркеров стволовости. В остальных наблюдениях в 2D- и 3D-культурах не выявлялись некоторые фенотипы стволовости. Один из наиболее интересных результатов состоял в том, что при выборе порогового значения 0,15 % все фенотипы стволовости, которые обнаруживались в 2D- и 3D-культурах (но не в первичной опухоли), можно было разделить на две группы: «малочисленные» и относительно «многочисленные». Причем это касалось как частот встречаемости малой части фенотипов, так и долей большей части клеток с соответствующими маркерами стволовости. Наименьшие частоты и доли составляли стволовые клетки с фенотипом CD44+CD24- и клетки с коэкспрессией CD44+CD24- с другими маркерами стволовости. Более многочисленными были стволовые клетки, экспрессирующие CD133 и/или ALDH без коэкспрессии с CD44+CD24-. Результат, по-видимому, закономерен. Маркер стволовости CD44+CD24- является наиболее часто определяемым при раке молочной железы [16]. Однако имеются работы, демонстрирующие, что стволовые клетки с фенотипом CD44+CD24- обладают низкой способностью к формированию маммосфер [14]. Полученные результаты дают основание с определенной осторожностью связывать способность опухолевых клеток формировать сфероиды и стволовость, если определялся только один маркер стволовости, поскольку этот феномен может быть обусловлен стволовыми свойствами,

ассоциированными с другими коэкспрессируемы-ми маркерами стволовости.

Таким образом, результаты работы демонстрируют, что при культивировании в 2D- и 3D-условиях отсутствие экспрессии EpCAM не препятствует проявлению опухолевыми клетками разнообразных стволовых свойств и признаков ЭМП, а также выраженной межперсональной гетерогенности. Вместе с тем, следует иметь в виду, что для получения более точных количественных характеристик фенотипического состава стволовых клеток, экспрессирующих и не экспрессирующих EpCAM, частот и долей стволовых клеток в 2D- и 3D-культурах, проявлений межперсональной гетерогенности, необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что опухолевые клетки люминального молекулярно-биологического подтипа РМЖ,

не экспрессирующие EpCAM, способны, как и EpCAM-положительные, при культивировании как в 2D-, так и в 3D-культурах проявлять все варианты фенотипов стволовости. В большинстве случаев в одной опухолевой клетке наблюдается коэкспрессия нескольких маркеров стволовости. Частота выявления разных вариантов коэкспрессии маркеров стволовости CD44, CD24, CD133 и ALDH и маркера мезенхимного фенотипа ЭМП N-cadherin статистически не различается в первичной опухоли, в 2D- и 3D-культурах. Стволовые клетки с экспрессией CD44+CD24- независимо от коэкспрессии с другими маркерами были самыми малочисленными, в то время как клетки, экспрессирующие ALDH или ALDH, в сочетании с CD133 были наиболее многочисленными. Выраженная межперсональная гетерогенность состава стволовых клеток в 2D- и 3D-культурах является объективной причиной сложностей групповой оценки этой важной характеристики агрессивных свойств опухолевых элементов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39(3): 969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3.
2. Winter M.J., Cirulli V., Briare-de Bruijn I.H., Litvinov S.V. Cadherins are regulated by Ep-CAM via phosphatidylinositol-3 kinase. *Mol Cell Biochem.* 2007; 302(1–2): 19–26. doi: 10.1007/s11010-007-9420-y.
3. Huang H.P., Chen P.H., Yu C.Y., Chuang C.Y., Stone L., Hsiao W.C., Li C.L., Tsai S.C., Chen K.Y., Chen H.F., Ho H.N., Kuo H.C. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) complex proteins promote transcription factormediated pluripotency reprogramming. *J Biol Chem.* 2011; 286(38): 33520–32. doi: 10.1074/jbc.M111.256164.
4. Tran K.A., Pietrzak S.J., Zaidan N.Z., Siahipirani A.F., McCalla S.G., Zhou A.S., Iyer G., Roy S., Sridharan R. Defining reprogramming checkpoints from single-cell analyses of induced pluripotency. *Cell Reports.* 2019; 27(6): 1726–41. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.056.
5. Bouchalova P., Bouchal P. Current methods for studying metastatic potential of tumor cells. *Cancer Cell Int.* 2022; 22(1): 394. doi: 10.1186/s12935-022-02801-w.
6. Barbosa M.A.G., Xavier C.P.R., Pereira R.F., Petrikaitė V., Vasconcelos M.H. 3D Cell Culture Models as Recapitulators of the Tumor Microenvironment for the Screening of Anti-Cancer Drugs. *Cancers.* 2021; 14(1): 190. doi: 10.3390/cancers14010190.
7. Grosse-Wilde A., Fouquier d'Hérouël A., McIntosh E., Ertaylan G., Skupin A., Kuestner R.E., del Sol A., Walters K.A., Huang S. Stemness of the hybrid Epithelial/Mesenchymal State in Breast Cancer and Its Association with Poor Survival. *PLoS One.* 2015; 10(5). doi: 10.1371/journal.pone.0126522.
8. Marcato P., Dean C.A., Pan D., Araslanova R., Gillis M., Joshi M., Helyer L., Pan L., Leidal A., Gujar S., Giacomantonio C.A., Lee P.W.K. Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells.* 2011; 29(1): 32–45. doi: 10.1002/stem.563.
9. Keller P.J., Lin A.F., Arendt L.M., Klebba I., Jones A.D., Rudnick J.A., DiMeo T.A., Gilmore H., Jefferson D.M., Graham R.A., Naber S.P., Schnitt S., Kuiperwasser C. Mapping the cellular and molecular heterogeneity of normal and malignant breast tissues and cultured cell lines. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(5). doi: 10.1186/bcr2755.
10. Lehmann C., Jobs G., Thomas M., Burtcher H., Kubbies M. Established breast cancer stem cell markers do not correlate with in vivo tumorigenicity of tumor-initiating cells. *Int J Oncol.* 2012; 41(6): 1932–42. doi: 10.3892/ijo.2012.1654.
11. Перельмутер В.М., Григорьева Е.С., Завьялова М.В., Таширева Л.А., Алифанов В.В., Савельева О.Е., Вторушин С.В., Чойнзон Е.Л., Чердынцева Н.В. Проявления апоптоза в субпопуляциях циркулирующих опухолевых клеток с фенотипами, ассоциированными со стволовостью и эпителиально-мезенхимальным переходом, при карциноме молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии.* 2022; 9(4): 96–111. [Perelmutter V.M., Grigorieva E.S., Zavyalova M.V., Tashireva L.A., Alifanov V.V., Saveleva O.E., Vtorushin S.V., Choyznov E.L., Cherdynseva N.V. Signs of apoptosis in circulating tumor cell subpopulations with phenotypes associated with stemness and epithelial-mesenchymal transition in breast carcinoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2022; 9(4): 96–111. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-96-111.
12. Manuel I.J., Belouqui I., Garcia-Garcia F., Leis O., Vazquez-Martin A., Eguia A., Cufi S., Pavon A., Menendez J.A., Dopazo J., Martin A.G. Mammosphere formation in breast carcinoma cell lines depends upon expression of E-cadherin. *PLoS One.* 2013; 8(10). doi: 10.1371/journal.pone.0077281.
13. Friedland J.C., Lakins J.N., Kazanietz M.G., Chernoff J., Boettiger D., Weaver V.M. α6β4 integrin activates Rac-dependent p21-activated kinase 1 to drive NF-κB-dependent resistance to apoptosis in 3D mammary acini. *J Cell Sci.* 2007; 120(20): 3700–12. doi: 10.1242/jcs.03484.
14. Strietz J., Stepputtis S.S., Follo M., Bronsert P., Stickeler E., Maurer J. Human Primary Breast Cancer Stem Cells Are Characterized by Epithelial-Mesenchymal Plasticity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1808. doi: 10.3390/ijms22041808.
15. Tohyama S., Fujita J., Fujita C., Yamaguchi M., Kanaami S., Ohno R., Sakamoto K., Kodama M., Kurokawa J., Kanazawa H., Seki T., Kishino Y., Okada M., Nakajima K., Tanosaki S., Someya S., Hirano A., Kawaguchi S., Kobayashi E., Fukuda K. Efficient large-scale 2D culture system for human induced pluripotent stem cells and differentiated cardiomyocytes. *Stem cell reports.* 2017; 9(5): 1406–14. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.08.025.
16. Sarrio D., Franklin C.K., Mackay A., Reis-Filho J.S., Isacke C.M. Epithelial and mesenchymal subpopulations within normal basal breast cell lines exhibit distinct stem cell/progenitor properties. *Stem Cells.* 2012; 30(2): 292–303. doi: 10.1002/stem.791.

Поступила/Received 06.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 19.08.2024

Принята к публикации/Accepted 02.09.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алифанов Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, 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.

Третьякова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5207-8330. Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0001-7385-6609.

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

Буддаков Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7558-4726. Researcher ID (WOS): C-7922-2012. Author ID (Scopus): 55932165800. ORCID: 0000-0001-8276-110X.

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.

Колегова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5865-1264. Researcher ID (WOS): L-8669-2016. Author ID (Scopus): 57190575464. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

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.

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

Денисов Евгений Владимирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9498-5797. Researcher ID (WOS): Q-3820-2016. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

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

Алифанов Владимир Валерьевич: сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, редактирование и оформление текста статьи.

Третьякова Мария Сергеевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Григорьева Евгения Сергеевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, обработка результатов исследования.

Буддаков Михаил Александрович: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Таширева Любовь Александровна: научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Колегова Елена Сергеевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных.

Андрюхова Елена Сергеевна: сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников.

Завьялова Марина Викторовна: разработка концепции проекта и дизайна работы, написание черновика статьи.

Денисов Евгений Владимирович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Перельмутер Владимир Михайлович: руководство научной работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Анализ и интерпретация результатов культивирования опухолевых клеток РМЖ в 2D- и 3D-культурах, приведенных в базе данных № 2024621453 «База данных фенотипов опухолевых клеток в первичной опухоли и при культивировании в системах 2D и 3D у больных раком молочной железы», выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00135).

Конфликт интересов

Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8 от 17.06.16.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Alifanov, MD, PhD, 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.

Mariya S. Tretyakova, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0001-7385-6609.

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

Mikhail A. Buldakov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7922-2012. Author ID (Scopus): 55932165800. ORCID: 0000-0001-8276-110X.

Liubov 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.

Elena S. Kolegova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-8669-2016. Author ID (Scopus): 57190575464. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Elena S. Andryuhova, 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.

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

Evgeny V. Denisov, DSc, Head of the Laboratory of Tumor Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3820-2016. Author ID (Scopus): 26653961800. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Nadezhda V. Cherdyntseva, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir V. Alifanov: data collection and analysis, editing and design of the manuscript.

Mariya S. Tretyakova: data collection and analysis.

Evgeniya S. Grigoryeva: data collection and analysis, analysis of research results.

Mikhail A. Buldakov: data collection and analysis.

Liubov A. Tashireva: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript with valuable intellectual content.

Elena S. Kolegova: data collection and analysis.

Elena S. Andryuhova: data collection and analysis.

Marina V. Zavyalova: study concept and design, drafting of the manuscript.

Evgeny V. Denisov: critical revision with valuable intellectual content.

Nadezhda V. Cherdyntseva: critical revision with valuable intellectual content.

Vladimir M. Perelmutter: supervision, critical revision with valuable intellectual content.

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

Funding

Analysis and interpretation of the results of culturing breast cancer cells in 2D and 3D cultures, given in database No. 2024621453 was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-15-00135).

Conflict of interests

Prof. Cherdyntseva N.V. is Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. 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. 8 dated June 17, 2016.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Жеравин А.А., Доровских С.И., Викулова Е.С., Басова Т.В., Васильева М.Б., Русакова Я.Л., Морозова Н.Б. Биологическое тестирование никелидтитановых имплантатов с покрытиями из благородных металлов в эксперименте *in vivo*. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 73–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-73-84
For citation: Zheravin A.A., Dorovskikh S.I., Vikulova E.S., Basova T.V., Vasileva M.B., Rusakova Ya.L., Morozova N.B. Biological testing of titanium-containing implants with noble metal coatings in an *in vivo* experiment. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 73–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-73-84

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НИКЕЛИДТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЯМИ ИЗ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

А.А. Жеравин^{1,2}, С.И. Доровских¹, Е.С. Викулова¹, Т.В. Басова¹,
М.Б. Васильева³, Я.Л. Русакова², Н.Б. Морозова¹

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 3

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина»

Минздрава России

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Аннотация

Цель исследования – провести биологическое *in vivo* тестирование образцов никелида титана, модифицированных пленочными гетероструктурами Ag/Pt или AuAg/Pt, в сравнении с исходным носителем. **Материал и методы.** Объекты исследования – пластины из никелида титана, модифицированные пленочными гетероструктурами из благородных металлов, в качестве тест-системы для *in vivo* тестирования использовали лабораторную мини-свинью (мини-пиг). Для формирования пленочных структур на образцах никелида титана использованы физические методы газозафазного осаждения: ионно-плазменное (IPD) и термическое (PVD) напыление. Гетероструктуры Ag/Pt и AuAg/Pt охарактеризованы методами рентгеновской дифракции и сканирующей микроскопии. **Результаты.** Биосовместимость имплантатов до (TiNi, контроль) и после (Ag/Pt/TiNi и AuAg/Pt/TiNi) модификации была проверена в *in vivo* эксперименте на лабораторном животном (мини-пиг). Общетокические реакции организма на введенные образцы отсутствуют. Был проведен сравнительный макроскопический и гистологический анализ состояния периимплантных тканей после 39 сут имплантации. В соединительнотканной капсуле вокруг образца TiNi было выявлено наличие некоторого количества лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов, но эти показатели снижаются в ряду TiNi > AuAg/Pt/TiNi > Ag/Pt/TiNi. **Заключение.** Продемонстрирован положительный эффект модификации поверхности никелида титана гетероструктурами из благородных металлов на биосовместимость металлических имплантатов в эксперименте *in vivo*.

Ключевые слова: имплантат, антибактериальный агент, покрытие, платина, серебро, золото, имплантация, рентгенография, гистология.

BIOLOGICAL TESTING OF TITANIUM-CONTAINING IMPLANTS WITH NOBLE METAL COATINGS IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

A.A. Zheravin^{1,2}, S.I. Dorovskikh¹, E.S. Vikulova¹, T.V. Basova¹, M.B. Vasileva³,
Ya.L. Rusakova², N.B. Morozova¹

¹A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS

3, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

²E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia

³Novosibirsk National Research State University

1, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The aim of study is to conduct *in vivo* biological testing of titanium nickelide samples modified with Ag/Pt or AuAg/Pt film heterostructures in comparison with the bare carrier. **Material and Methods.** Titanium nickelide plates modified with film heterostructures made of noble metals and the laboratory mini-pigs used for *in vivo* tests were the objects of the study. To form film structures on titanium nickelide samples, the physical gas-phase deposition methods: ion plasma deposition (IPD) and thermal (PVD) sputtering were used. The Ag/Pt or AuAg/Pt heterostructures were characterized by X-ray diffraction and scanning microscopy methods. **Results.** The biocompatibility of implants before (TiNi, control) and after (Ag/Pt/TiNi and AuAg/Pt/TiNi) modification with film heterostructures was tested in *in-vivo* experiments on a laboratory animal (mini-pig). General toxic reactions of the body to the injected samples were absent. A comparative macroscopic and histological analysis of the condition of peri-implant tissues after 39 days of implantation was performed. The connective tissue capsule around the TiNi sample revealed the presence of a certain number of lymphocytes, eosinophils and macrophages, but these indicators decrease in the order of TiNi > AuAg/Pt/TiNi > Ag/Pt/TiNi. **Conclusion.** The positive effect of modifying the titanium nickelide surfaces with noble metal heterostructures on the biocompatibility of metal implants was demonstrated in an *in vivo* experiment.

Key words: implant, antibacterial agent, coating, platinum, silver, gold, implantation, X-ray study, histological study.

Введение

Эндопротезирование является «золотым стандартом» в лечении пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей конечностей и таза. При костных саркомах выполнение радикальной резекции с сохранением конечности возможно более чем в 90 % случаев. Использование современных модульных мегапротезов позволяет решать вопросы замещения крупных суставов, суставных сегментов длинных костей одномоментно после удаления опухоли, обеспечивает раннюю и полноценную функциональную реабилитацию. Глобальной проблемой в онкоортопедической практике являются осложнения, ассоциированные с мегаконструкциями, обуславливающие необходимость ревизий, заканчивающихся в ряде случаев потерей конечности. Наиболее серьезными являются инфекционные осложнения, риск развития которых существует как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Частота инфекционных осложнений при эндопротезировании верхней конечности варьирует от 3 до 19 %, нижней конечности – от 6 до 41 %. Наибольшая частота осложнений отмечается при реконструкциях тазового кольца, при эндопротезировании таза, где периимплантные инфекции встречаются более чем

в 50 % случаев [1]. Основными факторами, способствующими развитию инфекционных осложнений у онкологических пациентов, являются: наличие протяженного мертвого пространства на границе имплантата с мягкими тканями, дефицит мягких тканей в месте реконструкции, иммуносупрессия на фоне полихимиотерапии, постлучевые изменения в области оперативного вмешательства. Важными аспектами, существенно ограничивающими возможности лечебных мероприятий по борьбе с инфекционным процессом, являются наличие антибактериальной резистентности патогенных штаммов и способность бактерий формировать защитную биопленку на поверхности имплантатов. В этой связи исследования, направленные на поиск новых антибактериальных агентов, способов их доставки к очагу воспаления, а также совершенствование поверхностных биологических свойств имплантируемых материалов являются, несомненно, актуальными.

Среди металлических материалов имплантатов перспективны никелиды титана, т.е. практически эквивалентные сплавы титана с никелем, которые сочетают высокую прочность и ударную вязкость (предотвращение деформации или хрупкого разрушения) с относительно низкой жесткостью

(биомеханическая совместимость с костью) и особыми механическими свойствами (например, эффект памяти формы) [2]. Применение различных изделий из таких сплавов в реконструктивной хирургии подтвердило их высокую биосовместимость по сравнению с другими материалами [3–6], хотя остаются некоторые опасения относительно возможности выделения никеля вследствие коррозии в биологической среде и соответствующих неблагоприятных эффектов [2, 7, 8]. Однако при требуемой для остеоинтеграции шероховатости TiNi благоприятствует адгезии бактерий и образованию бактериальных биопленок [9]. В таком случае стандартная обработка антибиотиками может быть неэффективна [10].

Антимикробная активность материалов может быть обеспечена присутствием на поверхности компонентов, подавляющих рост бактериальных колоний, не оказывая при этом токсического действия на окружающие ткани. В связи с этим функционализация поверхности биоматериалов структурами, способными не только улучшить биоинтегративные свойства, но и обеспечить пролонгированный антибактериальный эффект, является одним из методов повышения эффективности современных имплантатов. Согласно литературным данным, такую функцию могут выполнять наночастицы и покрытия на основе Ag [11–13] и Au [14, 15]. Исследования антимикробных свойств наночастиц Ag, нанесенных на поверхность титана и его сплавов, подтвердили высокую биоцидную активность модифицированных материалов по сравнению с исходными имплантатами [16–18]. Также антибактериальную активность могут проявлять наночастицы золота [19, 20]. Усилить их действие можно при создании пленочных гетероструктур, где такие наночастицы будут находиться на поверхности подслоя из платинового металла (Pt, Ir) – за счет гальванического (для Ag) или синергетического (для Au) эффекта [21, 22].

Ранее проведенные нами исследования [23, 24] показали высокую антибактериальную активность пленочных гетероструктур Ag/Ir, Au/Ir, Ag/Pt, Au/Pt, Au/Ag на титан-содержащих материалах: установлено полное уничтожение колоний штаммов двух бактериальных культур (грамположительная – *S. aureus* и грамотрицательная – *P. aeruginosa*) уже через 24 ч культивации, тогда как на поверхности исходного носителя процесс ингибирования не зафиксирован. Более того, модифицированные таким образом имплантаты проявили заметно лучшую биосовместимость *in vivo* в экспериментах на крысах, по сравнению со стандартным TiAlV-сплавом, особенно на более поздних сроках (после 3 мес подложной имплантации) [23]. В довершение при достаточной компактности сплошной подслоя может также эффективно выполнять защитную и антикоррозионную функцию, препятствуя выделению никеля, что было показано на примере Ir/TiNi и Au/TiNi [25].

Настоящая работа продолжает исследования в данной области и представляет результаты тестирования *in vivo* образцов никелида титана, модифицированных пленочными гетероструктурами Ag/Pt или AuAg/Pt, в сравнении с исходным носителем. Для формирования пленочных структур использованы физические методы газовой фазы осаждения: ионно-плазменное (IPD) и термическое (PVD) напыление для получения комнатного слоя Pt и активного компонента (наночастиц) соответственно. Биологическое исследование для образцов NiTi с подобным образом модифицированной поверхностью, а также использование частиц AuAg, проявляющих улучшенные биологические свойства [26–30] в таких гетероструктурах, представлены впервые. Описывается предварительное единичное наблюдение, содержащее прецедент для продолжения поисков в изучаемом направлении.

Цель исследования – провести биологическое *in vivo* тестирование образцов никелида титана, модифицированных пленочными гетероструктурами Ag/Pt или AuAg/Pt, в сравнении с исходным носителем.

Материал и методы

Модельными объектами тестирования являлись пластины из никелида титана (TiNi, размер 60×10×1 мм, предизогнутые с кривизной диаметром 250 мм, имеющие сквозные отверстия), покрытые с обеих сторон пленочными гетероструктурами (далее образцы Ag/Pt/TiNi и AuAg/Pt/TiNi). Контрольный образец – аналогичная пластина из TiNi без покрытия. Образцы изготовлены в лаборатории медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института (г. Томск) из сплава с содержанием Ti=49,72 ± 0,18 ат.%, Ni=50,28 ± 0,18 ат. %, по разработанной технологии [31]. Дизайн пластин соответствует имплантатам, предназначенным для замещения дефектов реберного каркаса. Стерилизация всех образцов осуществлялась путем стандартной процедуры автоклавирования (при 1,1 атм, 45 мин, t=120 °C) в ЦСО ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Образцы с пленочными гетероструктурами Ag/Pt/TiNi и AuAg/Pt/TiNi характеризовали методами рентгеновской дифракции (РФА, прибор Shimadzu XRD-7000 (CuKα-излучение, линейный детектор OneSight, диапазон 10–60°, шаг 0,0143°, вращение образца 60 об/мин, накопление 5 с в точке), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, микроскоп JEOL-ISM 6700 F, детектор вторичных электронов, ускоряющее напряжение 15 кэВ) и энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС, анализатор EX-2300BU, область сканирования 500×400 мкм², усреднение по составу для образцов проводили по 3 точкам). Индексирование дифрактограмм проводили по данным картотеки PDF [32]. Размер частиц оценивали по данным СЭМ и обла-

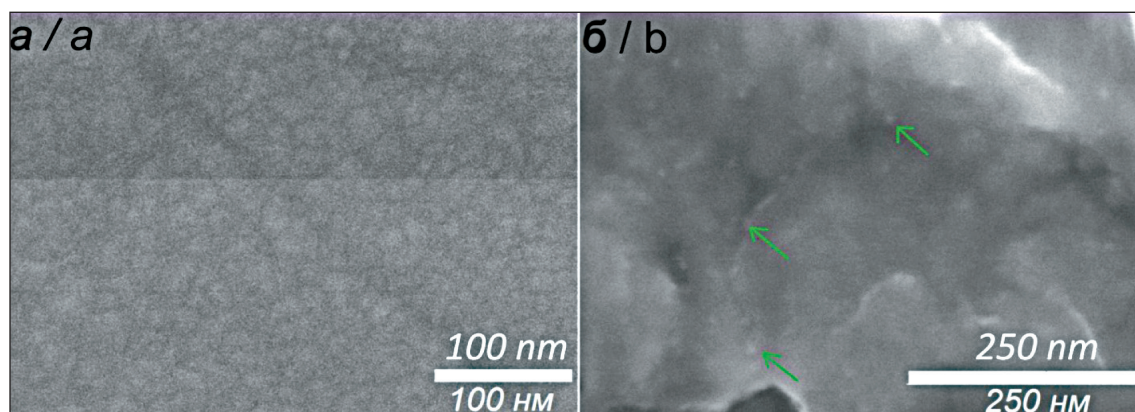


Рис. 1. СЭМ изображения Pt/TiNi (а) и Au/Pt/TiNi (зеленые стрелки указывают на наночастицы золота) (б).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. SEM images of Pt/TiNi (a) and Au/Pt/TiNi (green arrows point to gold nanoparticles) (b). Note: created by the authors

стям когерентного рассеяния (ОКР), рассчитанным по уравнению Шеррера из данных РФА [33].

Пленочные гетероструктуры Ag/Pt и AuAg/Pt наносили на TiNi при последовательном осаждении в несколько стадий. На 1-й стадии на поверхность пластин из NiTi методом IPD напыляли пленки из Pt в следующих условиях: установка URM.026, мишень из платины (Pt 99,99%, диск, диаметр 100 мм), напряжение мишени ($U=2500$ В), ток мишени ($I=40$ мА), давление в реакторе 10^{-7} мм рт. ст., температура подложек – $25-30$ °С. Осаждение пленок проводили в течение 13 мин. По данным рентгенофазового анализа (РФА), полученные пленки Pt имеют выраженную (111) текстуру. Исследование методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) показало, что пленки повторяют рельеф NiTi пластин и образованы зернами размером до 25 нм (рис. 1а).

На 2-й стадии на поверхность TiNi пластин с пленками Pt методом PVD напыляли наночастицы Au в следующих условиях: установка UVM.71-PVD ($I=500$ мА, $U=500$ В), навеска порошкового золота 15 мг, температура испарения 1670 °С, давление в реакторе $8 \cdot 10^{-7}$ мм рт. ст., температура осаждения 200 °С. По данным СЭМ, на поверхности пластин из TiNi, покрытых пленками Pt (образцы Au/Pt/TiNi), формируются наночастицы золота с размерами $8-15$ нм (рис. 1б). По данным энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС), содержание золота в образцах на поверхности составляет около 12 ат. %.

На финальной стадии на поверхности пластин из TiNi, покрытых пленками Pt или гетероструктурами Au/Pt, методом PVD напыляли серебро, получая образцы Ag/Pt/TiNi или AuAg/Pt/TiNi соответственно. Эксперименты проводили в следующих условиях: установка UVM.71-PVD ($I=500$ мА, $U=500$ В), навеска порошкового серебра 5 мг, температура испарения 1300 °С, давление в реакторе $8 \cdot 10^{-7}$ мм рт. ст., температура осаждения 150 °С. По данным СЭМ, серебро формирует нано-

пленку, обволакивающую частицы Pt и/или Au/Pt (рис. 2а). Дифрактограммы образцов Ag/Pt/NiTi и AuAg/Pt/NiTi представлены на рис. 2б. По данным СЭМ, для образца Ag/Pt/NiTi размер кристаллитов Ag составляет менее 5 нм, для Pt – 17 нм. По данным ЭДС, содержание серебра в образцах составляет 1,5–1,7 ат. %.

В качестве тест-системы для экспериментальных исследований использовали лабораторную мини-свинью (мини-пиг), предоставленную ИЦиГ СО РАН. Пол – самка, возраст 2 года, вес 65 кг. На момент начала эксперимента животное не имело признаков соматической патологии, ветеринарный контроль проведен в полном объеме. На предварительном этапе за 12 ч до предполагаемого вмешательства животное переставали кормить и переводили на водную диету. Утром перед операцией ветеринарным врачом производился осмотр, которым подтверждали удовлетворительное состояние животного, о чем производили запись в экспериментальной истории болезни. Животное поступало из вивария в лабораторию в состоянии сна после седации препаратом Золетил-100 в дозе 50 мг/кг. Животное взвешивали на напольных весах, производили дополнительную санитарно-гигиеническую мойку, бритье и обработку кожных покровов. На операционном столе животное закрепляли в положении «на правом боку». В краевую вену уха устанавливали периферический катетер для инъекций подходящего размера, к грудной клетке прикрепляли ЭКГ-датчики. Плетизмографический датчик для контроля насыщения периферической крови кислородом крепили на хвост. Витальные параметры – пульс, температуру в глотке, ЭКГ, насыщение крови кислородом – фиксировали в режиме «реального времени» системой мониторинга V26E (Philips, Германия). Динамику данных периодически вносили в наркозную карту экспериментального животного. Затем внутривенно вводили миорелаксант (адруан, 4 мг) и выполняли интубацию трахеи трубкой диаметром 8–9 мм.

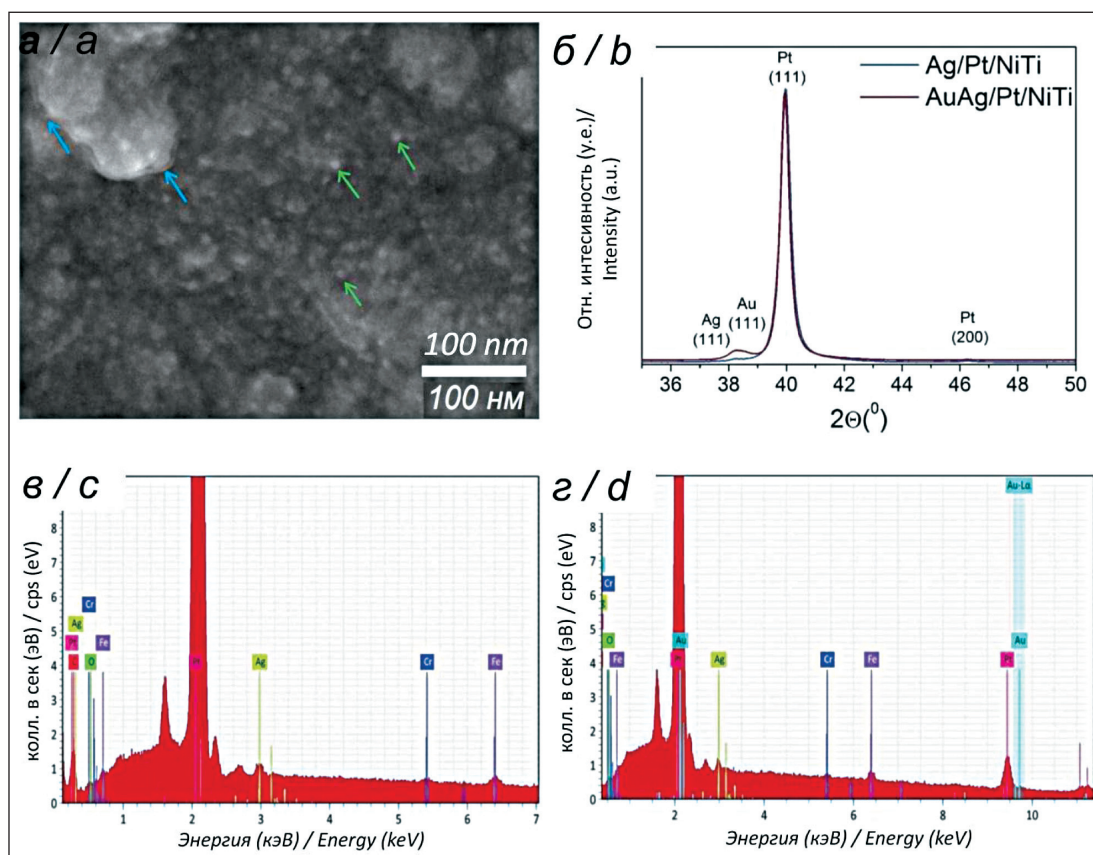


Рис. 2. СЭМ изображение AgAu/Pt/NiTi (зеленые стрелки указывают на наночастицы золота, синие – на нанопленку серебра) (а); дифрактограммы Ag/Pt/NiTi, AuAg/Pt/NiTi (б); ЭДС спектры образцов Ag/Pt/NiTi (в) и AuAg/Pt/NiTi (г).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. SEM images of AgAu/Pt/NiTi (green arrows point to gold nanoparticles, blue arrows point to silver nanofilm) (a); XRD patterns of Ag/Pt/NiTi, AuAg/Pt/NiTi (b); EDS spectra of Ag/Pt/NiTi (c) and AuAg/Pt/NiTi (d). Note: created by the authors

Раздували obturating манжету, подсоединяли аппарат искусственной вентиляции легких Julian (Draeger, Германия), начинали принудительную вентиляцию 60 % кислородом, содержащим 3–5 % севофлурана (по объему) с частотой 12–14 циклов в минуту. Дыхательный объем подбирали индивидуально в зависимости от веса животного. Через установленный ранее периферический катетер проводили инфузионную поддержку кровообращения кристаллоидными (раствор Рингера, изотонический раствор) и/или коллоидными (гелафузин, полиглюкин) растворами. Объем инфузии определялся врачом-анестезиологом согласно весовым показателям и данным объективного мониторинга витальных функций экспериментального животного. Обезболивание в ходе операции достигалось применением внутривенной инъекции фентанила.

Подготовка операционного поля. Область грудной стенки в проекции II–V ребер слева, предварительно выбритая, 3-кратно обрабатывалась раствором бетадина. Операционное поле накрывали стерильной простыней с окном для доступа к коже. После достижения 3-го уровня стадии хирургического наркоза осуществляли разрез кожи в продольном направлении относительно

оси тела, перпендикулярно направлению ребер. После выполнения кожного разреза подлежащие ткани разделяли ножницами тупым способом, визуализировали наружную поверхность ребер. Для достижения гемостаза использовали электронож-коагулятор Force-EZ (Valleylab, США). Образцы размещали субнадкостнично, параллельно в проекции III, IV и V ребер после формирования тоннеля над ребром путем разведения мягких тканей. Исследуемые образцы располагались вне контакта друг с другом. Для предотвращения миграции место введения имплантатов ушивали узловым швом. Далее область имплантации укрывалась мышечными тканями, производилось послойное ушивание. Ввиду адекватного гемостаза, отсутствия свободных полостей дренирование раны не осуществлялось. Кожные края соединялись внутрикожным швом. Линию доступа обрабатывали кожным антисептиком и изолирующим составом. В ходе операции выполняли рентгенографию зон имплантации образцов с помощью рентгеновской установки OEC9800 (GE HealthCare, США) до и после установки объектов исследования (рис. 3).

После окончания хирургического этапа включали подачу севофлурана, у животного периодически проверяли появление периферических

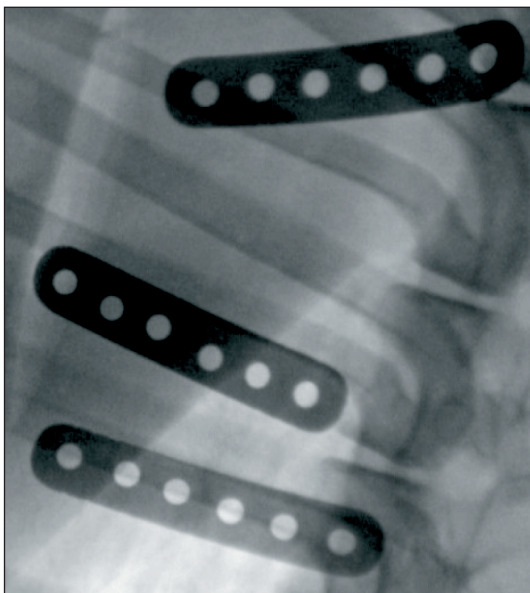


Рис. 3. Рентгенография области имплантации, выполненная на операционном столе.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. X-ray of the implantation area performed on an operating table. Note: created by the authors

рефлексов и спонтанного дыхания. При появлении дыхания аппарат ИВЛ переводили в режим поддерживающей вентиляции. После восстановления собственного дыхания у животного убирали эндотрахеальную трубку и перемещали в виварий под наблюдение ветеринара для окончательного восстановления.

Результаты

В первые 2 сут после операции животное получало кетопрофен – 50 мг 2 раза в день, внутривенно в качестве обезболивания, цефазолин – 1 г в сут, внутривенно для профилактики инфекционных осложнений и антисептическую обработку ран. В ходе дальнейшего наблюдения животное ежедневно осматривалось врачом-ветеринаром. Анализ объективного статуса животного, исследования цитологического (общий анализ крови), биохимического (маркеры повреждения печени, почек) и цитокинового состава крови (IL-1b, IL-6, TNFa), не показавшие никаких отклонений от нормы и дооперационных значений, позволяют сделать вывод об отсутствии общетоксических реакций организма на имплантаты.

Спустя 39 сут животное подвергли эвтаназии с помощью передозировки зоветилом-100 (100 мг/кг) с последующим обескровливанием. Образцы забирались единым блоком с окружающими тканями. После проведения макроскопического осмотра и фотографирования производили забор фрагментов тканей, граничащих с имплантатами с последующим погружением в раствор забуференного формалина 10 % с маркировкой контейнеров. Материал фиксировали в течение 48 ч (смена фиксатора каж-

дые 12 ч). Искомые образцы далее обезжизивали и заливали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм готовились на ротационном микротоме HM 340E (Thermo Fisher Scientific, USA). Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Исследование гистопрепаратов выполняли методом светооптической микроскопии.

После извлечения исследуемых образцов с окружающими тканями последние располагали на препаровочном столе. Ткани, окружающие имплантат, аккуратно рассекались и отводились в сторону. При осмотре ни в одной локации признаков наличия гноя, избыточного количества жидкости не было выявлено (рис. 4). Определялась нежная соединительнотканная капсула с неярко выраженным коллатеральным сосудистым рисунком. Внутренняя поверхность капсулы – блестящая, гладкая, технологические отверстия в пластинах заполнены соединительнотканными мостиками. Признаков металлоза ни в одном случае выявлено не было. Отбор тканей для морфологического исследования осуществляли под визуальным контролем, в блок тканей включались как фрагменты капсулы, так и фрагменты мышц.

Для материала с хорошим уровнем биоинертности характерными признаками являются тонкая соединительнотканная капсула с преобладанием коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности имплантата. Соединительнотканная матрица заполнена преимущественно клетками фибробластного ряда, единичными диффузно расположенными микрососудами со слабо выраженной (в идеале отсутствием) лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией [34]. Основными параметрами оценки морфологических изменений являлись: тип соединительнотканной матрицы, клеточный состав (наличие клеток воспалительного ряда, соотношение фибробластов и фиброцитов), интенсивность васкуляризации капсулы.

Образец капсулы имплантата TiNi без покрытия (контрольный образец) представлен плотной



Рис. 4. Вид тканей, окружающих исследуемые образцы на аутопсии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. View of the tissues surrounding the examined samples at autopsy. Note: created by the authors

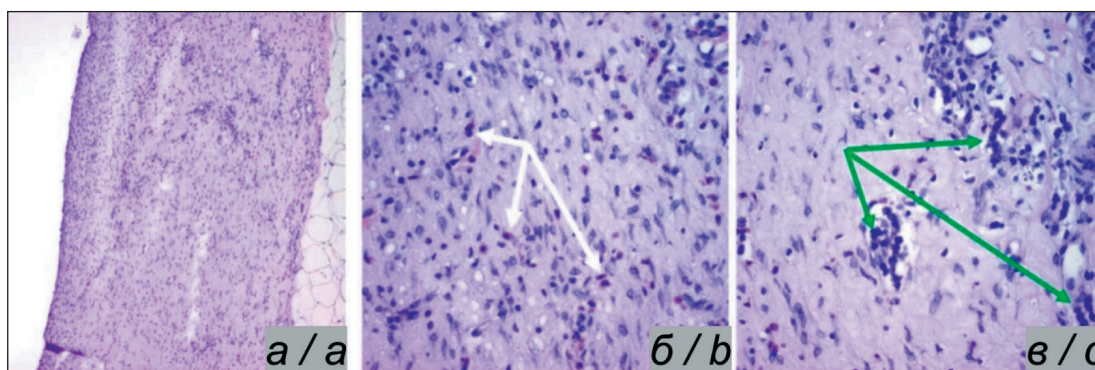


Рис. 5. Микрофото. Фрагмент ткани, прилегающей к образцу TiNi без покрытия. Окраска гематоксилином и эозином: а) общий вид образца. Плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань, $\times 100$; б) диффузная инфильтрация стромы эозинофильными клетками (белая стрелка), $\times 400$; в) наличие отдельных микрозон скопления макрофагальных и лимфоцитарных клеток (зеленая стрелка), $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. A fragment of tissue adjacent to the uncoated TiNi sample. Hematoxylin and eosin staining: a) general appearance of the sample. Dense unformed fibrous connective tissue, $\times 100$; b) diffuse stromal eosinophilic infiltration (white arrow), $\times 400$; c) the presence of separate microzones of macrophage and lymphocyte cells (green arrow), $\times 400$. Note: created by the authors

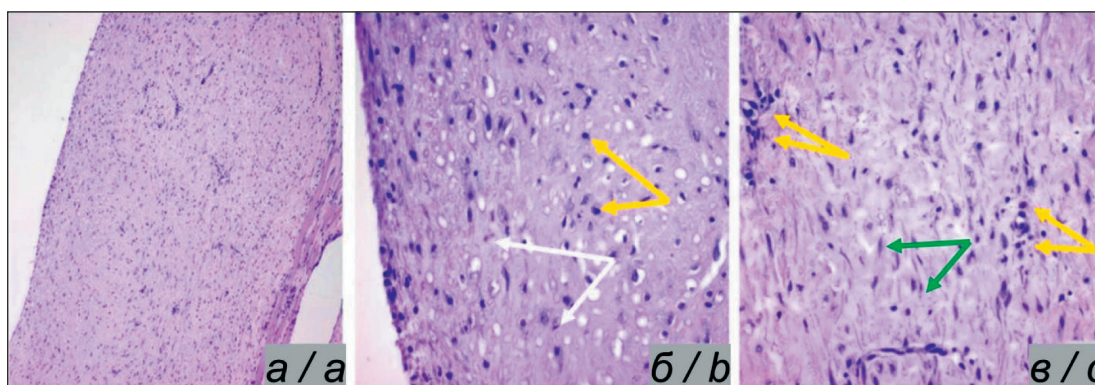


Рис. 6. Микрофото. Фрагмент ткани, прилегающей к имплантату Ag/Pt/TiNi. Окраска гематоксилином и эозином: а) общий вид стенки капсулы, $\times 100$; б) ровный край из волокон соединительнотканного каркаса и отдельных фибробластных и лимфоцитарных клеток – желтая стрелка, единичных эозинофилов – белая стрелка, $\times 400$; в) в строме среза преобладают клетки фиброцитарного ряда – зеленая стрелка. Незначительное количество лимфоцитов – желтая стрелка – сосредоточено вокруг полостей кровеносных микрососудов, $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphoto. A fragment of tissue adjacent to the implant Ag/Pt/TiNi. Hematoxylin and eosin staining: a) general appearance of the capsule wall, $\times 100$; b) smooth edge of the fibers of the connective tissue framework and individual fibroblast and lymphocyte cells (yellow arrow), single eosinophils (white arrow), $\times 400$; c) fibrocyte cells predominate in the stroma of the slice (green arrow). A small number of lymphocytes (yellow arrow) are concentrated around the cavities of blood microvessels, $\times 400$. Note: created by the authors

неоформленной волокнистой соединительной тканью (ПНВСТ). Зона прилегания ткани к имплантату имеет четкий ровный край, однородный по волокнистому и клеточному составу на протяжении всего среза. Клеточная компонента данной зоны представлена клетками фибробластного ряда (фиброцитов меньше число) и лейкоцитарными клетками. На фоне умеренной диффузной лимфоцитарно-эозинофильной инфильтрации имелись дополнительные микроочаги, содержавшие макрофаги. В полях зрения обнаружены единичные кровеносные сосуды (рис. 5). Зона контакта с поверхностью имплантата гладкая, но содержит в себе преимущественно макрофагально-лимфоцитарный пул клеток.

Образец капсулы имплантата Ag/Pt/TiNi преимущественно представлен ПНВСТ. Клеточная компонента включала клетки фибробластного ряда

с небольшим количеством лимфоцитов, диффузно расположенных по всей поверхности среза зоны ПНВСТ. В срезах встречались отдельные эозинофилы (рис. 6). Краевая зона капсулы гладкая, состояла главным образом из коллагеновых волокон, ориентированных вдоль поверхности имплантата, и клеток фибробластного ряда.

Образец капсулы имплантата AuAg/Pt/TiNi преимущественно представлен ПНВСТ (аналогично образцу Ag/Pt/TiNi). В толще среза ткани на фоне коллагеновых волокон стромы и преобладания фиброцитов над фибробластами отмечались выраженные периваскулярные скопления лимфоцитарных и эозинофильных клеток. Край образца исследуемой ткани, предлежавший к имплантату, был ровным, без зон дегрита. Однако в краевой зоне выявлено большое количество лимфоцитов на фоне клеток фибробластного ряда.

Таблица/Table

Морфологические изменения в периимплантных тканях через 39 сут
Morphological changes in periimplant tissues after 39 days

Тип имплантата/ Type of the implant	Тип каркаса/ Type of frame	В строме доминируют фибробласты/ Fibroblasts dominate in the stroma	В строме доминируют фиброциты/ Fibrocytes dominate in the stroma	Лимфоциты (0–5)/ Lymphocytes (0–5)	Эозинофилы (0–5)/ Eosinophils (0–5)	Макрофаги/ Macrophages	КИТ/ FBC
TiNi без покрытия*/ TiNi without coating*	ПНВСТ/ DIFCT	+	-	4	5	5	0
Ag/Pt/TiNi	ПНВСТ/ DIFCT	+	-	1–2	0–1	0	0
AuAg/Pt/TiNi	ПНВСТ/ DIFCT	-	+	3–4	2–3	0	0

Примечания: * – за «эталон» в данном исследовании принят TiNi без покрытия, т.к. этот материал имеет клинически доказанную биологическую совместимость; ПНВСТ – плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань; КИТ – клетки инородного тела. Фибробласты/фиброциты – классические компоненты волокнистой соединительной ткани. Фибробласты активно продуцируют коллаген и могут делиться, имеют округлое или овальное ядро; фиброциты не способны делиться и продуцировать коллаген, имеют вытянутое веретенообразное ядро. Шкала от 0 до 5 – полуколичественный метод оценки числа искомых объектов в срезе: 0 – объект полностью отсутствует; 5 – максимальное содержание объекта в срезе (сравнение между всеми экспериментальными группами), наибольший показатель свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции окружающих тканей; таблица составлена авторами.

Notes: * – uncoated TiNi was accepted as the “standard” in this study, since this material has clinically proven biological compatibility. DIFCT – Dense irregular fibrous connective tissue. FBC – foreign-body cell. Fibroblasts/fibrocytes are classic components of fibrous connective tissue. Fibroblasts actively produce collagen and can divide, have a rounded or oval nucleus; fibrocytes are unable to divide and produce collagen, have an elongated fusiform nucleus. The scale from 0 to 5 is a semi-quantitative method for estimating the number of desired objects in the slice: 0 – the object is completely absent; 5 – the maximum content of the object in the slice (comparison between all experimental groups). The highest indicator indicates a more pronounced inflammatory reaction of the surrounding tissues; created by the authors.

Во всех трех исследуемых типах образцов значимого различия по степени васкуляризации или преобладанию микрососудов какого-либо определенного диаметра не выявлено. Морфологические изменения в периимплантных тканях через 39 сут представлены в таблице.

Обсуждение

В целом, отмеченное улучшение *in vivo* биосовместимости для образцов из TiNi с пленочными гетероструктурами из комбинации благородных металлов соответствуют предыдущим исследованиям для образцов из Ti, проведенных на крысах [23, 24]. Это позволяет включить новые результаты в общую тенденцию. Вместе с тем, ранее нами было показано, что образцы с гетероструктурами Au/Pt, т. е. с наночастицами золота на платине [23], и Ag/Au, т. е. со сплошным золотым подслоем [24], проявляли лучшие характеристики приживаемости в сравнительных сериях. С учетом этого и литературных данных по свойствам AuAg пленок и наночастиц [13, 14] ожидалось дополнительное улучшение биосовместимости для гетероструктуры с биметаллическим активным компонентом. Однако для образца AuAg/Pt обнаружено увеличение количества лимфоцитов и эозинофилов по сравнению с Ag/Pt, хотя и не до показателей непокрытого TiNi. Вероятной причиной может быть усиленное биологическое действие наночастиц Au, покрытых тонкой пленкой Ag, например, за счет дополнительной активации выделения ионов серебра

[27], что приводит к их избыточному количеству. С другой стороны, непосредственно наночастицы Au также могут стимулировать иммунный ответ организма [35, 36]. Таким образом, для улучшения понимания и оптимизации результата необходимо расширение исследований гетероструктур с биметаллическими активными компонентами на уровнях *in vitro* и *in vivo*.

В заключение следует отметить, что материалы, содержащие только никелид титана и серебро, могут вызывать обильный фиброзный процесс [37], тогда как для представленных в настоящем исследовании образцов характерна обратная тенденция. Важно отметить, что в системе Ti-Ni никель, как более активный металл, является анодом, а введение благородного металла Ag увеличивает разность потенциалов, за счет чего процесс растворения никеля активизируется. Таким образом, фиброзный процесс для образцов Ag-Ti-Ni может быть воспалительной реакцией на усиленное выделение никеля в окружающие ткани. Количественно анодную активацию растворения никеля наблюдали при введении другого благородного металла, Ir, в виде пористого покрытия [25]. Это привело к сильному цитотоксическому эффекту *in vitro*. Для предотвращения подобного эффекта в настоящей работе из благородного металла Pt формировали компактный слой. Таким образом, в образцах Ag/Pt/TiNi и AgAu/Pt/TiNi поверхность TiNi была полностью закрыта, и роль растворимого анода выполняло серебро.

Заключение

Тестирование опытных образцов из сплава TiNi, модифицированных гетероструктурами из пленок Pt с антибактериальными агентами Ag и AuAg, в эксперименте *in vivo* продемонстрировало их лучшую биологическую совместимость по сравнению с аналогичным образцом без покрытия. Изменения, выявленные в перимплантных тканях на 39-е сут, в целом соответствуют репаративной фазе раневого процесса, протекающего по благоприятному сценарию. Об этом свидетельствуют небольшая толщина соединительнотканной капсулы, умеренная клеточность, преобладание стромальных элементов, относительно низкая васкуляризация (соответствует по типу васкуляризации неоформленной соединительной ткани). В соединительнотканной капсуле вокруг непокрытого образца TiNi выявлено наличие макрофагов, а показатели лимфоцитов

и эозинофилов снижаются в ряду TiNi > AuAg/Pt/TiNi > Ag/Pt/TiNi. Отсутствие в препаратах микрочастиц имплантированных образцов и клеток инородного тела может свидетельствовать о стабильности покрытий и отсутствии признаков воспалительных реакций. Следует отметить, что, в отличие от проведенных ранее опытов на мышах, данное исследование имеет ограничения ввиду малого количества наблюдений, и его результаты могут быть представлены лишь в описательной форме с указанием определенной тенденции. Ввиду замеченного улучшения *in vivo* показателей при применении покрытий, комбинирующих биоинертные коррозионностойкие слои (Pt) и биоактивные компоненты (Ag, AuAg), перспективным, на наш взгляд, является проведение расширенного экспериментального исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Theil C., Schwarze J., Gosheger G., Moellenbeck B., Schneider K.N., Deventer N., Klingebiel S., Grammatopoulos G., Boettner F., Schmidt-Braekling T. Implant Survival, Clinical Outcome and Complications of Megaprosthesis Reconstructions Following Sarcoma Resection. *Cancers* (Basel). 2022; 14(2): 351. doi: 10.3390/cancers14020351.
2. Bansiddhi A., Sargeant T.D., Stupp S.I., Dunand D.C. Porous NiTi for bone implants: a review. *Acta Biomater.* 2008; 4(4): 773–82. doi: 10.1016/j.actbio.2008.02.009.
3. Topolnitskiy E., Cherkalkin T., Marchenko E., Yashenchuk Y., Kang S.B., Kang J.H., Obrosova A. Evaluation of Clinical Performance of TiNi-Based Implants Used in Chest Wall Repair after Resection for Malignant Tumors. *J Funct Biomater.* 2021; 12(4): 60. doi: 10.3390/jfb12040060.
4. Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С., Фомина Т.И., Михед Р.А., Цыденова А.Н., Гарин А.С. Особенности интеграции двухслойного металлориткожа из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(2): 244–53. [Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S., Fomina T.I., Mikhed R.A., Tsydenova A.N., Garin A.S. Features of the integration of two-layer metal knitwear made of titanium nickelide during the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8(2): 244–53. (in Russian)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.24.
5. Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Юнусов А.Н., Фомина Т.И., Марченко Е.С. Морфологическое обоснование применения никелида титана в реконструктивной хирургии диафрагмы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023; 26(4): 13–23. [Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Yunusov A.N., Fomina T.I., Marchenko E.S. Morphological rationale for the application of titanium nickelide in reconstructive surgery of the diaphragm. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2023; 26(4): 13–23. (in Russian)]. doi: 10.52581/1814-1471/87/02.
6. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Байков А.Н., Хооренко В.Н., Фомина Т.И., Шефер Н.А. Морфологическая оценка способа замещения пострезекционных дефектов перикарда тканевым имплантатом на основе наноструктурной никелид-титановой нити. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 10(3): 62–66. [Topolnitskiy Ye.B., Dambayev G.Ts., Gyunther V.E., Baikov A.N., Khodorenko V.N., Fomina T.I., Shefer N.A. Morphological assessment of method of postresection pericardial defect closure using fabric implant on basis of nanostructural nickelide titanium fiber. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2011; 10(3): 62–66. (in Russian)].
7. Srivastava A.K., Snapper D.M., Zheng J., Yildirim B.S., Srivastava S., Wood S.C. Examining the role of nickel and NiTi nanoparticles promoting inflammation and angiogenesis. *J Immunotoxicol.* 2022; 19(1): 61–73. doi: 10.1080/1547691X.2022.2080307.
8. Marchenko E.S., Dubovikov K.M., Baigonakova G.A., Shishelova A.A., Topolnitskiy E.B., Chernyshova A.L. The influence of hydroxyapatite coatings with different structure and crystallinity on osteogenesis stimulation. *Ceramics International.* 2024; 50(15): 27317–30. doi: 10.1016/j.ceramint.2024.05.029.
9. Jang S.R., Suh I.W., Heng L. Nanoscale Polishing Technique of Biomedical Grade NiTi Wire by Advanced MAF Process: Relationship between Surface Roughness and Bacterial Adhesion. *J Funct Biomater.* 2023; 14(4): 177. doi: 10.3390/jfb14040177.
10. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2(2): 95–108. doi: 10.1038/nrmicro821.
11. Scholz M.S., Blanchfield J.P., Bloom L.D., Coburn B.H., Elington M., Fuller J.D., Gilbert M.E., Muftahi S.A., Pernice M.F., Rae S.L., Trevarthen J.A., White S.C., Weaver P.M., Bond I.P. The use of composite materials in modern orthopaedic medicine and prosthetic devices: A review. *Composit Sci Technol.* 2011; 71(16): 1791–803. doi: 10.1016/j.compscitech.2011.08.017.
12. Chernousova S., Eppe M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013; 52(6): 1636–53. doi: 10.1002/anie.201205923.
13. Kneitsch M.L.W., Koole L.H. New strategies in the development of antimicrobial coatings: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles. *Polymers.* 2011; 3(1): 340–66. doi: 10.3390/polym3010340.
14. Demann E.T., Stein P.S., Haubenreich J.E. Gold as an implant in medicine and dentistry. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005; 15(6): 687–98. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.v15.i6.100.
15. Miyazawa N., Hakamada M., Mabuchi M. Antimicrobial mechanisms due to hyperpolarisation induced by nanoporous Au. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 3870. doi: 10.1038/s41598-018-22261-5.
16. Schmidt-Braekling T., Streitberger A., Gosheger G., Boettner F., Nottrott M., Ahrens H., Dieckmann R., Guder W., Andreou D., Hauschild G., Moellenbeck B., Waldstein W., Hardes J. Silver-coated megaprotheses: review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017; 27(4): 483–9. doi: 10.1007/s00590-017-1933-9.
17. Aurore V., Caldana F., Blanchard M., Kharoubi Hess S., Lannes N., Mantel P.Y., Filgueira L., Walch M. Silver-nanoparticles increase bactericidal activity and radical oxygen responses against bacterial pathogens in human osteoclasts. *Nanomedicine.* 2018; 14(2): 601–7. doi: 10.1016/j.nano.2017.11.006.
18. Ferraris S., Spriano S. Antibacterial titanium surfaces for medical implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 61: 965–78. doi: 10.1016/j.msec.2015.12.062.
19. Shamaaila S., Zafar N., Riaz S., Sharif R., Nazir J., Naseem S. Gold Nanoparticles: An Efficient Antimicrobial Agent against Enteric Bacterial Human Pathogen. *Nanomaterials (Basel).* 2016; 6(4): 71. doi: 10.3390/nano6040071.
20. Tao C. Antimicrobial activity and toxicity of gold nanoparticles: research progress, challenges and prospects. *Lett Appl Microbiol.* 2018; 67(6): 537–43. doi: 10.1111/lam.13082.
21. Köller M., Sengstock C., Motemani Y., Khare C., Buenconsejo P.J., Geukes J., Schildhauer T.A., Ludwig A. Antibacterial activity of micro-structured Ag/Au sacrificial anode thin films. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015; 46: 276–80. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.058.
22. Li T., Albee B., Alemayehu M., Diaz R., Ingham L., Kamal S., Rodriguez M., Bishnoi S.W. Comparative toxicity study of Ag, Au, and Ag-Au bimetallic nanoparticles on *Daphnia magna*. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 398(2): 689–700. doi: 10.1007/s00216-010-3915-1.
23. Dorovskikh S.I., Vikulova E.S., Sergeevichev D.S., Guselnikova T.Y., Korolkov I.V., Fedorenko A.D., Nasimov D.A., Vasilieva M.B., Chepeleva E.V., Zherikova K.V., Basova T.V., Morozova N.B. Heterostructures Based on Noble Metal Films with Ag and Au Nanoparticles: Fabrication, Study of

In Vivo Biocompatibility and Antibacterial Activity. *Coatings*. 2023; 13(7): 1269. doi: 10.3390/coatings13071269.

24. Sergeevichev D.S., Dorovskikh S.I., Vikulova E.S., Chepeleva E.V., Vasiliyeva M.B., Koretskaya T.P., Fedorenko A.D., Nasimov D.A., Guselnikova T.Y., Popovetsky P.S., Morozova N.B., Basova T.V. Vapor-Phase Deposited Ag/Ir and Ag/Au Film Heterostructures for Implant Materials: Cytotoxic, Antibacterial and Histological Studies. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(2): 1100. doi: 10.3390/ijms25021100.

25. Vikulova E.S., Karakovskaya K.I., Korolkov I.V., Koretskaya T.P., Chepeleva E.V., Kuzmin N.B., Fedorenko A.D., Pischur D.P., Guselnikova T.Y., Maksimovskii E.A., Marchenko E.S., Zheravin A.A., Morozova N.B. Application of biocompatible noble metal film materials to medical implants: TiNi surface modification. *Coatings*. 2023; 13(2): 222. doi: 10.3390/coatings13020222.

26. Gao L., Wang Y., Li Y., Xu M., Sun G., Zou T., Wang F., Xu S., Da J., Wang L. Biomimetic biodegradable Ag@Au nanoparticle-embedded ureteral stent with a constantly renewable contact-killing antimicrobial surface and antibiofilm and extraction-free properties. *Acta Biomater*. 2020; 114: 117–32. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.025.

27. Geissel F.J., Platania V., Tsikourkitoudi V., Larsson J.V., Thersleff T., Chatzinikolaïdou M., Sotiriou G.A. Silver/gold nanoalloy implant coatings with antibiofilm activity via pH-triggered silver ion release. *Chem Commun (Camb)*. 2024; 60(60): 7729–32. doi: 10.1039/d4cc01168f.

28. Gunther V., Marchenko E., Chekalkin T., Baigonakova G., Kang J.H., Kim J.S., Klopotov A. Study of structural phase transitions in quinary TiNi (MoFeAg)-based alloys. *Materials Research Express*. 2017; 4(10). doi: 10.1088/2053-1591/aa9087.

29. Betts A.J., Dowling D.P., McConnell M.L., Pope C. The influence of platinum on the performance of silver-platinum anti-bacterial coatings. *Materials & Design*. 2005; 26(3): 217–22. doi: 10.1016/j.matdes.2004.02.006.

30. Köller M., Bellova P., Javid S.M., Motemani Y., Khare C., Sengstock C., Tschulik K., Schildhauer T.A., Ludwig A. Antibacterial activity of

microstructured sacrificial anode thin films by combination of silver with platinum group elements (platinum, palladium, iridium). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 74: 536–41. doi: 10.1016/j.msec.2016.12.075.

31. Yang L., Yan W., Wang H., Zhuang H., Zhang J. Shell thickness-dependent antibacterial activity and biocompatibility of gold@silver core-shell nanoparticles. *RSC advances*. 2017; 7(19): 11355–61. doi: 10.1039/c7ra00485k.

32. Cullity B.D. *Elements of X-ray Diffraction*. Massachusetts, ed. Cohen M.: Addison-Wesley Publishing Company Reading, 1978. 350 p.

33. Kraus W., Nolze G. POWDER CELL – a program for the representation and manipulation of crystal structures and calculation of the resulting X-ray powder patterns. *J Appl Crystallograph*. 1996; 29(3): 301–3. doi: 10.1107/S0021889895014920.

34. Phillips E.A., Klein G.R., Cates H.E., Kurtz S.M., Steinbeck M. Histological characterization of periprosthetic tissue responses for metal-on-metal hip replacement. *J Long Term Eff Med Implants*. 2014; 24(1): 13–23. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2014010275.

35. Mehanna E.T., Kamel B.S.A., Abo-Elmatty D.M., Elnabity S.M., Mahmoud M.B., Abdelhafeez M.M., Abdoon A.S.S. Effect of gold nanoparticles shape and dose on immunological, hematological, inflammatory, and antioxidants parameters in male rabbit. *Vet World*. 2022; 15(1): 65–75. doi: 10.14202/vetworld.2022.65-75.

36. Vanharen M., Girard D. Impact of gold nanoparticles (AuNPs) on eosinophils isolated from male and female individuals. *Immunobiology*. 2023; 228(6). doi: 10.1016/j.imbio.2023.152762.

37. Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С., Ларионов В.А. Способ плевродеза порошком никелида титана, легированного серебром. Патент РФ № 2810367. Заявл. 02.05.2023; Опубл. 27.12.2023. [Topolnitsky E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S., Larikov V.A. Ability of pleurodesis with silver-alloyed titanium nickelide powder. The patent of the Russian Federation No. 2810367. 27.12.2023. (in Russian)].

Поступила/Received 29.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 16.09.2024

Принята к публикации/Accepted 26.09.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, исполнитель РНФ проекта № 20-15-00222-П во временном научном коллективе № 642, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН; заведующий научно-исследовательским отделом онкологии и радиотерапии, онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2858-7175. Researcher ID (WOS): D-1470-2012. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Доровских Светлана Игоревна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории 314, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1865-6710. Researcher ID (WOS): E-9355-2018. Author ID (Scopus): 54388043100. ORCID: 0000-0002-1314-3065.

Викуллова Евгения Сергеевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией 314, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): AAE-5778-2020. Author ID (Scopus): 55266161100. ORCID: 0000-0001-8574-7522.

Басова Тамара Валерьевна, доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией 313, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 8053-3278. Researcher ID (WOS): T-5149-2017. Author ID (Scopus): 7003845405. ORCID: 0000-0003-4001-8371.

Васильева Мария Борисовна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины, Институт медицины и психологии В. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): M-8238-2019. ORCID: 0000-0001-8393-8210.

Русакова Янина Леонидовна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-биологической клиники Института экспериментальной биологии и медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3103-0112. Researcher ID (WOS): AAO-3391-2020. Author ID (Scopus): 57110755400. ORCID: 0000-0003-1994-5787.

Морозова Наталья Борисовна, доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории 313, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 7681-5067. Researcher ID (WOS): V-8109-2018. Author ID (Scopus): 7102361142. ORCID: 0000-0003-3739-4982.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жеравин Александр Александрович: обработка результатов исследования, написание статьи, научное редактирование, статистическая обработка данных.

Доровских Светлана Игоревна: сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, работа с графическим материалом.

Викуллова Евгения Сергеевна: сбор и обработка данных, написание черновика статьи, редактирование.

Басова Тамара Валерьевна: научное редактирование, разработка дизайна исследования.

Васильева Мария Борисовна: сбор и обработка данных, написание черновика статьи.

Русакова Янина Леонидовна: сбор материала исследования, оформление.

Морозова Наталья Борисовна: общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование.

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

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 20-15-00222-П.

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. ак. Е.Н. Мешалкина (Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15), протокол № 1 от 22.04.2022. Работа осуществлялась согласно этическим нормам в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами («Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123» от 18.03.1986 г., г. Страсбург; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016; Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014; Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. 2007. FELASA: Federation of European Laboratory Animal Science Associations).

Благодарности.

Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к центру коллективного пользования и Лабораторию медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института (г. Томск) за предоставление исходных образцов TiNi для исследования.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander A. Zheravin, MD, PhD, RSF executor of project No. 20-15-00222-P in temporary research team No. 642, A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS; Head of the Oncology and Radiotherapy Research Department, Oncologist, E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1470-2012. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Svetlana I. Dorovskikh, PhD, Researcher, Laboratory 314, A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9355-2018. Author ID (Scopus): 54388043100. ORCID: 0000-0002-1314-3065.

Eugenia S. Vikulova, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory 314, A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-5778-2020. Author ID (Scopus): 55266161100. ORCID: 0000-0001-8574-7522.

Tamara V. Basova, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of Laboratory 313, A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-5149-2017. Author ID (Scopus): 7003845405. ORCID: 0000-0003-4001-8371.

Maria B. Vasileva, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Fundamental Medicine, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): M-8238-2019. ORCID: 0000-0001-8393-8210.

Yanina L. Rusakova, MD, PhD, Leading Researcher, Experimental Biological Clinic, Institute of Experimental Biology and Medicine, E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAO-3391-2020. Author ID (Scopus): 57110755400. ORCID: 0000-0003-1994-5787.

Nataliya B. Morozova, DSc, Chief Researcher of Laboratory 313, A.V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-8109-2018. Author ID (Scopus): 7102361142. ORCID: 0000-0003-3739-4982.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander A. Zheravin: analysis of research results, manuscript writing, scientific editing, statistical data processing.

Svetlana I. Dorovskikh: data collection and processing, selection and analysis of literary sources, work with graphic material.

Eugenia S. Vikulova: data collection and processing, drafting of the manuscript, manuscript writing, editing.

Tamara V. Basova: scientific editing, study design development.

Maria B. Vasileva: data collection and processing, drafting of the manuscript.

Yanina L. Rusakova: collection of research material, design.

Nataliya B. Morozova: project supervision, study conception and design, scientific editing.

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

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation for the funding project N 20-15-00222-P.

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 E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia (15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia), protocol No. 1 dated April 22, 2022. The work was carried out in accordance with ethical standards and international and Russian regulatory documents (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes: EST No. 123 dated 18.03.1986, Strasbourg; Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated 01.04.2016; Interstate standard GOST 33044-2014; Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. 2007. FELASA: Federation of European Laboratory Animal Science Associations).

Acknowledgment

The authors thank the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for access to the equipment of the Collaborative Use Center and the Laboratory for Medical Alloys and Shape Memory Implants, Siberian Physical-Technical Institute (Tomsk) for providing the initial TiNi samples for research.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-85-92
УДК: 616.351-006.6-089-085



Для цитирования: Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Власов О.А., Алиев В.А., Кулушев В.М., Перевощиков А.Г., Дудаев З.А., Худоеров Д.Х. Преемственность принципов онкохирургии при выполнении оперативных вмешательств по поводу местнораспространенного рака прямой кишки в условиях комплексной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-85-92
For citation: Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Vlasov O.A., Aliev V.A., Kulushev V.M., Perevoshchikov A.G., Dudaev Z.A., Khudoerov D.Kh. Basic surgical principles for locally advanced rectal cancer in complex therapy. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 85–92. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-85-92

ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ПРИНЦИПОВ ОНКОХИРУРГИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.А. Барсуков¹, З.З. Мамедли¹, О.А. Власов², В.А. Алиев³, В.М. Кулушев⁴,
А.Г. Перевощиков¹, З.А. Дудаев¹, Д.Х. Худоеров¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

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

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

⁴Городская клиническая больница им. С.П. Боткина
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Аннотация

Актуальность. При создании эффективных вариантов комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК) немаловажным является соблюдение принципов онкологической адекватности при выполнении оперативных вмешательств. **Цель исследования** – показать основные принципы онкологической адекватности при выполнении операций по поводу местнораспространенного рака прямой кишки в условиях созданного нового варианта комплексной терапии. **Материал и методы.** Представлены основные принципы онкологической адекватности при выполнении операций по поводу МРРПК в условиях созданного нового варианта комплексной терапии с использованием полирадиомодификации (локальная СВЧ-гипертермия + внутриректальное введение полимерной композиции с Метронидазолом) в сочетании с полихимиотерапией (пероральное применение Капецитабина + внутривенное введение Оксалиплатина) на фоне пролонгированной лучевой терапии в режиме гипофракционирования. **Результаты.** Результаты применения созданного варианта комплексной неоадьювантной терапии в сочетании с соблюдением принципов онкологической адекватности изучены у 46 пациентов с МРРПК стадии T3cd–T4a N1c–2ab M0, CRM+, EMVI+. Анализ непосредственных результатов показал, что послеоперационные осложнения диагностированы у 4 (8,7 %) пациентов, летальных исходов не зафиксировано. При этом достигнут выраженный локальный контроль заболевания: рецидив рака диагностирован у 1 (2,2 %) пациента, отдаленные метастазы – у 4 (8,7 %), показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 81,0 %, что значимо выше ($p=0,02$) по сравнению с 56,8 % при применении лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы в сочетании с приемом Капецитабина. Улучшение результатов при использовании созданного варианта комплексного лечения достигнуто как за счет соблюдения принципов онкологической адекватности, так и за счет усиления радиопоражаемости опухоли: лечебный патоморфоз III–IV степени достигнут у 35 (76,1 %) пациентов. Это позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции у 33 (71,7 %) пациентов, причем при нижеампулярной локализации рака – у 66,7 % (18 из 27). **Заключение.** Применение созданного варианта

комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки и соблюдение основных принципов онкологической адекватности позволили улучшить отдаленные результаты лечения данной нозологической формы за счет достижения выраженного локального контроля заболевания, что способствовало онкологически обоснованному расширению показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, комплексное лечение, онкологическая адекватность, сфинктеросохраняющие операции.

BASIC SURGICAL PRINCIPLES FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER IN COMPLEX THERAPY

Yu.A. Barsukov¹, Z.Z. Mamedli¹, O.A. Vlasov², V.A. Aliev³, V.M. Kulushev⁴,
A.G. Perevoshchikov¹, Z.A. Dudaev¹, D.Kh. Khudoerov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

²Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine of the Ministry of Health of Russia
86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center
1, build. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

⁴S.P. Botkin City Clinical Hospital
5, 2nd Botkin passage, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Background. Compliance with principles of surgical oncology is necessary to choose effective treatment options for locally advanced rectal cancer (LARC). **Objective:** to show the basic surgical principles for LARC using a new option of complex therapy. **Material and Methods.** The basic surgical principles for LARC using a new option of complex therapy with polyradiomodification (local microwave hyperthermia + intrarectal administration of a polymer composition with Metronidazole) in combination with polychemotherapy (oral administration of Capecitabine + intravenous administration of Oxaliplatin) with concurrent prolonged hypofractionated radiation therapy were presented. **Results.** The treatment outcomes of the new option of complex neoadjuvant therapy with the compliance of surgical oncology principles were studied in 46 patients with LARC (T3cd-T4a N1c-2ab M0, CRM+, EMVI+). An analysis of the immediate outcomes showed that postoperative complications were diagnosed in only 4 (8.7 %) of 46 patients and no deaths were recorded. The local control was achieved: cancer recurrence was diagnosed in only 1 (2.2 %) and distant metastases in 4 (8.7 %) of patients. The 5-year recurrence-free survival rate in these patients was significantly higher than that observed in patients who received conventionally fractionated radiotherapy in combination with Capecitabine (81.0 vs 56.8 %, $p=0.02$). The improvement of results was achieved both by adhering to the principles of surgical oncology and increasing the radiosensitivity of the tumor: pathologic complete response was achieved in 35 (76.1 %) patients. This made it possible to perform sphincter-preserving surgeries in 71.7 % (33 out of 46) patients and in 66.7 % (18 out of 27) with lower-ampullary cancer. **Conclusion.** The use of a new method of complex therapy for LARC and compliance with the basic principles of surgical oncology allowed the improvement of long-term treatment outcomes by achieving local control of the tumor, contributing to the expansion of indications for performing sphincter-preserving surgeries.

Key words: locally advanced rectal cancer, combined modality treatment, principles of surgical oncology, sphincter-preserving surgeries.

Актуальность

Эффективность лечения больных раком прямой кишки при отсутствии системной диссеминации в основном определяется характером местного распространения опухолевого процесса. Среди этих больных особенно неблагоприятной клинической формой является местнораспространенный рак прямой кишки (МРРПК). Однако в медицинской литературе термин МРРПК не имеет однозначного определения. Одни авторы относят к МРРПК первично нерезектабельные опухоли без системной диссеминации, другие – любые формы заболевания с наличием поражения параректальных лимфати-

ческих узлов либо только опухоли, прорастающие тазовую брюшину или распространяющиеся на соседние органы [1–3]. В клинических рекомендациях ESMO (2017) к МРРПК отнесены опухоли со стадиями заболевания с T3cd с локализацией в нижеампулярном и среднеампулярном отделах, с N1–2 при отсутствии поражения мышц леваторов, а также с EMVI+, однако без поражения мезоректальной фасции (CRM-) [4]. В то же время группа признанных экспертов по лечению МРРПК в составе мультидисциплинарной интернациональной группы The Beyond TME Collaborative (BTMEC) пришла к заключению, что «к местнораспространенному раку

прямой кишки относятся опухоли, для удаления которых в объеме R0-резекции, по результатам предоперационной МРТ, необходимо расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя», т. е. когда имеется поражение мезоректальной капсулы, и в этом случае радикализм операции может быть достигнут только экстрафасциальным выделением и удалением прямой кишки, вплоть до выполнения экзентерации таза [5].

При такой характеристике МРРПК применением стандартных вариантов неоадьювантной комплексной терапии (например, химиолучевой) не всегда удается добиться удовлетворительных результатов лечения. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, при использовании у больных МРРПК неоадьювантной химиолучевой терапии в пролонгированном режиме облучения удалось достоверно снизить частоту локорегионарных рецидивов с 22,6 до 11,4 % ($p=0,0232$), однако при этом безрецидивная выживаемость увеличилась только на 10,1 % (с 46,7 % – при хирургическом лечении до 56,8 % – при химиолучевой терапии) [6]. Поэтому в контексте дальнейшего улучшения отдаленных результатов лечения данной клинической формы рака прямой кишки актуальным является создание таких программ комплексного метода лечения, которые обладали бы более мощным канцерцидным воздействием на опухоль. Одним из направлений в улучшении результатов комплексного лечения больных раком прямой кишки является применение в неоадьювантном режиме концепции полирадиомодификации, основанной на использовании нескольких разнонаправленных радиомодификаторов в процессе лучевой терапии, приводящем к взаимному усилению (потенцированию) радиобиологических эффектов. Данная концепция предложена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и первоначально заключалась в применении двухкомпонентной программы радиомодификации (локальная СВЧ-гипертермия в сочетании с внутриректальным подведением Метронидазола) на фоне лекарственной терапии в режиме «короткого» курса лучевой терапии [1].

В дальнейшем данная концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ при создании новых вариантов комплексного лечения больных раком прямой кишки – как резектабельного, так и местнораспространенного, – с использованием, соответственно, «коротких» и «пролонгированных» курсов лучевой терапии [1]. Однако даже усиливая радиопоражаемость опухоли, особенно при лечении больных с МРРПК, невозможно добиться заметного улучшения отдаленных результатов комплексного лечения без scrupulous соблюдения онкологических принципов при выполнении оперативных вмешательств.

Цель исследования – показать технические особенности и возможные ошибки при соблюдении

принципов онкологической адекватности при оперативных вмешательствах по поводу местнораспространенного рака прямой кишки при использовании нового варианта комплексной терапии.

Материал и методы

Многолетний опыт хирургического лечения больных раком прямой кишки (РПК) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» РФ позволил сформулировать следующие онкологические принципы, которые лежат в основе выполнения онкохирургических вмешательств: онкологическая адекватность; максимальная безопасность; высокая функциональность [7]. Среди указанных онкологических принципов соблюдение онкологической адекватности при выполнении оперативных вмешательств является одним из важнейших условий в улучшении результатов лечения больных раком прямой кишки и заключается в реализации следующих положений: экстрафасциальное выделение прямой кишки при местнораспространенном раке с визуализацией тех анатомических структур малого таза, которые свидетельствуют об адекватности ее выполнения (анатомические ориентиры); онкологически обоснованные дистальная граница пересечения прямой кишки и необходимый объем удаляемой параректальной клетчатки в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке; обоснованность с онкологических позиций при местнораспространенном раке прямой кишки, локализованном на передней полуокружности, совместного удаления фасции Денонвилле и мезоректальной фасции.

В 1931 г. A.L. Abel впервые описал детали выполнения мезоректальной эксцизии при РПК [8]. В 50-х гг. XX века советский хирург С.А. Холдин представил новую методологию хирургических вмешательств по поводу РПК, основанную на принципах фасциально-фулярного иссечения [9]. В последующем английский хирург R.J. Heald выступил активным популяризатором хирургических вмешательств на прямой кишке с иссечением мезоректальной фасции, данная методика получила название тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ). Выполнение ТМЕ позволило улучшить локальный контроль и отдаленные результаты лечения, что послужило основанием для ее возведения в ранг «золотого стандарта» [10].

Мезоректальная фасция представляет собой фиброзный тяж, который определяет латеральный край резекции при выполнении тотальной мезоректумэктомии. При местнораспространенном раке, когда при МРТ диагностировано поражение мезоректальной фасции, показано выделение прямой кишки экстрафасциально до мышц тазового дна. При технически правильно выполненном экстрафасциальном выделении прямой кишки слева должна визуализироваться общая подвздошная вена (рис. 1).

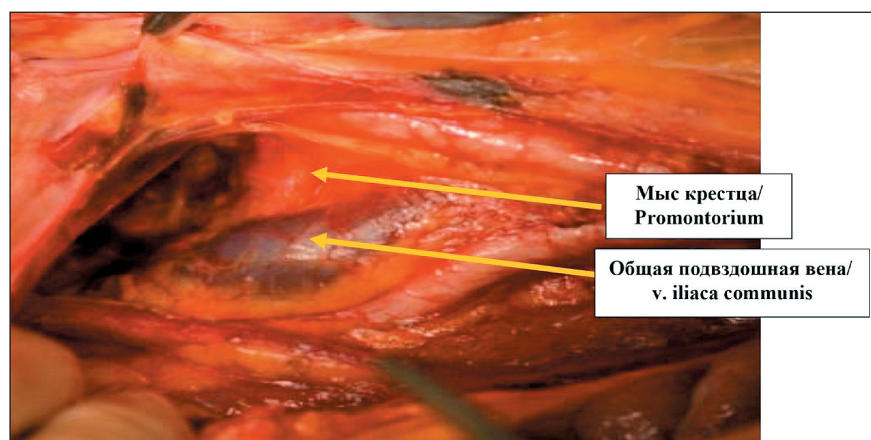


Рис. 1. Визуальная картина после экстрафасциального удаления прямой кишки и двусторонней подвздошной лимфаденэктомии. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Visualization of the common iliac vein after extrafascial excision of the rectum and bilateral iliac lymphadenectomy. Note: created by the authors

Следующим важнейшим моментом в соблюдении принципов онкологической адекватности является определение онкологически обоснованного уровня пересечения прямой кишки дистальнее опухоли при различных локализациях ее в прямой кишке. В настоящее время принято считать, что уровень пересечения прямой кишки при локализации рака в верхне- и среднеампулярном отделах должен быть не менее 2 см от дистального края опухоли, но объем удаляемой параректальной клетчатки при данных локализациях опухоли должен быть больше. Исследование по изучению частоты ретроградного метастазирования при различной локализации опухоли в прямой кишке, проведенное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, позволило получить следующие результаты [1]: из 1245 лимфатических узлов, выделенных у 93 пациентов, у 45 (48,4 %) имелось их метастатическое поражение. При этом у 3 (21,4 %) из 14 пациентов с верхнеампулярной локализацией опухоли диагностированы ретроградные метастазы в лимфатические узлы мезоректума на расстоянии 3–4 см от нижнего края опухоли. В связи с этим уровень дистальной границы резекции параректальной клетчатки должен располагаться не менее чем на 5 см от дистальной границы опухоли. При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки у 7 (15,6 %) из 45 пациентов диагностированы метастазы в ретроградно расположенных лимфатических узлах параректальной клетчатки также на расстоянии 3–4 см от дистального края опухоли. Поэтому оптимальный уровень резекции дистальной границы резекции мезоректума при среднеампулярной локализации рака также должен быть не менее 5 см от дистального края опухоли.

При соблюдении указанного уровня резекции мезоректума с онкологических позиций является допустимым выполнение одного из видов сфинктеросохраняющих операций: низкой передней резекции или брюшно-анальной резекции прямой кишки. Несоблюдение данного технического приема приводит к сохранению части параректальной клетчатки с возможными метастазами опухоли в

лимфатических узлах, что может являться причиной возникновения локорегионарных рецидивов рака.

Следующим моментом соблюдения принципа онкологической адекватности являются особенности внутрискелетного распространения МРРПК при локализации его на передней полуокружности прямой кишки. В этом месте параректальная клетчатка не столь выражена (толщина ее не более 1 мм) и поэтому при выполнении мезоректумэктомии нецелесообразно осуществлять выделение прямой кишки по мезоректальной фасции, а необходимо удалять мезоректальную фасцию вместе с фасцией Денонвиллье. При данной локализации опухоли, особенно в случае МРРПК, выполнение мезоректумэктомии без удаления фасции Денонвиллье может привести к оставлению части мезоректума с пораженными лимфатическими узлами, что снижает радикальность операции.

Тесное соприкосновение двух этих фасций (мезоректальной фасции и фасции Денонвиллье) при локализации МРРПК на передней полуокружности кишки определяет и выбор методики проведения неoadъювантной лучевой или химиолучевой терапии. Для достижения максимальной редукции опухоли и повышения радикальности оперативного вмешательства показано проведение «продолженного», а не «короткого» курса лучевой терапии, с ожиданием эффекта облучения в течение 6–8 нед.

Особенно важным является соблюдение принципов онкологической адекватности оперативных вмешательств при локализации МРРПК в нижнеампулярном отделе, поскольку отдаленные результаты лечения у таких пациентов являются наихудшими по сравнению с опухолями проксимальных отделов прямой кишки. Худшие результаты при локализации опухоли в этом отделе прямой кишки определяет высокая частота метастатического поражения лимфатических узлов параректальной клетчатки. Из 93 пациентов у 34 (36,6 %) опухоль локализовалась в нижнеампулярном отделе прямой кишки, у 21 (61,8 %) – выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов параректальной клетчатки [1].

Другим негативным фактором, ухудшающим отдаленные результаты лечения при раке нижеампулярного отдела прямой кишки, является невыраженность параректальной клетчатки (толщина не больше 1 мм), что при МРРПК приводит к тесной лимфогематогенной взаимосвязи этого отдела прямой кишки с органами мочеполовой системы, снижая радикальность выполняемых операций. Учитывая данное положение, при комплексном лечении МРРПК, особенно при планировании сфинктеросохраняющих операций, необходимо добиваться максимальной редукции опухоли, чтобы обеспечить негативный латеральный край резекции при выполнении оперативных вмешательств. Для решения этой задачи в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» создана оригинальная программа комплексного метода лечения больных раком прямой кишки, основанная на применении концепции полирадиомодификации (локальная СВЧ-гипертермия + полимерная композиция с Метронидазолом) в сочетании с полихимиотерапией (Капецитабин + Оксалиплатин) в процессе пролонгированного курса лучевой терапии в режиме гипотракционирования до СОД 40 Гр [11].

Инновационным моментом в этой программе комплексного лечения больных раком прямой кишки является создание новой лекарственной формы Метронидазола – биополимерная композиция на основе гидрогелевой структурированной биополимерной матрицы, состоящей из биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора ДМСО с инкорпорированным в нее лекарственным препаратом Метронидазол в концентрации 9 % [11].

При использовании данной лекарственной формы удастся достичь радиосенсибилизирующей концентрации препарата в опухоли (более 150 мг/г) и поддерживать ее в течение 8 ч при обеспечении его умеренной токсичности [1]. Длительный контакт Метронидазола происходит за счет набухания и биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы. Альгинат натрия, входящий в состав композиции, обеспечивает необходимую вязкость геля, удобную для длительного удержания его в полости прямой кишки, а содержащиеся микроэлементы (дерибаты бурых морских водорослей) способствуют стиханию воспалительных явлений, снижают кровоточивость и ускоряют регенерацию тканей.

Наряду с созданием оригинальной методики комплексного лечения МРРПК в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ модифицирована техника выполнения брюшно-анальной интерсфинктерной резекции прямой кишки с субтотальной демукозацией анального канала на проктотракторе проксимальнее зубчатой линии и с формированием двухрядного колониального анастомоза [1]. При данном варианте оперативного

вмешательства формирование превентивной колостомы не является обязательной процедурой.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v.13.3 TIBCO Software Inc. Оценивались показатели частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости определялись методом множительных оценок Каплана–Мейера, достоверность различий показателей – лог-ранговым критерием. Статистически значимым различие считалось при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты применения принципов онкологической адекватности при использовании созданного нового варианта комплексной неоадьювантной терапии изучены у 46 пациентов с МРРПК стадии T3cd–4a N1c–2ab M0, CRM+, EMVI+. Анализ непосредственных результатов показал, что послеоперационные осложнения диагностированы лишь у 4 (8,7 %) пациентов и не зафиксировано ни одного летального исхода. Представленная программа комплексного лечения в сочетании с соблюдением описанных выше принципов онкологической адекватности позволила добиться выраженного локального контроля заболевания, при котором локорегионарный рецидив рака диагностирован только у 1 (2,2 %) пациента, отдаленные метастазы – у 4 (8,7 %), показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 81,0 % [11], что значимо выше ($p=0,02$) по сравнению с 56,8 % при лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы в сочетании с приемом Капецитабина [6]. Следует отметить, что достижение таких отдаленных результатов в лечении пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (со степенью распространения опухолевого процесса T3cd–4a N1c–2ab M0, CRM+, EMVI+) стало возможным за счет усиления радиопоражаемости опухоли, что наглядно отражено в показателях лечебного патоморфоза. Изучение лечебного патоморфоза, оцененного по классификации Г.А. Лавниковой с соавт. [12] и О. Dworak et al. [13], показало, что при использовании данного варианта комплексной терапии выраженный лечебный патоморфоз III–IV степени достигнут у 35 (76,1 %) пациентов. Это позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции у 71,7 % (33 из 46) пациентов, причем при нижеампулярной локализации рака – у 66,7 % (18 из 27).

Заключение

Достижение приемлемых с онкологических позиций отдаленных результатов лечения рака прямой кишки с высоким риском прогрессирования, в том числе МРРПК, возможно только в условиях комплексного подхода с использованием «пролонгированной» программы лучевой терапии. Это находит свое подтверждение в полученных отдаленных результатах созданного нового варианта

комплексного лечения с использованием «продолженного» курса лучевой терапии в режиме гиподифракционирования в сочетании с полирадиомодификацией и программой полихимиотерапии. Улучшение отдаленных результатов комплексного метода лечения не представляется возможным без неукоснительного соблюдения принципов онкохирургии, заключающихся в соблюдении адекватной дистальной границы резекции прямой кишки и

объема удаляемой мезоректальной клетчатки. Наряду с повышением эффективности лечения при использовании комплексной неoadъювантной терапии также удастся достичь достаточно высокой частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций, особенно при поражении нижеампулярного отдела прямой кишки, что способствует повышению уровня социальной и трудовой реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. Руководство для врачей. М., 2019. 856 с. [Barsukov Yu.A. Rectal and anal cancer: prospects for combined treatment. Manual for doctors. Moscow, 2019. 856 p. (in Russian)].
2. Capirci C., Rubello D., Pasini F., Galeotti F., Bianchini E., Del Favero G., Panzavolta R., Crepaldi G., Rampin L., Facci E., Gava M., Banti E., Marano G. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(5): 1461–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.064.
3. Horisberger K., Treschl A., Mai S., Barreto-Miranda M., Kienle P., Ströbel P., Erben P., Woernle C., Dinter D., Kähler G., Hochhaus A., Post S., Willeke F., Wenz F., Hofheinz R.D.; MARGIT (Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(5): 1487–93. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.014.
4. Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(s4): 22–40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018; 29(s4). doi: 10.1093/annonc/mdy161.
5. The Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg.* 2013; 100(8): 1009–14. doi: 10.1002/bjs.9192.
6. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Вайнсон А.А., Перевоицков А.Г., Кулушев В.М., Иванов С.В., Хайленко В.А., Николаев А.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Ковалева Ю.Ю., Дудаев З.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки: методические рекомендации. М., 2023. 56 с. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., Aliyev V.A., Vlasov O.A., Vainson A.A., Perevoshchikov A.G., Kulushev V.M., Ivanov S.V., Khailenko V.A., Nikolaev A.V., Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A., Kovaleva Yu.Yu., Dudaev Z.A. Complex treatment of patients with rectal cancer: guidelines. Moscow, 2023. 56 p. (in Russian)].
7. Давыдов М.И. Этюды онкохирургии. М., 2009. 46 с. [Davydov M.I. Etudes in oncosurgery. Moscow, 2009. 46 p. (in Russian)].
8. Abel A.L. The modern treatment of cancer the colon and rectum. *Milwaukee Proc.* 1931; 296–300. Цит. по: Büchler M.W., Heald R.J., Ulrich B., Weits J. (eds). *Rectal Cancer Treatment.* Springer, Berlin, 2005. 280 p.
9. Холдин С.А. Злокачественные новообразования прямой кишки. Л., 1955. 360 с. [Kholdin S.A. Rectal cancer. Leningrad, 1955. 360 p. (in Russian)].
10. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982; 69(10): 613–16.
11. Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Ткачев С.И., Алиев В.А., Власов О.А., Перевоицков А.Г., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Дудаев З.А., Гончаров С.В., Иванов С.М. Методологические аспекты комплексной терапии местнораспространенного рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024; 13(3): 20–26. [Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Tkachev S.I., Aliyev V.A., Vlasov O.A., Perevoshchikov A.G., Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A., Dudaev Z.A., Goncharov S.V., Ivanov S.M. Methodological aspects of complex therapy of locally advanced rectal cancer. *Oncology. P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024; 13(3): 20–26. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20241303120.
12. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В., Кобозева С.А., Червонная Л.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология.* 1978; 23(3): 6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V., Kobozeva S.A., Chervonnaya L.V. Histological method of quantitative assessment of the degree of tumor radiation injury. *Medical Radiology.* 1978; 23(3): 6–9. (in Russian)].
13. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12(1): 19–23. doi: 10.1007/s003840050072.

Поступила/Received 30.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 12.08.2024

Принята к публикации/Accepted 03.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Юрий Андреевич, доктор медицинских наук, главный научный консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5520-9926.

Мамедли Заман Заурович, доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8124-4255. ORCID: 0000-0002-9289-1247.

Власов Олег Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1720-0821. Author ID (Scopus): 57190405546. ORCID: 0000-0003-0695-5177.

Алиев Вячеслав Афондиевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9611-6459.

Кулушев Вадим Маратович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия).

Перевоицков Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, главный научный консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1978-3477.

Дудаев Заурбек Алиханович, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6777-7674. Author ID (Scopus): 57226609635. ORCID: 0000-0002-2826-6658.

Худоеров Джамол Худододович, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Барсуков Юрий Андреевич: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи.

Мамедли Заман Заурович: редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Власов Олег Александрович: сбор материала исследования, статистическая обработка, обзор литературы, написание и редактирование текста статьи, работа с графическим материалом.

Алиев Вячеслав Афондиевич: сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Кулушев Вадим Маратович: сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Перевошников Александр Григорьевич: сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Дудаев Заурбек Алиханович: сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Худоеров Джамол Худододович: сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23), протокол № 3128 от 14.04.10.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Yuri A. Barsukov, MD, DSc, Chief Scientific Advisor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5520-9926.

Zaman Z. Mamedli, MD, DSc, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9289-1247.

Oleg A. Vlasov, MD, DSc, Senior Researcher, Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57190405546. ORCID: 0000-0003-0695-5177.

Vyacheslav A. Aliev, MD, DSc, Leading Researcher, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9611-6459.

Vadim M. Kulushev, MD, PhD, Head of the Surgical Department, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia).

Aleksandr G. Perevoshchikov, MD, DSc, Chief Scientific Advisor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1978-3477.

Zaurbek A. Dudaev, Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 3 (coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57226609635. ORCID: 0000-0002-2826-6658.

Dzhamol Kh. Khudoerov, MD, Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri A. Barsukov: study conception, data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Zaman Z. Mamedli: editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Oleg A. Vlasov: data collection, statistical data analysis, literature review, writing and editing of the manuscript, graphic design.

Vyacheslav A. Aliev: data collection, editing of the manuscript.

Vadim M. Kulushev: data collection, editing of the manuscript.

Aleksandr G. Perevoshchikov: data collection, editing of the manuscript.

Zaurbek A. Dudaev: data collection, editing of the manuscript.

Dzhamol Kh. Khudoerov: data collection, editing of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia), protocol No. 3128 dated April 14, 2010.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Гамаюнов С.В., Ашимов Э.А., Киселев Н.М., Каров В.А., Спиридонов М.А., Заречнова Н.В., Загайнов В.Е. Анализ результатов хирургического лечения рака почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены: опыт одного центра. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-93-102
For citation: Gamayunov S.V., Ashimov E.A., Kiselev N.M., Karov V.A., Spiridonov M.A., Zarechnova N.V., Zagaynov V.E. Analysis of surgical treatment outcomes for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombosis: a single-center experience. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 93–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-93-102

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

С.В. Гамаюнов^{1,2}, Э.А. Ашимов^{1,2}, Н.М. Киселев^{1,2}, В.А. Каров¹,
М.А. Спиридонов¹, Н.В. Заречнова^{1,2}, В.Е. Загайнов^{1,2}

¹ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»
Минздрава России

Россия, 603163, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Аннотация

Цель исследования – анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака почки (РП) с опухолевым тромбозом нижней полой вены (ОТНПВ) на базе одного онкологического центра. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ данных 25 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу локального и распространенного РП с ОТНПВ с 01.2021 по 12.2022 г. Медиана наблюдения за пациентами составила 21 мес (ДИ 95 % 14,3–33 мес). Больные распределены на группы согласно классификации Mayo по ОТНПВ: I тип – 8, II тип – 8, III тип – 9 пациентов. **Результаты.** Резекция НПВ: тангенциальная выполнена 20 (80 %), циркулярная – 3 (12 %), экстирпация НПВ – 2 (8 %) пациентам. Медиана интраоперационной кровопотери – 600 мл (от 250 до 1700 мл). Частота послеоперационных осложнений – 28 %, распределение по классам Clavien–Dindo: III – 4, IV – 2, V – 1, выявлено увеличение частоты осложнений III–IV класса у пациентов с Mayo III, однако значимых различий не отмечено ($p=0,153$). Наиболее частым осложнением было острое повреждение почек. Двум (8 %) пациентам потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Один пациент умер по причине сепсиса. Значимые различия получены при оценке показателей кровопотери ($p=0,003$), количества гемотрансфузий эритроцитарной взвеси ($p=0,006$), времени оперативного вмешательства ($p=0,014$), и они превалировали в группе с уровнем тромба Mayo III. Однако медиана продолжительности пребывания в стационаре не отличалась в подгруппах ($p=0,978$) и составила 6 койко-дней – в диапазоне от 4 до 20 дней в общей группе. Тридцатидневная послеоперационная летальность составила 4 %. **Заключение.** Наш опыт показывает, что хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбом нижней полой вены осуществимо и обеспечивает приемлемые хирургические и онкологические результаты. Однако частота осложнений и послеоперационная летальность выше у пациентов с уровнем тромба Mayo III, что требует тщательной селекции больных.

Ключевые слова: рак почки, тромбоз нижней полой вены, резекция нижней полой вены, хирургическое лечение.

ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OUTCOMES FOR RENAL CELL CARCINOMA WITH INFERIOR VENA CAVA TUMOR THROMBOSIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

S.V. Gamayunov^{1,2}, E.A. Ashimov^{1,2}, N.M. Kiselev^{1,2}, V.A. Karov¹,
M.A. Spiridonov¹, N.V. Zarechnova^{1,2}, V.E. Zagainov^{1,2}

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia
11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia
10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

The purpose of the study was to analyze surgical treatment outcomes for renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava tumor thrombosis (IVC-TT) on the basis of one cancer center. **Material and Methods.** A retrospective analysis of treatment outcomes of 25 patients with locally advanced and metastatic RCC with IVC-TT, who underwent surgery from 01.2021 to 12.2022, was carried out. The median follow-up was 21 months (95 % CI 14.3–33 months). The patients were divided into groups according to the Mayo IVC-TT classification: Type I: 8 patients, type II: 8 patients, and type III: 9 patients. **Results.** Tangential IVC resection was done in 20 (80 %) cases, circular-in 3 (12 %) cases, and IVC extirpation was done in 2 (8 %) cases. The median intraoperative blood loss was 600 ml (from 250 to 1700 ml). The incidence of postoperative complications was 28 %, distribution by Clavien–Dindo classes was: III – 4, IV – 2, V – 1, an increase in the incidence of complications of class III–IV was revealed in patients with Mayo type III, however, no statistically significant differences were found ($p=0.153$). The most common complication was acute kidney injury. Two (8 %) patients required repeated surgical intervention. One patient died due to sepsis. Statistically significant differences were obtained in blood loss ($p=0.003$), the number of erythrocyte suspension blood transfusions ($p=0.006$), and the time of surgery ($p=0.014$) and prevailed in the group with the Mayo III level. However, the median length of hospital stay did not differ in the subgroups ($p=0.978$) and amounted to 6 bed days in the range from 4 to 20 days in the general group. The 30-day postoperative mortality rate was 4 %. **Conclusion.** Our experience has shown that surgical treatment of RCC with IVC-TT is feasible and provides acceptable surgical and oncological outcomes. However, the complication rate and postoperative mortality are higher in patients with Mayo III thrombus levels, requiring careful patient selection.

Key words: renal cell carcinoma, thrombosis of the inferior vena cava, resection of the inferior vena cava, surgical treatment.

Актуальность

Заболеваемость раком почки (РП) ежегодно растет, за последнее десятилетие прирост во всем мире составил почти 10 %. За 2020 г., согласно данным GLOBOCAN, впервые диагностировано 431 288 случаев РП, при этом смертность от заболевания составила 179 368 случаев [1]. Хотя рак почки составляет 2 % от всех злокачественных новообразований, в развитых странах этот показатель вдвое больше [2].

Одним из осложнений РП является образование опухолевых тромбов в просвете почечных вен и нижней полой вены (НПВ). Приблизительно у 4–10 % пациентов с РП на момент постановки диагноза диагностируется опухолевый тромбоз НПВ, у 1–3 % пациентов апикальная часть тромба локализуется в правом предсердии [3]. Нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ является оптимальной опцией лечения пациентов с локализованной формой РП и может рассматриваться при наличии отдаленных метастатических очагов [4–7].

Пятилетняя общая выживаемость у пациентов после радикальной операции составляет 40–65 %,

тогда как у пациентов без хирургического лечения, получавших только лекарственную терапию, однолетняя общая выживаемость не превышает 29 % [8]. Как правило, лекарственная терапия у пациентов с опухолевым тромбозом нижней полой вены (ОТНПВ) лимитирована риском развития жизнеугрожающих осложнений [9]. В настоящее время опция хирургического лечения ОТНПВ сопряжена с высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности [10]. Согласно статистическим данным крупных онкологических клиник, послеоперационная летальность в среднем варьируется от 2 до 10 %, а в некоторых клиниках она достигала 40 % [11–14]. В связи с этим хирургическое лечение РП с ОТНПВ является прерогативой крупных высокопоточковых онкологических центров.

Целью исследования явился анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака почки (РП) с опухолевым тромбозом нижней полой вены (ОТНПВ) на базе одного онкологического центра.

Материал и методы

Ретроспективный анализ 25 медицинских карт стационарных пациентов с диагнозом РП с ОНПВ за период с января 2021 г. по декабрь 2022 г., получивших хирургическое лечение в условиях ГАУЗ НО НИИКО НОКОД, г. Нижний Новгород, Россия. Критерии включения: возраст пациентов 18–85 лет включительно, гистологический тип опухоли (светлоклеточный, хромофобный, папиллярный), наличие ОНПВ.

Клинико-морфологическая характеристика пациентов отражена в таблице. Медиана возраста составила 66 лет – в диапазоне от 34 до 82 лет. В группе преобладали женщины – 64 %. Медиана индекса массы тела – 27,1 кг/м² (в диапазоне от 15,7 до 41,3 кг/м²). Индекс коморбидности по Charlson $4,9 \pm 1,9$. В основной группе пациентов выявлена артериальная гипертензия различной степени – 20 (80 %) и сахарный диабет 2-го типа – 5 (20 %), а у 10 (40 %) пациентов диагностировано варикозное

Таблица/Table

Клинико-морфологическая характеристика пациентов, результаты хирургического лечения
Clinical and morphological characteristics of patients, results of surgical treatment

Параметры/Parameters		Всего/ Total	Уровень тромба по Mayo/Blood clot level by Mayo			p-value
			I	II	III	
Количество пациентов/Number of patients		25	8	8	9	
Пол/Gender	Мужской/Male	9 (36 %)	2 (22,2 %)	2 (22,2 %)	5 (55,6 %)	0,311
	Женский/Female	16 (64 %)	6 (37,5 %)	6 (37,5 %)	4 (25 %)	
Возраст, лет/Age, years		66 (34–82)	68,5 (57–82)	63 (54–72)	63 (34–77)	0,172
ИМТ, кг/м ² /BMI (body mass index), kg/m ²		27,1 (15,7–41,5)	25,5 (19,8–34,4)	29,4 (26,0–41,5)	22,4 (15,7–36,7)	0,084
Размер опухоли, см/Tumor size, cm		10 (4–20)	8 (4–11)	11,5 (7–20)	13 (5–18)	0,031 ¹
Локализация опухоли/ Localization of the tumor	Справа/Right	17 (68 %)	5 (29,4 %)	5 (29,4 %)	7 (41,2 %)	0,734
	Слева/Left	8 (32 %)	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	2 (25,0 %)	
Послеоперационный койко-день/ Postoperative days		6 (4–23)	6,5 (4–13)	6,5 (4–18)	6 (5–23)	0,978
Кровопотеря, мл/Volume of blood lost, ml		600 (250–1700)	350 (250–600)	600 (400–800)	800 (300–1700)	0,003 ¹
Кол-во гемотрансфузий эр. массы, пакет/ Number of hemotransfusion RBC, units of blood		16	0	4 (25 %)	12 (75 %)	0,006 ¹
Время операции, мин/Surgery times, min		205 (75–360)	162 (75–230)	210 (170–360)	230 (170–300)	0,014 ¹
Гистотип опухоли/ Histological type of tumor	Светлоклеточный/ Clear cell	20 (80 %)	6 (30 %)	8 (40 %)	6 (30 %)	0,505
	Папиллярный/ Papillary	3 (12 %)	1 (33,3 %)	0	3 (66,7 %)	
	Хромофобный/ Chromophobe	2 (8 %)	1 (50 %)	0	1 (50 %)	
	I	2 (8 %)	1 (50 %)	0	1 (50 %)	
Степень дифференцировки/ Fuhrman grade by Fuhrman	II	14 (56 %)	6 (42,8 %)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	0,679
	III	4 (16 %)	0	2 (50 %)	2 (50 %)	
	IV	5 (20 %)	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	
	IV	5 (20 %)	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	
Позитивный край резекции R1/ Positive surgical margin R1		3 (12 %)	0	1 (33,4 %)	2 (66,6 %)	0,331
Инвазия в стенку НПВ/ Inferior vena cava invasion		4 (16 %)	0	1 (25 %)	3 (75 %)	0,043 ¹
pN1		9 (36 %)	2 (22,2 %)	5 (55,6 %)	2 (22,2 %)	0,150
Отдаленные метастазы/Distant metastases		7 (28 %)	1 (14,3 %)	3 (42,9 %)	3 (42,9 %)	0,487
Послеоперационные осложнения		Всего/Total	7 (28 %)			0,153
по Clavien–Dindo/ Postoperative complications by Clavien–Dindo	IIIa–IIIb	4	0	1 (25 %)	3 (75 %)	
	IV	2	0	1 (50 %)	1 (50 %)	
	V	1	0	0	1 (100 %)	

Примечания: ¹ – различия статистически значимы ($p < 0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: ¹ – statistically significant ($p < 0,05$); created by the authors.

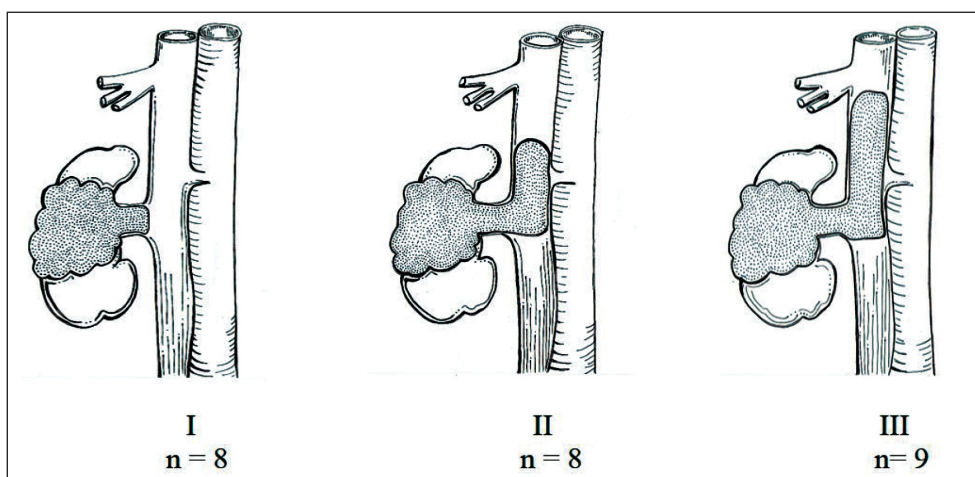


Рис. 1. Уровень опухолевого тромбоза нижней полой вены по классификации Mayo. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Inferior vena cava thrombus extension classified by Mayo. Note: created by the authors

расширение вен нижних конечностей без признаков воспаления и тромбоза.

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, по данным которой был определен уровень ОТНПВ согласно классификации Mayo [15]. Распределение пациентов по классификации Mayo представлено на рис. 1. Патологоанатомическое стадирование pTNM проводилось в соответствии с системой UICC TNM classification (8th edition) [16]. У 7 (28 %) пациентов выявлены отдаленные метастазы РП: у 3 – в отдаленные лимфатические узлы (забрюшинные, внутригрудные), у 3 – в легкие (в количестве не более 5), у 1 – в надпочечник. Пациенты с синхронным метастатическим процессом РП с ОТНПВ в один из органов-мишеней включались в исследование при функционально сохранном состоянии ECOG 0–1 и с хорошим прогнозом по модели IMDC – в послеоперационном периоде они имели перспективу быть кандидатами на лекарственную противоопухолевую терапию.

Операция выполнялась в одних руках без смены оперирующего хирурга. Хирургическое вмешательство проводилось в зависимости от уровня ОТНПВ. Предоперационная эмболизация почечной артерии не выполнялась. Перед проведением резекционного вмешательства выполнялась мобилизация по Cattell–Braasch, дополненная мобилизацией печени по Langenbuch в группе Mayo II–III, с полным контролем супрагепатического сегмента НПВ трасдиафрагмальным доступом, инфрагепатического и инфраренального отдела НПВ. Резекция, тромбэктомия из НПВ и реконструкция выполнялись в условиях тотальной сосудистой изоляции, без применения каво-кавального шунтирования, аутогемотрасфузии системой Cell-saver и без использования аппарата искусственного кровообращения. После этапа реконструкции

удалялся препарат, единым комплексом (en-bloc). С целью оценки гемодинамических показателей всем пациентам интраоперационно выполнялось ультразвуковое триплексное исследование НПВ и почечных сосудов.

Все операции выполнялись в условиях ингаляционной анестезии. Во время операции и в течение не менее 12 ч после нее контроль гемодинамики осуществлялся с использованием инвазивного мониторинга АД посредством катетеризации а. radialis. Инфузионная программа формировалась индивидуально для каждого пациента и имела задачей поддержание следующих целевых параметров: АДср более 65 мм рт. ст., вариабельность пульсового давления 10 %, диурез не менее 0,5 мл/кг×ч, а-в pCO₂ не более 6 мм рт. ст., гемоглобин не менее 80 г/л, гематокрит не менее 30 %, ScvO₂ 65–75 %. В послеоперационном периоде всем пациентам каждые 12 ч с целью оценки волемии проводился PLR тест. В структуре инфузионной программы основное место занимали полиионные сбалансированные кристаллоиды, эритроцитная масса – для коррекции анемии, синтетические коллоидные препараты не использовались, при необходимости поддержания онкотического давления использовался 10 % раствор альбумина.

Анализ данных, систематизация полученной информации и визуализация осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM® SPSS Statistics v.26. Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей использовался критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели описывались при помощи значений медианы (Me) с указанием минимальных и максимальных значений (min-max) вместо квартилей Q1–Q3. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении нескольких выборок ко-

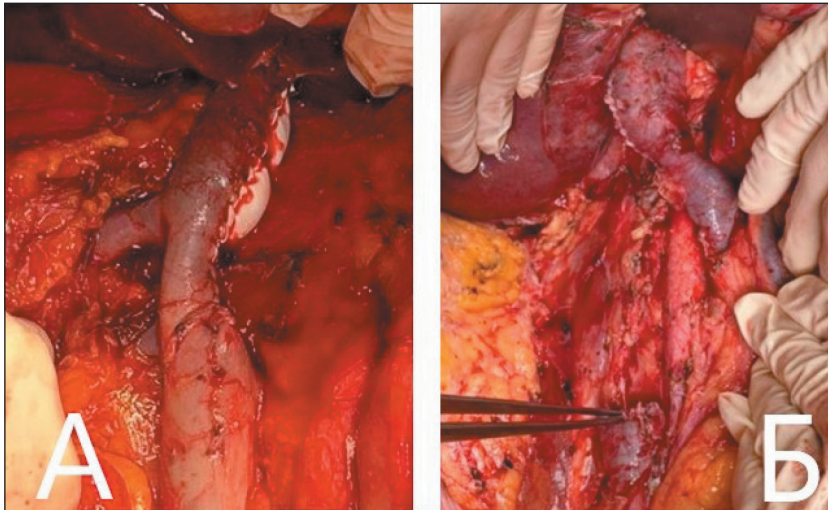


Рис. 2. Интраоперационный вид резецированной нижней полой вены: А – левосторонняя нефрэктомия с тромбэктомией, тангенциальной резекцией нижней полой вены и реконструкцией PTFE-графтом; Б – правосторонняя нефрэктомия с экстирпацией и тромбэктомией из нижней полой вены. Примечание: фотографии выполнены авторами

Fig. 2. Intraoperative view of the resected inferior vena cava: А – left nephrectomy with thrombectomy, tangential resection of the inferior vena cava and reconstruction with a PTFE graft; Б – right nephrectomy with excision and thrombectomy from the inferior vena cava. Note: created by the authors

личественных данных использовался критерий Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами дополнительно проводился парный анализ при помощи критерия Данна. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Достоверными различия считались при $p < 0,05$. Выживаемость пациентов оценивалась путем построения кривой по методу Каплана–Майера.

Результаты

После предоперационной подготовки всем пациентам выполнено оперативное вмешательство, в основном в объеме нефрэктомии справа – в 17 (68 %) случаях. Медиана размера опухоли была 10 см – в диапазоне от 4 до 20 см, значительно отличался размер опухоли в зависимости от уровня тромба и превалировала в группе Mayo III ($p = 0,031$). Резекция НПВ: тангенциальная выполнена 20 (80 %), циркулярная – 3 (12 %) и экстирпация НПВ – 2 (8 %) пациентам. В 3 случаях использован полипропиленовый протез (PTFE): в 1 случае – при тангенциальной резекции полуокружности НПВ (180°) в виде заплаты, в 2 случаях – при циркулярной резекции с диастазом более 3 см в виде сосудистого протеза PTFE с кольцами (рис. 2).

Медиана продолжительности операции составила 205 мин – в диапазоне от 100 до 360 мин. Медиана интраоперационной кровопотери – 600 мл (от 250 до 1700 мл). Гемотрансфузия эритроцитарной взвесью в послеоперационном периоде выполнялась в 8 (32 %) случаях. Суммарно использовано 16 пакетов эритроцитарной массы: Mayo II – 4, Mayo III – 12. Значимые различия получены при оценке показателей кровопотери ($p = 0,003$), количества гемотрансфузий эритроцитарной взвеси ($p = 0,006$), времени оперативного вмешательства ($p = 0,014$) и превалировали в группе Mayo III. Медиана продолжительности пребывания в стационаре не отличалась в подгруппах ($p = 0,978$) и составила 6 койко-дней – в диапазоне от 4 до 20 дней в общей группе. Частота значимых

послеоперационных осложнений составила 28 %, распределение по классам Clavien–Dindo: III – 4, IV – 2, V – 1. При групповом анализе выявлено увеличение частоты осложнений III–V класса у пациентов с Mayo III, однако значимых различий не получено ($p = 0,153$). Наиболее частым осложнением было острое повреждение почек. Двум (8 %) пациентам потребовалась повторная операция. Один пациент умер от сепсиса, что составило 4 % 30-дневной послеоперационной летальности.

Преимущественной гистологической формой РП был светлоклеточный почечно-клеточный рак – 20 (80 %) случаев. Оценена степень дифференцировки РП по Fuhrman: G1 – 2 (8 %), G2 – 14 (56 %), G3 – 4 (16 %), G4 – 5 (20 %). У 9 (36 %) пациентов при гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Истинная инвазия в стенку НПВ подтверждена у 4 (16 %) пациентов, значимо превалировала в группе Mayo III ($p = 0,043$). R1-резекции выполнены в 3 (12 %) случаях по краю роста опухоли в забрюшинную клетчатку. Противоопухолевую лекарственную терапию после хирургического вмешательства получили 6 из 7 пациентов с отдаленными метастазами, одному больному с метастатическим поражением ипсилатерального надпочечника, который был удален во время хирургического вмешательства, адъювантная терапия не назначалась.

Медиана наблюдения за пациентами составила 21 мес (ДИ 95 % 14,3–33 мес). Одногодичная общая выживаемость составила 92 %. Медиана общей выживаемости при построении кривой Kaplan–Meier не достигнута (рис. 3).

Обсуждение

Наличие опухолевого тромба в венах, поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы являются ключевыми факторами для определения стадии РП по классификации TNM 8-й редакции [16]. В соответствии с действующими клиническими рекомендация-

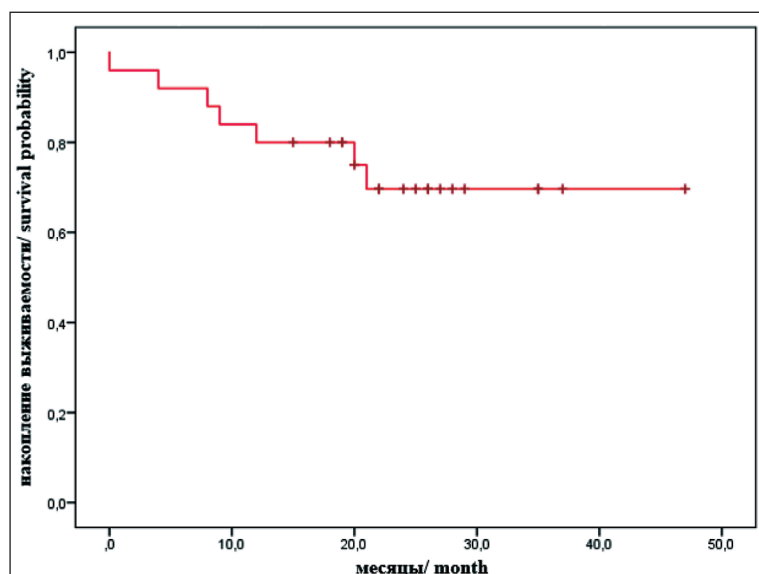


Рис. 3. Кривая общей выживаемости по Каплану–Майеру. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Kaplan–Meier overall survival curve.
Note: created by the authors

ми Министерства здравоохранения Российской Федерации ранние формы ПКР (T1–2N0M0) являются показанием для хирургического лечения при условии функциональной операбельности пациента. Местнораспространенные опухоли (T3–4N1M0) являются показанием к расширенному хирургическому лечению при необходимости с резекцией соседних структур, тромбэктомией и аорто-кавальной лимфодиссекцией. Наибольший интерес и дискуссии в плане тактики лечения вызывают случаи РП с опухолевым тромбом в НПВ и наличием отдаленных метастазов. Актуальность исследований в данном направлении определяется значительным увеличением эффективности современной лекарственной терапии, что позволило рассматривать данную когорту пациентов на хирургическое лечение [17]. Первая успешная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ выполнена в 1913 г. [18]. Спустя годы данная хирургическая манипуляция стала безопасным и эффективным методом лечения РП ОТНПВ, однако технические сложности и частота послеоперационных осложнений остаются актуальной темой обсуждений.

В нашем исследовании мы провели анализ данных 25 пациентов с 2021 по 2022 г. с диагнозом РП с ОТНПВ, ниже уровня диафрагмы (по классификации Mayo I–III). При этом каждая группа была практически равной. Тип 0 и IV по Mayo не включены в исследование ввиду того, что уровень тромбоза Mayo 0 не отличается по хирургической технике от стандартной нефрэктомии и не требует манипуляций с НПВ, а уровень IV Mayo требует вмешательства не только на НПВ, но и на сердце с применением искусственного кровообращения.

Нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ представляет собой сложную хирургическую операцию с элементами сосудистых реконструкций, особенно при большом объеме опухолевой массы и высоком уровне опухолевого тромба. Техника

хирургического вмешательства зависит от крапильной распространенности тромба НПВ [12, 14, 15]. Подпеченочный тромб НПВ (тип I–II) можно безопасно удалить путем сосудистой изоляции ретропеченочного сегмента НПВ. С другой стороны, тромб, распространяющийся на правое предсердие, требует обязательного широкого торакоабдоминального доступа с искусственным кровообращением.

Предыдущее многоцентровое исследование с участием 2 147 пациентов из 22 учреждений США и Европы продемонстрировало 34 % послеоперационных осложнений: 13 % были отнесены к III–V классу по Clavien–Dindo. Смертность составила 2 % в течение 30 дней, а высокий уровень опухолевого тромба был связан с увеличением частоты осложнений ($p=0,03$) [19]. В нашей серии пациентов размер опухолевой массы, интраоперационная кровопотеря, количество гемотрансфузий, время оперативного вмешательства и частота истинной инвазии в стенку НПВ возрастали в зависимости от уровня тромбоза и были статистически значимо выше у пациентов в группе Mayo III ($p<0,01$). При этом прямо пропорционально увеличивалась частота осложнений класса III–V по Clavien–Dindo. В группе Mayo III – 57,1 % от общего числа тяжелых осложнений, однако статистической достоверности не получено.

По данным различных авторов, 30-дневная летальность при подобных операциях варьирует от 1,5 % до 10 %. Послеоперационная летальность в зависимости от уровня опухолевого тромба составляет 18, 20, 26 и 47 % для I, II, III, и IV типа по Mayo соответственно [20–22]. В нашей когорте пациентов 30-дневная летальность составила 4 %, что сопоставимо с литературными данными.

Предложены различные методы уменьшения интраоперационной кровопотери и периоперационных осложнений, и самый большой интерес и

дискуссию вызывает вопрос предоперационной эмболизации почечных артерий (ЭПА) [20, 23]. ЭПА обычно выполняется в день либо накануне операции, и зачастую перекрытием притока крови к почке, уменьшается интраоперационная кровопотеря, объем опухолевой массы [24]. Исследование Кливлендской клиники продемонстрировало значительный риск осложнений и послеоперационной летальности у пациентов после ЭПА (HR 5,5, $p=0,03$), что было также показано в метаанализе авторов из Нью-Джерси [25, 26]. Однако недавнее исследование G. Tang et al. подтвердило снижение интраоперационной кровопотери и трансфузий у пациентов с ЭПА ($p<0,03$) [27]. Примечательно, что пациенты из исследования клиники Кливленда имели высокий уровень опухолевых тромбов (Mayo III–IV) по сравнению с исследованием G. Tang et al. В нашей серии предоперационная ЭПА не проводилась.

Литературные данные и наши результаты подтверждают, что радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ является эффективной хирургической операцией. Отмечена достоверно лучшая выживаемость у пациентов с РП ОНПВ после хирургического лечения по сравнению с нелечеными. В исследовании клиники Балтимор медиана общей выживаемости была 21,5 мес и 1-годичная общая выживаемость составила 75,5 % [21]. В нашем исследовании 1-годичная общая выживаемость составила 92 % после нефрэктомии с тромбэктомией, что несколько выше данных литературы (29–75,5 %), возможно, это связано с более тщательной селекцией пациентов и невключением пациентов с уровнем тромбоза НПВ Mayo IV.

Интересным представляется вопрос последовательности хирургического и лекарственного этапов лечения. В исследовании EORTC SURTIME показано, что отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после индукционной терапии Сунитинибом у больных группы промежуточного риска приводит к увеличению ОВ (32,4 vs 15,0 мес) [28]. С ингибиторами контрольных точек подобных исследований не было. Но при анализе ответа опухоли при ПКР даже на наиболее эффективных схемах комбинированной терапии (Ипилимумаб + Ниволумаб) только 34 % пациентов характе-

ризуются частичным ответом таргетных очагов [29]. Исследование NAXIVA показало редукцию протяженности тромба у 7/21 пациентов (35 %) после приема Акситиниба в течение 8 нед. Однако все пациенты в данном исследовании характеризовались хорошим статусом ECOG (ECOG-0 – 13, ECOG-1 – 8 пациентов) и преимущественно тромбами низкого уровня: почечная вена Mayo 0 – 4, I уровень по Mayo – 3, II уровень – 9, III уровень – 2 и IV уровень – 2 пациента [30]. Частота объективного ответа у 1/3 пациентов, сложность проведения лекарственной терапии на фоне некупированных осложнений и высокий риск фатальных исходов при некупированной гематурии и флотирующем тромбозе НПВ предполагают на первом этапе выбор в пользу хирургического лечения.

Метастатический РП с опухолевым тромбом НПВ встречается в 30–50 % случаев, а роль циторедуктивной нефрэктомии оспаривается [31, 32]. Нефрэктомия и полное удаление опухолевого тромба являются ключом к противоопухолевой лекарственной терапии, улучшению качества жизни и общей выживаемости [31–33]. В наше исследование были включены 7 пациентов с отдаленными метастазами, которым первым этапом было выполнено оперативное вмешательство по удалению первичной опухоли с тромбом в НПВ. В послеоперационном периоде 85,7 % пациентов получили лекарственную противоопухолевую терапию, одному пациенту одномоментно удален метастатически пораженный ипсилатеральный надпочечник, что говорит о возможном выборе в качестве опции лечения у тщательно отобранных пациентов, обсужденных на мультидисциплинарном консилиуме.

Заключение

Наш опыт показал, что хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбом нижней полой вены осуществимо и обеспечивает приемлемые хирургические и онкологические результаты. Однако частота послеоперационных осложнений и летальность возрастают у пациентов с высоким уровнем опухолевого тромба, что требует более тщательной селекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020; 11(3): 79–87. doi: 10.14740/wjon1279.
3. Tohi Y., Makita N., Suzuki I., Suzuki R., Kubota M., Sugino Y., Inoue K., Kawakita M. En bloc laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy: A single-institution experience. *Int J Urol.* 2019; 26(3): 363–8. doi: 10.1111/iju.13873.
4. Powles T., Albiges L., Bex A., Grünwald V., Porta C., Procopio G., Schmidinger M., Suárez C., de Velasco G.; ESMO

Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1511–9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.014.

5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Alva A., Baine M., Beckermann K., Carlo M.I., Choueiri T.K., Costello B.A., Derveesh I.H., Desai A., Ged Y., George S., Gore J.L., Haas N., Hancock S.L., Kapur P., Kyriakopoulos C., Lam E.T., Lara P.N., Lau C., Lewis B., Madoff D.C., Manley B., Michaelson M.D., Morlatavi A., Nandagopal L., Plimack E.R., Ponsky L., Ramalingam S., Shuch B., Smith Z.L., Sosman J., Dwyer M.A., Gurski L.A., Motzer A. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(1): 71–90. doi: 10.6004/jnccn.2022.0001.
6. Singer E.A., Rumble R.B., van Veldhuizen P.J. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline

Q&A. *JCO Oncol Pract.* 2023; 19(3): 127–31. doi: 10.1200/OP.22.00660.

7. Mason N.T., Joshi V.B., Adashek J.J., Kim Y., Shah S.S., Schneider A.M., Chadha J., Jim H.S.L., Byrne M.M., Gilbert S.M., Manley B.J., Spiess P.E., Chahoud J. Cost Effectiveness of Treatment Sequences in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol.* 2023; 6(3): 331–8. doi: 10.1016/j.euo.2023.01.011.

8. Wang B.S., Li Y.Z., Fang Y.Y., Zhang S.D., Ma L.L. Imaging predictors for assessment of inferior vena cava wall invasion in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava tumor thrombus: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(17): 2078–83. doi: 10.1097/CM9.0000000000000828.

9. Liu Z., Li L., Hong P., Zhu G., Tang S., Zhao X., Zhang Q., Wang G., He W., Zhang H., Xue H., Cui L., Ge H., Jiang J., Zhang S., Cao F., Yan J., Ma F., Liu C., Ma L., Wang S. A Predictive Model for Tumor Invasion of the Inferior Vena Cava Wall Using Multimodal Imaging in Patients with Renal Cell Carcinoma and Inferior Vena Cava Tumor Thrombus. *Biomed Res Int.* 2020. doi: 10.1155/2020/9530618.

10. Yuan S.M. Surgical treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Surg Today.* 2022; 52(8): 1125–33. doi: 10.1007/s00595-021-02429-9.

11. Garg H., Psutka S.P., Hakimi A.A., Kim H.L., Mansour A.M., Pruthi D.K., Liss M.A., Wang H., Gaspard C.S., Ramamurthy C., Svatek R.S., Kaushik D. A Decade of Robotic-Assisted Radical Nephrectomy with Inferior Vena Cava Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol.* 2022; 208(3): 542–60. doi: 10.1097/JU.0000000000002829.

12. Tabbara M.M., Ciancio G. Surgical treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Surg Today.* 2023; 53(7): 855–6. doi: 10.1007/s00595-022-02514-7.

13. Bercezi A., Flasko T., Szerafin T., Thomas B., Bacso Z., Bercezi C. Surgical Management and Outcome of Renal Cell Carcinoma with Inferior Vena Cava Tumor Thrombus. *Urol Int.* 2017; 99(3): 267–71. doi: 10.1159/000464108.

14. Liu Z., Zhang Q., Zhao X., Zhu G., Tang S., Hong P., Ge L., Zhang S., Wang G., Tian X., Zhang H., Liu C., Ma L. Inferior vena cava interruption in renal cell carcinoma with tumor thrombus: surgical strategy and perioperative results. *BMC Surg.* 2021; 21(1): 402. doi: 10.1186/s12893-021-01400-2.

15. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int.* 2004; 94(1): 33–41. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.

16. Kandori S., Kojima T., Nishiyama H. The updated points of TNM classification of urological cancers in the 8th edition of AJCC and UICC. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(5): 421–25. doi: 10.1093/jjco/hyz017.

17. Aldin A., Besiroglu B., Adams A., Monsef I., Piechotta V., Tomlinson E., Hornbach C., Dressen N., Goldkuhle M., Maisch P., Dahm P., Heidenreich A., Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 5(5). doi: 10.1002/14651858.CD013798.pub2.

18. Berg A.A. Malignant hypernephroma of the kidney, its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure. *Surg Gynecol Obstet.* 1913; 17: 463–71.

19. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromecki T., Ciancio G., Daneshmand S., Evans C.P., Gontero P., Haferkamp A., Hohenfellner M., Huang W.C., Koppie T.M., Master V.A., Matloob R., McKiernan J.M., Mlynarczyk C.M., Montorsi F., Nguyen H.G., Novara G., Pahernik S., Palou J., Pruthi R.S., Ramaswamy K., Faba O.R., Russo P., Shariat S.F., Spahn M., Terrone C., Tilki D., Vergho D., Wallen E.M., Xylinas E., Zigeuner R., Libertino J.A. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep.* 2014; 15(5): 404. doi: 10.1007/s11934-014-0404-7.

20. Haidar G.M., Hicks T.D., El-Sayed H.F., Davies M.G. Treatment options and outcomes for caval thrombectomy and resection for renal cell carcinoma. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017; 5(3): 430–6. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.011.

21. Horynecka Z., Jabłońska B., Kurek A., Lekstan A., Piaszczyński M., Mrowiec S., Oczkowiec G., Król R. Analysis of

surgical outcomes in 102 patients with renal cell carcinoma with venous tumor thrombus: A retrospective observational single-center study. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(40). doi: 10.1097/MD.00000000000030808.

22. Rehman Z.U., Ather M.H., Aziz W. Surgical Interventions for Renal Cell Carcinoma with Thrombus Extending into the Inferior Vena Cava: A Multidisciplinary Approach. *Ann Vasc Dis.* 2019; 12(1): 55–59. doi: 10.3400/avd.18-00150.

23. Agochukwu N., Shuch B. Clinical management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *World J Urol.* 2014; 32(3): 581–9. doi: 10.1007/s00345-014-1276-7.

24. Rooseno G., Hakim L., Djojodimedjo T. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of preoperative renal artery embolization prior to radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Is it necessary? *Arch Ital Urol Androl.* 2023; 95(4). doi: 10.4081/aiua.2023.12018.

25. Subramanian V.S., Stephenson A.J., Goldfarb D.A., Ferguson A.F., Novick A.C., Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology.* 2009; 74(1): 154–9. doi: 10.1016/j.urol.2008.12.084.

26. Shanmugasundaram S., Cieslak J.A., Sare A., Chandra V., Shukla P.A., Kumar A. Preoperative embolization of renal cell carcinoma prior to partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Imaging.* 2021; 76: 205–12. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.04.021.

27. Tang G., Chen X., Wang J., He W., Niu Z. Adjuvant instant preoperative renal artery embolization facilitates the radical nephrectomy and thrombectomy in locally advanced renal cancer with venous thrombus: a retrospective study of 54 cases. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1): 206. doi: 10.1186/s12957-020-01985-7.

28. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U., van Velthoven R., Del Pilar Laguna M., Wood L., van Melick H.H.E., Aarts M.J., Lattouf J.B., Powles T., de Jong I.J., Rottey S., Tombal B., Marreud S., Collette S., Collette L., Haanen J. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 164–70. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 271. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0117.

29. Tannir N.M., Albiges L., McDermott D.F., Burotto M., Choueiri T.K., Hammers H.J., Barthélémy P., Plimack E.R., Porta C., George S., Donskov F., Atkins M.B., Gurney H., Kollmannsberger C.K., Grimm M.O., Barrios C., Tomita Y., Castellano D., Grünwald V., Rini B.I., Jiang R., Desilva H., Fedorov V., Lee C.W., Motzer R.J. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol.* 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.07.727.

30. Stewart G.D., Welsh S.J., Ursprung S., Gallagher F.A., Jones J.O., Shields J., Smith C.G., Mitchell T.J., Warren A.Y., Bex A., Boleti E., Carruthers J., Eisen T., Fife K., Hamid A., Laird A., Leung S., Malik J., Mendichovszky I.A., Mumtaz F., Oades G., Priest A.N., Riddick A.C.P., Venugopal B., Welsh M., Riddle K., Hopcroft L.E.M.; NAXIVA Trial Group; Jones R.J. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer.* 2022; 127(6): 1051–60. doi: 10.1038/s41416-022-01883-7.

31. Abel E.J., Spiess P.E., Margulis V., Master V.A., Mann M., Zargar-Shoshtari K., Borregales L.D., Sexton W.J., Patil D., Matin S.F., Wood C.G., Karam J.A. Cytoreductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma with Venous Tumor Thrombus. *J Urol.* 2017; 198(2): 281–8. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.011.

32. Manso M., Pacheco-Figueiredo L., Santos-Silva A., Silva J., Silva C., Cruz F. Renal Cell Carcinoma with Venous Thrombus: Should Surgery Be Offered When Metastasis Is Present at Diagnosis? *Urol Int.* 2018; 101(4): 387–90. doi: 10.1159/000493510.

33. Kirkali Z., V. Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol.* 2007; 52(3): 658–62. doi: 10.1016/j.eururo.2007.05.009.

Поступила/Received 09.03.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 12.08.2024
Принята к публикации/Accepted 04.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гамаюнов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9828-9522. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Ашимов Эркин Абдиманович, онколог-хирург 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России; ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9550-4429. ORCID: 0000-0003-3313-0285.

Киселев Николай Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; заведующий 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 6113-0956. ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Каров Владимир Александрович, заведующий 12-м онкологическим отделением онкоурологии, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

Спиридонов Михаил Александрович, онколог-хирург 12-го онкологического отделения онкоурологии, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

Заречнова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части, руководитель центра анестезиологии-реанимации, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия).

Загайнов Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии, директор института хирургии и онкологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по науке и инновациям, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 6477-0291. ORCID: 0000-0002-5769-0378.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гамаюнов Сергей Викторович: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Ашимов Эркин Абдиманович: разработка концепции научной работы и дизайна, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Киселев Николай Михайлович: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каров Владимир Александрович: сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников.

Спиридонов Михаил Александрович: сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, работа с графическим материалом.

Заречнова Наталья Владимировна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Загайнов Владимир Евгеньевич: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

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 Нижегородского областного клинического онкологического диспансера (Россия, 603163, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1), протокол № 25 от 14.02.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Gamayunov, MD, DSc, Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia; Professor, Prof. N.E. Yakhontov Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Erkin A. Ashimov, MD, Oncologist, 2nd Oncology Department of Abdominal Oncology and Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia; Assistant, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0003-3313-0285.

Nikolay M. Kiselev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Head of the 2nd Oncology Department of Abdominal Oncology and Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Vladimir A. Karov, MD, Head of the 12th Oncology Department of Oncourology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia).

Mikhail A. Spiridonov, MD, Oncologist, 12th Oncology Department of Oncourology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia).

Natalia V. Zarechnova, MD, PhD, Assistant, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Deputy Chief Medical Officer, Head of the Center for Anesthesiology and Intensive Care, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-4148-2953.

Vladimir E. Zagainov, MD, DSc, Professor, Head of Department of Faculty Surgery and Transplantology, Director of the Institute of Surgery and Oncology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Deputy Chief Physician for Science and Innovation, Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-5769-0378.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey V. Gamayunov: project supervision, study conception, final revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Erkin A. Ashimov: study conception and design, data collection and analysis, statistical data processing, manuscript writing.

Nikolay M. Kiselev: study conception and design, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir A. Karov: collection of research material, collection and processing of data, selection and analysis of literary sources.

Mikhail A. Spiridonov: collection and processing of data, selection and analysis of literary sources, work with graphic material.

Natalia V. Zarechnova: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, design of the article.

Vladimir E. Zagainov: study conception and design, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This 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 Nizhny Novgorod Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russia (11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia), protocol No. 25 dated February 14, 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: Фролова А.А., Петриков А.С., Гликенфрейд Г.М., Вихлянов И.В., Глотов С.С., Шаробарова Т.В. Индивидуальный подход в лечении пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий в Алтайском крае. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 103–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-103-111
For citation: Frolova A.A., Petrikov A.S., Glickenfeyd G.M., Vikhlyanov I.V., Glotov S.S., Sharobarova T.V. Individual approach to the treatment of patients with stage III–IV laryngeal and laryngopharyngeal cancer in the Altai territory. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 103–111. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-103-111

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ III–IV СТАДИЙ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

А.А. Фролова¹, А.С. Петриков², Г.М. Гликенфрейд¹, И.В. Вихлянов^{1,3},
С.С. Глотов¹, Т.В. Шаробарова¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Россия, 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к

²ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека»

Россия, 656038, г. Барнаул, ул. Малахова, 123

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Среди опухолей головы и шеи рак гортани и гортаноглотки занимает лидирующие позиции и является социально значимой патологией. В настоящее время при наличии разнообразия химиопрепаратов, вариантов оперативного лечения, режимов лучевой терапии и их комбинаций лечение данной патологии является актуальной проблемой, а вопросы о последовательности комбинированного лечения остаются открытыми. **Цель исследования** – оценить эффективность персонифицированного лечения, одногодичную безрецидивную выживаемость у пациентов с раком гортани и гортаноглотки поздних стадий, включая развитие осложнений в послеоперационном периоде (ВТЭО, кровотечения) в течение года. **Материал и методы.** С июля 2022 г. по октябрь 2023 г. в отделении опухолей головы и шеи КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул пролечено 100 больных раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий, из них 95 (95 %) мужчин, 5 (5 %) женщин. Пациентам с местнораспространенным раком гортани (I группа, n=50) выполнялась ларингэктомия с последующей лучевой терапией на ложе и зону лимфооттока до 54 Гр. Пациентам с раком гортаноглотки (II группа, n=50) проведено 3 курса химиотерапии с последующей лучевой терапией в дозе 70–74 Гр. **Результаты.** В I группе в раннем послеоперационном периоде у 3 (6,0 %) пациентов на 3–4-е сут. наблюдались клинически незначимые кровотечения из верхней трети трахеи в зоне контакта с трахеостомической трубкой, ВТЭО на момент лечения в стационаре, а также в течение 6–12 мес после его завершения не наблюдалось. Одногодичная кумулятивная выживаемость в этой группе составила 90,0 %. У 4 (8,0 %) больных II группы, получавших химиотерапию, наблюдались кровотечения из опухоли глотки, признаков ВТЭО не было. Одногодичная кумулятивная выживаемость составила 70 %. **Заключение.** Пациенты с опухолями гортани и гортаноглотки требуют индивидуального подхода не только в определении стратегии обследования и лечения, но и мер профилактики ВТЭО и геморрагических осложнений.

Ключевые слова: рак гортани, рак гортаноглотки, комбинированное лечение, ларингэктомия, химиолучевая терапия, выживаемость, профилактика ВТЭО, НМГ, кровотечение.

INDIVIDUAL APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE III–IV LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER IN THE ALTAI TERRITORY

A.A. Frolova¹, A.S. Petrikov², G.M. Glickenfrenud¹, I.V. Vikhlyanov^{1,3}, S.S. Glotov¹, T.V. Sharobarova¹

¹Altai Regional Oncology Center

110k, Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russia

²Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics

123, Malakhov St., Barnaul, 656038, Russia

³Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russia

22a, Voroshilova St., Kemerovo, 650056, Russia

Abstract

Laryngeal and laryngopharyngeal cancer is the most common malignancy within the head and neck. Although there are many treatments for laryngeal and laryngopharyngeal cancer, the treatment still faces great challenging. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of personalized treatment and one-year recurrence-free survival in patients with stage III–IV laryngeal and laryngopharyngeal, including postoperative complications (VTE, bleeding) within a year. **Material and Methods.** From July 2022 to October 2023, 100 patients with stage III–IV laryngeal and laryngopharyngeal cancer were treated in the Department of Head and Neck Tumors at the Altai Regional Oncology Center (AROC), Barnaul. There were 95 men (95 %) and 5 women (5 %). Patients were divided into two groups. Group I patients (n=50) with locally advanced laryngeal cancer underwent laryngectomy followed by radiation therapy with a total dose of 54 Gy delivered to the bed of the removed tumor and lymph node drainage region. Group II patients (n=50) received 3 courses of chemotherapy followed by radiation therapy at a dose of 70–74 Gy. **Results.** In group I patients, clinically insignificant bleeding from the upper third of the trachea (in the area of contact with the tracheostomy tube) was observed in 3 patients (6.0 %) 3–4 days after surgery. No VTE during hospital stay and within 6–12 months after completion of treatment was observed. The 1-year cumulative survival rate in this group of patients was 90.0 %. In group II patients receiving chemotherapy, bleeding from a pharyngeal tumor was detected in 4 (8.0 %) patients. There were no signs of VTEO in this group. The 1-year cumulative survival rate of these patients was 70 %. **Conclusion.** Patients with laryngeal/laryngopharyngeal cancer require an individual approach not only in determining therapeutic strategies, but also in the prevention of VTE and hemorrhagic complications.

Key words: laryngeal cancer, laryngopharyngeal cancer, combined and complex treatment, laryngectomy, chemoradiotherapy, survival rate, prevention of venous thromboembolic complications, low molecular weight heparins, bleeding.

Введение

Рак гортани и гортаноглотки занимает лидирующие позиции среди опухолей ЛОР-органов в России [1]. Более чем в 95 % случаев опухоли данной локализации представлены плоскоклеточным раком [1–3]. В России за 2021 г. заболеваемость раком гортани составила 5,53 на 100 тыс. мужского населения и 0,36 на 100 тыс. женского населения. В 2021 г. при раке гортаноглотки показатель заболеваемости составил 1,96 и 0,18 на 100 тыс. населения в год соответственно. Заболеваемость у мужчин существенно выше, чем у женщин. В 2022 г. в Алтайском крае с раком гортани выявлено 122 мужчины (5,66 на 100 тыс. населения) и 5 женщин (0,23 на 100 тыс. населения), с раком гортаноглотки – 53 мужчины (2,46 на 100 тыс. населения) и 7 женщин (0,32 на 100 тыс. населения). Следует отметить, что показатель заболеваемости раком гортани в Алтайском крае не отличается от

среднестатистических данных по России, тогда как частота встречаемости рака гортаноглотки на 25 % выше у мужчин и на 77 % – у женщин.

Согласно действующим рекомендациям, лечение рака гортани III стадии T3N0M0 целесообразно начинать с конкурентной химиолучевой либо с индукционной химиотерапии [4]. В случае частичной регрессии после химиолучевой терапии или индукционной терапии выполняется оперативное вмешательство (резекция гортани, самостоятельная или расширенная ларингэктомия). При полной регрессии осуществляется динамическое наблюдение. При раке гортани III–IV стадий (T3N+M0) рекомендована индукционная химиотерапия с последующим оперативным лечением или конкурентная химиолучевая терапия. В случае частичного ответа на конкурентную химиолучевую терапию выполняется оперативное лечение, а при полной регрессии – динамическое наблюдение. При раке

гортани IV стадии (T4aNлюбаяM0) рекомендовано оперативное лечение с последующей лучевой или химиолучевой терапией. При отказе пациента от оперативного вмешательства или неоперабельности процесса рекомендованы конкурентная химиолучевая терапия, индукционная химиотерапия или симптоматическая терапия в соответствии с оценкой состояния по шкале ECOG [4].

У пациентов с раком гортаноглотки в стадии T1N+/T2–3NлюбаяM0 лечение рекомендовано начинать с индукционной химиотерапии с последующей операцией или с хирургического лечения [5]. В случае полной регрессии опухоли после индукционной химиотерапии назначается лучевая или химиолучевая терапия, что в дальнейшем требует динамического наблюдения. При раке гортаноглотки в стадии T4aNлюбаяM0 рекомендуются оперативное лечение или индукционная химиотерапия с последующим оперативным лечением или конкурентная химиолучевая терапия [5].

Тем не менее на данный момент нет четких алгоритмов при лечении пациентов с раком гортани и гортаноглотки [1–3]. Несмотря на убедительные данные в пользу оперативного лечения, большинство специалистов и пациентов склоняется к химиолучевой терапии, пренебрегая более продолжительной безрецидивной жизнью без инвалидизации [2, 6].

Цель исследования – оценить эффективность индивидуального лечения, одногодичную безрецидивную выживаемость у пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий, включая развитие осложнений в послеоперационном периоде в течение года.

Материал и методы

С июля 2022 г. по октябрь 2023 г. в отделении опухолей головы и шеи в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул было пролечено 100 пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий, из них 95 (95 %) мужчин и 5 (5 %) женщин. Средний возраст у мужчин составил $61,8 \pm 3,8$, у женщин – $57,8 \pm 2,0$ года. Установлены факторы риска, способствовавшие развитию заболевания: курение (индекс пачка/лет более 10) [7] и хронический ларингит, которые наблюдались у всех пациентов, хронический алкоголизм – у 22 (22 %) больных. Распределение больных по индексу массы тела (ИМТ): нормальная масса тела (ИМТ 18,5–25,0) отмечена у 49 (49 %) пациентов, нарушение массы тела – у 51 (51 %): дефицит массы тела (ИМТ 16–18,5) – у 14 (14 %), избыточная масса тела (ИМТ 25–30) – у 22 (22 %), ожирение I–II степени (ИМТ 30 и более) – у 15 (15 %) пациентов. Среди сопутствующей патологии преобладала патология сердечно-сосудистой системы. У 34 (34 %) пациентов выявлена гипертоническая болезнь, у 14 (14 %) – ПИКС и нарушения ритма, у 5 (5 %) – в анамнезе ОНМК. У 7 (7 %) пациентов имелось

хроническое инфекционное заболевание (гепатиты, ВИЧ) и ХОБЛ. У 2 (2 %) пациентов в анамнезе был перенесенный тромбоз глубоких вен, ТЭЛА.

В отделении опухолей головы и шеи в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул разработан индивидуальный подход к лечению пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий. Наиболее важными критериями для такого подхода являются инвалидизация, приводящая к снижению качества жизни: потере голосовой функции, нарушению дыхательной и глотательной (после фарингэктомии) функций [2, 6, 8–10].

В зависимости от локализации опухолевого процесса пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включено 50 (50 %) пациентов с раком гортани, которым на первом этапе лечения выполнена радикальная операция. Среди них было 46 (92 %) мужчин и 4 (8 %) женщины (средний возраст – $63,2 \pm 2,4$ года). Одному (2 %) пациенту выполнена резекция гортани с лимфодиссекцией, 8 (16 %) – ларингэктомия с лимфодиссекцией, 41 (82 %) больному – ларингэктомия без лимфодиссекции. Пациентам с раком гортани T2N1M0 выполнена резекция гортани с лимфодиссекцией, со стадией T3–4N1–2M0 – ларингэктомия с лимфодиссекцией, со стадией T3–4N0M0 – ларингэктомия (в т. ч. расширенная) без лимфодиссекции.

Периоперационное ведение пациентов осуществлялось по общепринятым методикам с учетом имеющейся сопутствующей патологии, веса и ИМТ, а также клинико-лабораторных показателей крови и системы гемостаза. Профилактика ВТЭО проводилась антикоагулянтами (НМГ/эноксапарин), согласно рекомендациям АФР (2015) и рекомендациям RUSSCO (2022), с учетом массы тела [11–14]. Эластическая компрессия нижних конечностей выполнялась эластичными бинтами средней растяжимости или чулками I–II класса компрессии. Активизация пациента происходила в 1-е сут после операции. Исходно оценивался риск развития ВТЭО по шкале Caprini [11, 14–16], который варьировал от 5 до 12 баллов (высокая группа риска). Средний балл по Caprini составил 6,3 балла: 5 баллов – 14 (28 %) пациентов, 6 баллов – 20 (40 %) пациентов, 7 баллов – 9 (18 %) пациентов, 8 баллов и более – 6 (12 %) пациентов.

Для первичной профилактики ВТЭО НМГ (эноксапарин натрия) назначался в дозе 0,4 мл (4000 МЕ анти-Ха активности) 1 раз в сут за 12 ч перед операцией и далее с 1-х сут послеоперационного периода не менее 10 дней 1 раз в сут. Пациентам с массой тела менее 50 кг вводилось 0,2 мл (2000 МЕ антиХа активности) 1 раз в сут, а пациентам с массой тела выше 120 кг дозировка назначалась в 1,5 раза больше (0,6 мл 6000 МЕ антиХа активности), согласно рекомендациям не менее 14 дней. Также всем пациентам применялись эластическая компрессия нижних конечностей (чулки I–II класса компрессии или эластичные

бинты средней растяжимости), ранняя активизация и адекватная гидратация [8, 11, 12, 14, 16]. Оценка риска кровотечений осуществлялась по шкале АССР 2016 г. [17]. Средний балл варьировал от 2 до 5 баллов (высокий риск).

В послеоперационном периоде пациентам выполнялась лучевая терапия в режиме IMRT – на область удаленной опухоли до СОД 56 Гр и на зону лимфооттока до СОД 50 Гр в течение 6 нед.

Во вторую группу включено 50 пациентов с раком гортаноглотки III–IV стадий, которым проводилась индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Оперативное лечение в этой группе пациентов не проводилось. Среди них было 49 (98 %) мужчин и 1 (2 %), женщина, средний возраст составил – $59,8 \pm 2,6$ года. В подборе схем лечения учитывались масса тела, ИМТ, сопутствующая патология, а также клинико-лабораторные показатели крови и системы гемостаза, включая клиренс креатинина и СКФ. У всех пациентов данной группы риск развития ВТЭО составлял 1–2 балла по шкале Khorana [11, 14, 18]. Таким образом, у всех пациентов исходно был низкий и умеренный риск развития ВТЭО на фоне химиотерапии по шкале Khorana. Исходно фармакологическая профилактика ВТЭО не проводилась, за исключением пациента, имеющего нарушение ритма сердца. Оценка риска геморрагических осложнений осуществлялась по шкале АССР (2016) [17]. Средний балл варьировал от 4 до 5 баллов (высокий). Один (2 %) пациент получил индукционную химиотерапию по схеме CF, 24 (48 %) пациента – по схеме TPF, 3 (6 %) пациента – по схеме DCF и 22 (44 %) пациента – по схеме TP. Далее проводилась самостоятельная лучевая терапия с облучением гортаноглотки до СОД 72 Гр и зон метастазирования – от 40 Гр до 54–56 Гр.

У всех больных исходно перед лечением и в динамике (у оперированных больных на 10–15-е сут перед выпиской, у получавших лекарственную

терапию – после каждого курса химиотерапии) с целью выявления ВТЭО выполнялось дуплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных, бедренных, подколенных, берцовых и подкожных вен на аппарате General Electric LOGIO P9.

Таким образом, средний возраст обеих групп пациентов составил около 60 лет. Нормальная и избыточная масса тела в обеих группах также была примерно одинаковой. В I группе было в 1,5 раза больше пациентов с ожирением, во II группе – в 1,5 раза больше пациентов с дефицитом массы тела. Такое распределение, вероятно, связано с локализацией опухоли, приводящей к затруднению глотания и наличию болевого синдрома. Основная масса пациентов I группы имела рак гортани III стадии, что связано с нарушением дыхания и речевой функции. Во II группе пациентов (рак гортаноглотки) преобладала IV стадия заболевания. В обеих группах преобладала сопутствующая сердечно-сосудистая патология (таблица).

Статистический анализ производился с помощью программного пакета Statistica 6.1, лицензионных программ Microsoft Office 2016 и включал оценку достоверности различия анализируемых данных с помощью Z-критерия (критерий Фишера). Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде у 3 (6,0 %) пациентов I группы на 3–4-е сут наблюдались клинически незначимые кровотечения из верхней трети трахеи в зоне контакта с трахеостомической трубкой. Из них у всех исходно был высокий риск развития кровотечения по шкале АССР (2016): 2 балла – у 2 пациентов, 5 баллов – у 1 пациента. Кровотечения купированы однократным внутривенным введением транексамовой кислоты 1000 мг, антикоагулянтная терапия была отменена. При этом профилактические дозы НМГ не пре-

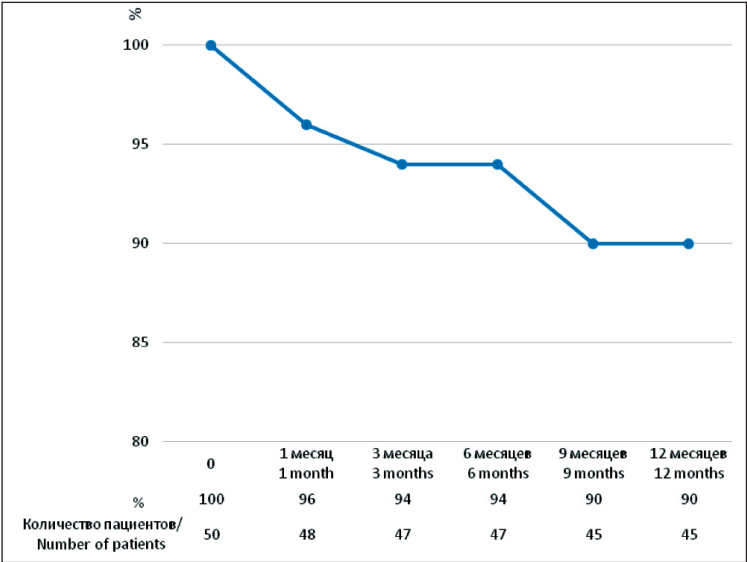


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных раком гортани (метод Каплана–Майера)
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Cumulative survival of patients with laryngeal cancer (Kaplan–Mayer method).
Note: created by the authors

Таблица /Table

Характеристика групп пациентов с раком гортани и гортаноглотки, а также способы их лечения
Characteristics of patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Treatment options in the patients

Клинические признаки/Clinical signs	I группа (рак гортани)/ Group I (laryngeal cancer) (n=50)	I группа (рак гортаноглотки)/ Group II (laryngopharyngeal cancer) n=50)
Пол/Gender		
Муж/Male	46 (92,0 %)	49 (98,0 %)
Жен/Women	4 (8,0 %)	1 (2,0 %)
Средний возраст, лет/Average age, years	63,2 ± 2,4	59,8 ± 2,6
Муж/Male	63,9 ± 2,2	59,8 ± 2,6
Жен/Women	59,2 ± 7,2	52,0 ± 1,8
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²		
Нормальная масса тела/Normal body weight (18,5–25)	24 (48,0 %)	25 (50,0 %)
Дефицит массы тела/Body weight deficiency (16–18,5)	5 (10,0 %)	9 (18,0 %)
Избыточная масса тела/Overweight (25–30)	12 (24,0 %)	11 (22,0 %)
Ожирение (30 и более)/Fatness (30 and more)	9 (18,0 %)	5 (10,0 %)
Факторы риска/Risk factors		
Курение/Smoking	50 (100 %)	50 (100 %)
Хронический ларингит/Chronic laryngitis	50 (100 %)	50 (100 %)
Алкоголизм/Alcoholism	4 (8,0 %)	18 (36,0 %)
Стадия по TNM/TNM stage		
T2N1M0	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
T2N2M0	1 (2,0 %)	3 (6,0 %)
T3N0M0	29 (68,0 %)	12 (24,0 %)
T3N1M0	2 (4,0 %)	3 (6,0 %)
T3N2M0	4 (8,0 %)	17 (34,0 %)
T3N3M0	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
T4N0M0	10 (20,0 %)	2 (4,0 %)
T4N1M0	–	2 (4,0 %)
T4N2M0	2 (4,0 %)	8 (16,0 %)
T4N3M0	–	1 (2,0 %)
Сопутствующая патология/Concomitant pathology		
Гипертоническая болезнь/Hypertension	22 (44,0 %)	14 (28,0 %)
ПИКС/нарушение ритма/ Postinfarction cardiosclerosis/rhythm disturbance	11 (22,0 %)	4 (8,0 %)
ОНМК/acute violation of cerebral circulation	1 (2,0 %)	4 (8,0 %)
ХОБЛ/COPD	5 (10,0 %)	2 (4,0 %)
Вирусные гепатиты/ВИЧ/Viral hepatitis/HIV	3 (6,0 %)	4 (8,0 %)
ТГВ/ТЭЛА/DVT/PE	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Лечение/Treatment		
Резекция гортани с лимфаденэктомией/ Laryngeal resection with lymphadenectomy	1 (2,0 %)	–
Ларингэктомия (в т.ч. расширенная (с резекцией глотки, резекцией щитовидной железы и т.д.))/ Laryngectomy (including extended (with pharyngeal resection, thyroid resection, etc.))	41 (82,0 %)	
Ларингэктомия с лимфодиссекцией/ Laryngectomy with lymphodissection	8 (16,0 %)	–
CF (цисплатин + фторурацил/cisplatin + fluorouracil)	–	1 (2,0 %)
DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил/ docetaxel + cisplatin + fluorouracil)	–	3 (6,0 %)
TPF (паклитаксел + цисплатин + фторурацил/ paclitaxel + cisplatin + fluorouracil)	–	24 (48,0 %)
ТР (карбоплатин + паклитаксел/carboplatin + paclitaxel)	–	21 (42,0 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

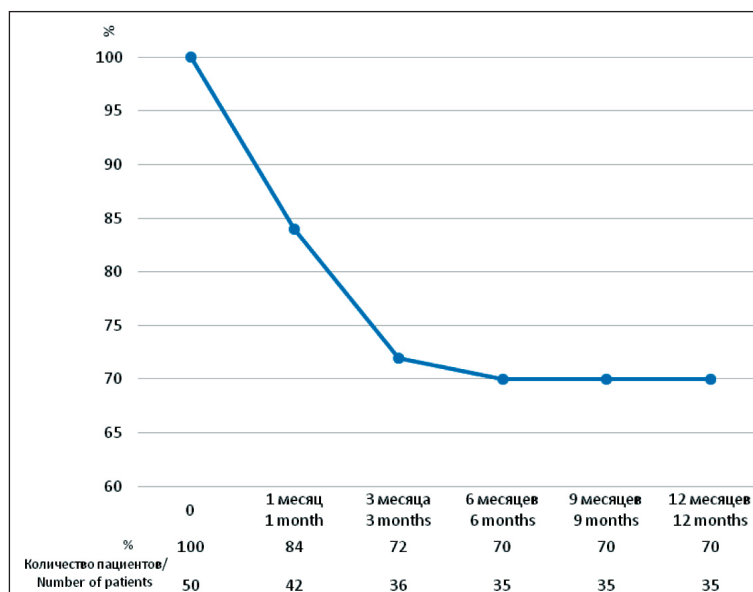


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных раком гортаноглотки (метод Каплана–Майера). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Cumulative survival of patients with laryngopharyngeal cancer (Kaplan–Mayer method). Note: created by the authors

вышали рекомендуемые. У 7 (14,0 %) пациентов из-за несостоятельности швов сформировались фарингостомы. У всех больных этой группы исходно перед лечением, в динамике на 10–15-е сут и через 6–12 мес после оперативного лечения выполнялось УЗИ вен нижних конечностей. Случаев ВТЭО в стационаре, а также в течение 6–12 мес после завершения лечения не наблюдалось.

У больных I группы в течение года от начала лечения наблюдалась высокая кумулятивная выживаемость – 90,0 % (рис. 1). Через 1 год после лечения 41 (82,0 %) пациент с раком гортани III–IV стадий (T3N0–2bM0, T4N0M0) заболевания находится в ремиссии. У 4 (8,0 %) пациентов выявлены рецидив и прогрессирование опухолевого процесса через 4–6 мес после лечения, в настоящее время они получают химиотерапию I линии по схеме ТР. Вследствие прогрессирования опухоли через 9–11 мес после лечения умерли 5 (10,0 %) пациентов с раком гортани T4aN0M0 стадии.

У 4 (8,0 %) больных II группы, получавших химиотерапию с последующей лучевой терапией, наблюдались кровотечения из опухоли глотки. У 3 (6,0 %) пациентов кровотечение возникло на 2–3-и сут 1-го курса химиотерапии. Исходно, у всех пациентов II группы был установлен высокий риск развития кровотечения по шкале АССР (2016): у 2 (4,0 %) – 5 баллов, у 1 (2,0 %) пациента – 4 балла. У 1 (2,0 %) пациента профузное кровотечение возникло на 2-е сут 3-го курса химиотерапии. При этом исходно у него был также высокий риск развития кровотечений (5 баллов по АССР). У 2 пациентов диффузное кровотечение из опухоли, объемом до 100–150 мл купировано введением транексамовой кислоты в течение 3 дней по 1 000 мг в сут. Двум пациентам с профузным кровотечением, объемом до 400–500 мл выполнена перевязка наружной сонной артерии на стороне поражения. Во всех случаях кровотечение успешно остановлено.

Гнойно-септические осложнения, ВТЭО, летальные исходы во время лечения не наблюдались.

Одногодичная кумулятивная выживаемость больных с раком гортаноглотки III–IV стадий составила 70 % (рис. 2). В настоящее время 19 (38,0 %) больных II группы после химиолучевой терапии находятся в ремиссии заболевания. У 9 (18,0 %) пациентов с раком гортаноглотки IV стадии (T3N2–3M0, T4N0–3M0) наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. Продолженный рост опухоли в глотке и в лимфоузлах шеи выявлен у 7 (14,0 %) пациентов через 4–12 нед после лучевой терапии. До настоящего времени эти пациенты получали химиотерапию II или III линии. У 1 (2,0 %) пациента возникли метастазы в легкие через 6 мес после лечения, у 1 (2,0 %) пациента выявлен периферический рак легкого (аденокарцинома) с метастазом в головной мозг через 3 мес после лечения опухоли глотки. В процессе лучевой терапии находятся 7 (14,0 %) пациентов. В течение года во II группе умерло 15 (30,0 %) пациентов (рис. 2). Основной причиной смерти являлся распад опухоли у 5 (10,0 %) пациентов с раком гортаноглотки T3–4N0–3b стадии. В 3 (6,0 %) случаях причиной смерти явились метастазы в легких, которые были выявлены через 3,5 мес после лечения. У 2 (4,0 %) пациентов развилась острая почечная недостаточность. У 2 (4,0 %) пациентов – внебольничная пневмония через 1 мес после лечения. Два (4,0 %) пациента с дисфагией II–III степени (рак гортаноглотки T4aN2b–cM0 стадии) отказались от установки назогастрального зонда или гастростомии и умерли от раковой кахексии. У 1 (2,0 %) пациента развилось апноэ, вследствие стеноза гортани III–IV степени.

Обсуждение

Несмотря на опубликованные клинические рекомендации по лечению больных с раком гортани и гортаноглотки, до сих пор не существует

однозначного оптимального подхода к их ведению [1–3]. По статистическим данным за 2022 г., в РФ летальность от злокачественных новообразований гортани на 1-м году заболевания составляет 20,2 % [19]. На наш взгляд, оперативное лечение с последующим курсом лучевой терапии у больных раком гортани III–IV стадий является наиболее эффективным, поскольку через 12 мес от начала лечения кумулятивная выживаемость сохраняется на уровне 90,0 %, а 82,0 % больных находится в ремиссии. Благодаря разработанному индивидуальному подходу удалось достичь более эффективного лечения пациентов с раком гортани. При этом одногодичная летальность пациентов с раком гортани III–IV стадий в Алтайском крае была на 10,0 % ниже, чем в целом в Российской Федерации.

Исходно перед операцией у больных с раком гортани целесообразно оценивать риск развития ВТЭО по шкале Caprini. При этом у всех пациентов перед операцией наблюдался высокий риск ВТЭО по шкале Caprini (5 баллов и более). Подбор АК-профилактики с учетом веса больных и другие меры профилактики оправданы отсутствием развития ВТЭО и летальных исходов в стационаре от ТЭЛ. В послеоперационном периоде у 7 (14,0 %) больных с раком гортани сформировалась фарингостомия и лишь у 3 (6,0 %) больных наблюдались клинически незначимые кровотечения из трахеостомы на фоне исходно высокого риска кровотечения, которые с успехом купировались однократным введением 1000 мг транексамовой кислоты.

Лечение пациентов с раком гортаноглотки требует индивидуального подхода. В этой группе оправдано отсутствие фармакологической профилактики ВТЭО, поскольку исходно у всех больных риск этих осложнений по шкале Khorana был низким и умеренным (1–2 балла). С другой стороны, на фоне исходно высокого риска развития геморрагических осложнений по шкале АССР (2016) при проведении химиотерапии отмечалось клинически незначимое кровотечение из опухолевой язвы глотки в 8,0 % случаев. Следует отметить, что у всех пациентов с кровотечением была IV стадия заболевания. При проведении химиотерапии отсутствовали ВТЭО, гнойно-септические осложнения и летальные исходы. Ввиду высокого риска неблагоприятного течения заболевания у 18,0 % пациентов наблюдалось прогрессирование опухоли, 30,0 % пациентов погибло в течение года после лечения. В стадии ремиссии находятся 38,0 % пациентов, 14,0 % больных продолжают лечение.

Индивидуальный подход лечения больных с раком гортаноглотки III–IV стадий в нашем регионе, в основе которого лежат 3 курса химиотерапии с последующей лучевой терапией, ассоциирован с

одногодичной летальностью не выше 30 %. Однако в статистических данных по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований по России за 2022 г. отсутствует выделенная одногодичная летальность пациентов с раком гортаноглотки [19], поэтому провести сравнительный анализ по отдаленным результатам не представляется возможным.

Слабые стороны исследования: малые группы и отсутствие сравнительных данных пациентов с такими же стадиями заболеваний, но с другими схемами лечения. Кроме того, в России отсутствуют статистические данные по течению и выживаемости у пациентов с раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий. Все вышеизложенное требует проведения дальнейших научных исследований.

Заключение

Пациенты с раком гортани и гортаноглотки требуют индивидуального подхода не только в определении стратегии обследования и лечебной тактики, но и мер профилактики в отношении ВТЭО и геморрагических осложнений. Перед операцией целесообразно осуществлять адекватные меры профилактики ВТЭО с оценкой риска по шкале Caprini и учетом веса/ИМТ у всех больных. Адекватные меры профилактики ВТЭО позволяют эффективно предотвращать их развитие и летальные исходы от ТЭЛА. Послеоперационные клинически незначимые кровотечения с успехом купируются однократным введением транексамовой кислоты в дозе 1000 мг. Одногодичная выживаемость пациентов с раком гортани III–IV стадий в Алтайском крае, получавших оперативное лечение с последующей лучевой терапией и своевременной профилактикой тромботических осложнений, имеет положительную тенденцию в течение года, составляя 90 %.

У пациентов с раком гортаноглотки, которым показана химиотерапия, необходима оценка риска развития ВТЭО по шкале Khorana. Развившиеся диффузные кровотечения целесообразно купировать введением транексамовой кислоты в течение 3 дней в дозе 1000 мг, профузные кровотечения – перевязкой наружной сонной артерии на стороне поражения. Одногодичная кумулятивная выживаемость пациентов с раком гортаноглотки III–IV стадий в Алтайском крае составляет 70,0 %.

Особую настороженность у пациентов с раком гортани и гортаноглотки вызывает развитие кровотечений как в послеоперационном периоде, так в процессе химиотерапии. Учитывая преобладание геморрагических осложнений над тромбоэмболическими, требуется дальнейшее изучение факторов риска, способствующих их развитию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2007; (4): 127–31. [Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L. Modern possibilities and prospects

of combined treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2007; (4): 127–31. (in Russian)].

2. Чойнзонов Е.Л., Белевич Ю.В., Чижевская С.Ю., Гольдберг В.Е., Фролова И.Г., Чернов В.И., Гольдберг А.В. Современные методы лечения больных с раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2007; (4): 127–31. [Choinzonov E.L., Belevich Yu.V., Chizhevskaya S.Yu., Gol'dberg V.E., Frolova I.G., Chernov V.I., Gol'dberg A.V. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and laryngopharynx. Siberian Journal of Oncology. 2007; (4): 127–31. (in Russian)].

гический журнал. 2016; 15(3): 91–96. [Choyznzonov E.L., Belevich Ju.V., Chizhevskaja S.Ju., Goldberg V.Ev., Frolova I.G., Chernov V.I., Goldberg A.V. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and larynx. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(3): 91–96. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-91-96.

3. Бойков В.П., Гладиллина И.А., Павлюк Д.Ю., Струков И.Г. Лечебная тактика при раке гортаноглотки. Практическая онкология. 2003; 4(1): 51–55. [Boikov V.P., Gladilina I.A., Pavlyuk D.Yu., Strukov I.G. Therapeutic tactics for cancer of the larynx. Practical Oncology. 2003; 4(1): 51–55. (in Russian)].

4. Мудунов А.М., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Рак гортани: клинические рекомендации. МЗ РФ, 2020; 61 с. [Mudunov A.M., Choinznzonov E.L., Reshetov I.V., et al. Laryngeal cancer: clinical recommendations. Ministry of Health of Russia. 2020; 61 p. (in Russian)].

5. Аванесов А.А., Алиева С.Б., Альмов Ю.В. и др. Рак гортаноглотки: клинические рекомендации. МЗ РФ, 2020; 48 с. [Avanesov A.A., Aliyeva S.B., Alymov Yu.V., et al. Laryngopharyngeal cancer: clinical recommendations. Ministry of Health of Russia. 2020; 48 p. (in Russian)].

6. Маджидов М.Г. Новый подход к химиолучевому лечению больных с местнораспространенным раком гортаноглотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17(1): 18–19. [Majidov M.G. A new approach to chemoradiotherapy in patients with locally advanced laryngopharyngeal cancer. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2006; 17(1): 18–19. (in Russian)].

7. Гилицанов Е.А., Невзорова В.А. Показатели состояния гортани, уха у лиц с длительным стажем табачной зависимости. Российская оториноларингология. 2013; (3): 27–31. [Gilyfanov E.A., Nevzorova V.A. Indicators of the state of the larynx, ear in people with long-term tobacco addiction. Russian Otorhinolaryngology. 2013; (3): 27–31. (in Russian)].

8. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Реикульский С.С., Исаева М.Л., Федорова Е.Б., Хабазова А.М., Осипенко Е.В., Котельникова Н.М., Орлова О.С., Михалевская И.А., Кривых Ю.С. Комплексная реабилитация пациентов после ларингэктомии: основные вехи развития. Российская оториноларингология. 2022; 21(1): 93–104. [Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulskii S.S., Isaeva M.L., Fedorova E.B., Khabazova A.M., Osipenko E.V., Kotelnikova N.M., Orlova O.S., Mikhalevskaya I.A., Krivyykh Yu.S. Comprehensive rehabilitation of patients after total laryngectomy: major developmental milestones. Russian Otorhinolaryngology. 2022; 21(1): 93–104. (in Russian)]. doi: 10.18692/1810-4800-2022-1-93-104.

9. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. Опухоли головы и шеи. 2016; 6(2): 17–22. [Kozhanov A.L. Modern aspects of treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer. Tumors of the Head and Neck. 2016; 6(2): 17–22. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-24.

10. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы. Практическая онкология. 2003; 4(1): 56–60. [Ushakov V.S., Ivanov S.V. Laryngeal cancer: modern possibilities and prospects. Practical Oncology. 2003; 4(1): 56–60. (in Russian)].

11. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. Флебология. 2015; (4–2): 1–51. [Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., et al. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of VTEO. Phlebology. 2015; (4–2): 1–51. (in Russian)].

12. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2–2): 159–70. [Somonova O.V., Antuh E.A., Vardanyan A.V., Gromova E.G., Dolgushin B.I., Elizarova A.L., Sakaeva D.D., Selchuk V.Ju., Trjakin A.A., Cherkasov V.A. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumors. 2022; 12(3s2–2): 159–70. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170.

13. Haen P., Mege D., Crescence L., Dignat-George F., Dubois C., Panicot-Dubois L. Thrombosis Risk Associated with Head and Neck Cancer: A Review. Int J Mol Sci. 2019; 20(11). doi: 10.3390/ijms20112838.

14. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. Флебология. 2023; 17(3): 152–296. [Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A., et al. Prevention, diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. Recommendations of Russian experts. Phlebology. 2023; 17(3): 152–296. (in Russian)]. doi: 10.17116/flebo202317031152.

15. Шкала Caprini (шкала оценки риска развития венозных тромбозомболических осложнений у пациентов хирургического профиля). [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-caprini/> [Caprini scale (risk assessment scale for venous thromboembolic complications in surgical patients.) [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-caprini/> (in Russian)].

16. Нарушения гемостаза у хирургических больных: руководство для врачей. Под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс. М., 2021. 296 с. [Hemostasis disorders in surgical patients: a guide for doctors. Ed. by I.N. Pasechnik, S.A. Burns. Moscow, 2021. 296 p. (in Russian)].

17. Шкала АССР (шкала оценки прогнозирования риска геморрагического инсульта и клинически значимого кровотечения у больных, получающих непрямые антикоагулянты) [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-accp/> [ASSR scale (assessment scale for predicting the risk of hemorrhagic stroke and clinically significant bleeding in patients receiving indirect anticoagulants) [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-accp/> (in Russian)].

18. Шкала Khorana (шкала оценки риска развития венозных тромбозомболических осложнений у пациентов терапевтического профиля) [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-khorana/> [Khorana scale (risk assessment scale for venous thromboembolic complications in therapeutic patients) [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. URL: <https://actual-phlebology.ru/afdigit/shkala-khorana/> (in Russian)].

19. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [Cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].

Поступила/Received 29.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 26.08.2024

Принята к публикации/Accepted 21.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Анастасия Александровна, онколог отделения опухолей головы и шеи, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия).

Петриков Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент ВАК, сердечно-сосудистый хирург, ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека» (г. Барнаул, Россия). SPIN-код: 4612-6452. ORCID: 0000-0002-6501-3289.

Гликенфрейд Григорий Михайлович, заведующий отделением опухолей головы и шеи, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия).

Вихлянов Игорь Владиславович, доктор медицинских наук, главный врач, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул, Россия). ORCID: 0000-0003-3290-7187.

Глотов Сергей Степанович, радиотерапевт дневного стационара № 2 (радиотерапевтический), КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия).

Шаробарова Татьяна Вячеславовна, врач отделения ультразвуковой диагностики, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (г. Барнаул, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Фролова Анастасия Александровна: набор материала, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Петриков Алексей Сергеевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гликенфрейд Григорий Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вихлянов Игорь Владиславович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Глотов Сергей Степанович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шаробарова Татьяна Вячеславовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Алтайского краевого онкологического диспансера (Россия, 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к), протокол № 1/2024 от 02.02.24.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia A. Frolova, MD, Oncologist, Department of Head and Neck Tumors, Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia).

Alexey S. Petrikov, MD, DSc, Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Cardiovascular surgeon, Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics (Barnaul, Russia). ORCID: 0000-0002-6501-3289.

Grigory M. Glickenfeyd, MD, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia).

Igor V. Vikhlyanov, MD, DSc, Chief Physician, Altai Regional Oncology Center; MD, Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Barnaul, Russia). ORCID: 0000-0003-3290-7187.

Sergey S. Glotov, MD, Radiotherapist, day hospital No. 2 (radiotherapy), Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia).

Tatyana V. Sharobarova, MD, Department of Ultrasound Diagnostics, Altai Regional Oncology Center (Barnaul, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasia A. Frolova: data collection, study concept, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexey S. Petrikov: general project management, supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Grigory M. Glickenfeyd: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Igor V. Vikhlyanov: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey S. Glotov: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatyana V. Sharobarova: data 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 Altai Regional Oncology Center (110k, Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russia), protocol No. 1/2024 dated February 2, 2024

Voluntary informed consent

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

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-112-125
УДК: 616.62-089-06:617-022-084



Для цитирования: Беркут М.В., Беляев А.М., Кротов Н.Ф., Заозерский О.В., Носов А.К. Особенности профилактики инфекционных осложнений при радикальной цистэктомии: систематический обзор и метаанализ данных. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 112–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-112-125

For citation: Berkut M.V., Belyaev A.M., Krotov N.F., Zaozerskii O.V., Nosov A.K. Prevention of infectious complications after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 112–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-112-125

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ

М.В. Беркут, А.М. Беляев, Н.Ф. Кротов, О.В. Заозерский, А.К. Носов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Аннотация

Цель исследования – провести систематический обзор и метаанализ литературных данных по оценке влияния вариантов антибиотикопрофилактики (АП) на частоту инфекционных осложнений в течение 30-дней после радикальной цистэктомии (РЦЭ). **Материал и методы.** Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42023480525. Систематический поиск исследований, опубликованных за последние 10 лет (ноябрь 2013 г. – ноябрь 2023 г.), проведен в базах PubMed и Cochrane Library двумя независимыми исследователями. В итоговый статистический анализ включены 7 полнотекстовых статей (данные по 90 935 пациентам). Анализ проведен по трем направлениям: сравнение эффективности продолжительности АП (24 ч и более), влияние варианта антибактериального препарата и применение принципов раннего послеоперационного восстановления (ERAS) на общую частоту инфекционных осложнений, развитие инфекции мягких тканей и верхних мочевыводящих путей (ИМВП). Метаанализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и пакета «metafor 4.2-0». **Результаты.** Медиана общей частоты инфекционных осложнений составила 31,78 % (23,8–58,8 %), инфекции области хирургического вмешательства – 16,46 % (6,25–35,41 %) и ИМВП – 25,11 % (3,86–35,7 %), включая случаи, приводящие к уросепсису. В работе статистически значимого влияния продолжительности АП (24 ч или более) на риск развития инфекционных осложнений не выявлен: для общей частоты инфекционных осложнений риск составил ОШ 1,11 (95 % ДИ 0,92–1,33; $p=0,27$), для раневой инфекции – ОШ 1,00 (95 % ДИ 0,87–1,15; $p=0,97$) и для ИМВП – ОШ 0,96 (95 % ДИ 0,84–1,10; $p=0,59$). Однако общая частота развития инфекционных осложнений была значимо выше в группе стандартного периоперационного ведения пациентов, т. е. без принципов ERAS (ОШ=3,02 [95 % ДИ 2,07; 4,39], $p<0,001$, $I^2=93,1$ %). **Заключение.** Результаты метаанализа показывают, что существующие методы АП могут быть неэффективными в отношении снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов после РЦЭ с кишечной уродеривацией. Продление стандартного режима АП или продление его более 24 ч не показали влияния на снижение риска развития инфекций, что подчеркивает необходимость пересмотра существующих клинических рекомендаций в этой области. Особую роль в уменьшении инфекционных осложнений могут сыграть принципы программы раннего послеоперационного восстановления, которые демонстрируют обещающие результаты и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, антибиотикопрофилактика, осложнения, раневая инфекция, инфекции верхних мочевыводящих путей, ERAS.

PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

M.V. Berkut, A.M. Belyaev, N.F. Krotov, O.V. Zaozerskii, A.K. Nosov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

Abstract

The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of the literature to evaluate the impact of different antibiotic prophylaxis (AP) strategies on the incidence of infectious complications within 30 days after radical cystectomy (RC). **Material and Methods.** The meta-analysis protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): ID-CRD42023480525. A systematic search for studies published in the last 10 years (November 2013 – November 2023) was conducted in the PubMed and Cochrane Library databases by two independent researchers. A total of 7 full-text articles were included in the final statistical analysis (data from 90,935 patients). The analysis focused on three aspects: comparison of the effectiveness of different durations of antibiotic prophylaxis (24 hours or more), the impact of the type of antibacterial agent used, and the application of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) protocols on the overall incidence of infectious complications, the development of soft tissue infections, and upper urinary tract infections (UTIs). Meta-analysis was performed using R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and the metafor 4.2-0 package. **Results.** The median overall incidence of infectious complications was 31.78 % (23.8–58.8 %), surgical site infections – 16.46 % (6.25–35.41 %), and UTIs – 25.11 % (3.86–35.7 %), including cases leading to urosepsis. The meta-analysis did not reveal a statistically significant effect of the duration of AP (24 hours or more) on the risk of infectious complications: for overall infectious complications, the risk was OR 1.11 (95 % CI 0.92–1.33; $p=0.27$), for surgical site infection OR 1.00 (95 % CI 0.87–1.15; $p=0.97$), and for UTIs OR 0.96 (95 % CI 0.84–1.10; $p=0.59$). However, the overall incidence of infectious complications was significantly higher in the standard perioperative management group, without ERAS protocols (OR=3.02 [95 % CI 2.07; 4.39], $p<0.001$, $I^2=93.1$ %). **Conclusion.** The results of this study indicate that existing AP strategies may be ineffective in reducing postoperative infectious complications in patients undergoing cystectomy with urinary diversion. Extending AP beyond 24 hours, as well as the standard regimen, did not demonstrate a reduction in infection risk, highlighting the need for a revision of clinical guidelines in this area. The principles of the ERAS program may play a crucial role in reducing infectious complications, showing promising results and requiring further research and implementation in clinical practice.

Key words: radical cystectomy, antibiotic prophylaxis, complications, surgical site infection, upper urinary tract infections, ERAS.

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными вариантами уродеривации является распространенным вариантом хирургического лечения пациентов с опухолями тазовой локализации или в случае выраженной дисфункции мочевого пузыря. Однако данная операция сопряжена с высоким риском периоперационных осложнений и смертности в течение 30 дней [1, 2]. Среди наиболее частых вариантов осложнения выделяют инфекции области хирургического вмешательства с частотой встречаемости от 0,6 до 46,0 % с последующим развитием перитонита и сепсиса в 0,3–8,7 % случаев и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) с частотой развития в период госпитализации до 67,0 % [3]. Поэтому вопрос профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в соответствии с требованиями к качеству и безопасности медицинской деятельности остается краеугольным камнем в хирургии.

Для уменьшения риска инфекционных осложнений активно используется антибиотикопрофилактика (АП), цель которой заключается в снижении риска развития послеоперационной локальной или системной инфекции за счет использования антибиотиков в периоперационном периоде [4]. В действующей клинической практике рекомендуется отмена антибактериального препарата в течение 24 ч после операции с целью предупреждения развития антибиотикорезистентности при РЦЭ с кишечной пластикой, однако не редкость, что в ряде лечебных учреждений применение антибиотиков переходит в лечебный режим в течение нескольких суток [5]. В метаанализе L. Antonelli et al. (2023), включавшем в себя 20 исследований и данные по 55 306 пациентам, только в одном исследовании АП проводили в течение 24 ч, во всех остальных случаях использовалась пролонгированная антибиотикопрофилактика. Кроме того, в 9 из 20 исследований послеоперационная терапия была

дополнена системным введением антибиотиков в момент удаления мочеточниковых стентов, что позволило снизить риск септицемии с 9,0 до 2,0 %, что подчеркивает существующую гетерогенность в выборе оптимального режима АП [1].

Отсутствие убедительных доказательств в поддержку вариаций АП, быстро меняющиеся парадигмы периоперационной профилактики и неудовлетворенная потребность в стандартизации практики для сложных хирургических вмешательств требуют проведения клинических исследований в отношении антибиотикопрофилактики при выполнении РЦЭ с уродеривацией (лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия) для снижения послеоперационных инфекционных осложнений.

Целью исследования стала оценка влияния продолжительности антибиотикопрофилактики (24 ч и более 24 ч) и варианта антибактериального препарата на частоту инфекционных осложнений в течение 30–90 дней после РЦЭ в рамках проведения систематического обзора и метаанализа литературных данных.

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) [6]. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42023480525.

Систематический поиск исследований, опубликованных за период ноябрь 2013 г. – ноябрь 2023 г., был проведен в базах PubMed и Cochrane Library двумя независимыми исследователями. Были применены термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms). Поиск осуществлялся в форме запросов: «radical cystectomy», «infection complications», «antibiotic prophylaxis». Формирование запроса для поиска происходило по системе PICO, критерии включения и исключения подробно представлены в табл. 1.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены авторами на уровне заголовка и аннотации. Рассмотрены рандомизированные

Таблица 1/Table 1

Критерии включения и исключения по системе PICO
Inclusion and exclusion criteria according to the PICO system

Компонент исследования/ Part of research	Критерии включения/ Inclusion criteria	Критерии исключения/ Exclusion criteria
Популяция/ Population	– РЦЭ выполнена по поводу МНИРМП высокого риска или МИРМП/ RC was performed for high risk and MIBC; – возраст больных >18 лет/ages >18 years old; – варианты уродеривации: гетеротопическая или ортотопическая/ types of urinary diversion: heterotopic or orthotopic.	– метастатический процесс/metastatic disease; – РЦЭ выполнена по поводу неонкологического заболевания/ RC was performed for non-oncology; – исследования на животных или лабораторные эксперименты/ animal studies or laboratory experiments.
Вмешательство и сравнение/ Intervention and Compare	– варианты АП (по типу антибиотика, по продолжительности, по сравнению стандартов)/ AP types (antibiotic types, duration, compare standard); – немедикаментозная профилактика (ERAS протокол)/ non-drug prevention (ERAS protocol).	Любые другие варианты профилактики ИОХВ, отличные от критериев включения статьи/ Any other options for SSI prevention other than the inclusion criteria.
Исходы/ Outcomes	– частота ИОХВ/SSI rate; – частота повторной госпитализации/readmission rate; – уровень летальности/ mortality rate; – частота <i>Clostridium difficile</i> ассоциированной инфекции/ <i>Clostridium difficile</i> rate.	Результат не упомянут или не отличается от заявленного в критериях/ The result is not mentioned or does not differ from that stated in the criteria
Тип публикаций/ Publication types	Публикации на английском языке в рецензируемых изданиях/ Publications in English in peer-reviewed journals	– абстракты, редакционные письма или рецензии/ abstracts, editorial letters or reviews; – публикации не на английском языке/ non-English publications.
Тип дизайна исследования/ Research design	– рандомизированные исследования/randomized trials; – когортные исследования/cohort trials; – наблюдательные исследования/observational studies	– обзорные статьи, метаанализы/ review articles, meta-analysis; – наблюдение серии случаев/case-study; – клинические случаи/clinical case

Примечания: РЦЭ – радикальная цистэктомия; МНИРМП – мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря; МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; АП – антибиотикопрофилактика; ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства; таблица составлена авторами.

Notes: RCE – radical cystectomy; NMIBC – non-muscle invasive bladder cancer; MIBC – muscle-invasive bladder cancer; AP – antibiotic prophylaxis; SSI – surgical site infection; created by the authors.

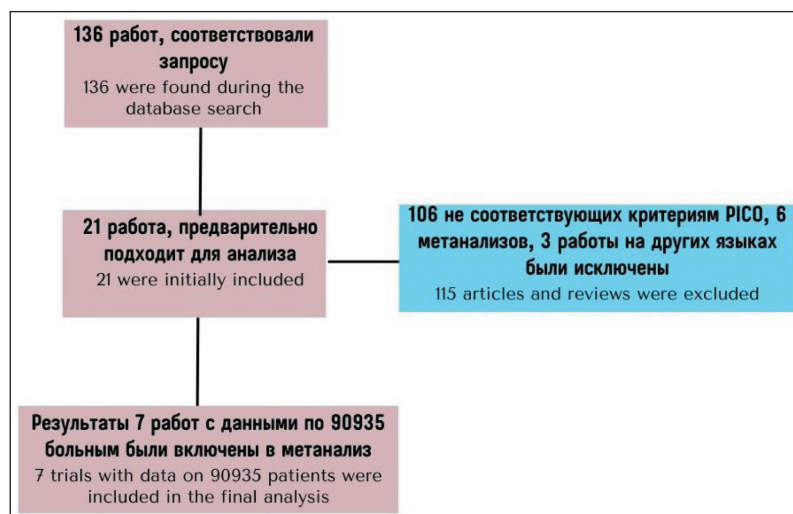


Рис. 1. Диаграмма отбора исследований для анализа влияния антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений в течение 30 дней после радикальной цистэктомии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Flow chart of study selection for analysis of the effect of antibiotic prophylaxis on development of infectious complications within 30 days after radical cystectomy.

Note: created by the authors

контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых пациенты при выполнении радикальной цистэктомии получали антибиотикопрофилактику стандартную в течение 24 ч и любые другие режимы (отличные от 24 ч). После удаления дубликатов окончательное решение о включении в данное исследование было принято на основании анализа полнотекстовых статей. Также из анализа были удалены исследования, результаты которых могли быть включены в другие публикации этой же научной группы. Разногласия разрешались консенсусом.

Метаанализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и пакета metafor 4.2-0 [7]. Для расчетов и визуализации результатов метаанализа в виде лесовидных диаграмм «forest-plot» использован Кокрановский инструмент «RevMan, version 5.3» (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration). Для получения метааналитической оценки отношения шансов (ОШ) использовались модели с фиксированным эффектом, в качестве меры гетерогенности использовалась статистика I^2 , а также проводился Q-тест Кокрена. Статистическая значимость (p-value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез. Систематический подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) использован для оценки качества доказательств по всем конечным точкам исследования [8]. Два автора настоящего обзора работали независимо друг от друга для оценки качества доказательств, разногласия разрешались на основе консенсуса.

Результаты

В ходе первоначального поиска обнаружено 136 публикаций в базе PubMed и Cochrane Library, которые по ключевым словам могли бы соответствовать критериям включения/исключения настоящего

метаанализа. 106 полнотекстовых работ не соответствовали критериям включения PICO (табл. 1), дополнительно из анализа были исключены 6 метаанализов и 3 работы, опубликованные не на английском языке. В итоговый статистический анализ были включены 7 полнотекстовых статей (данные по 90 935 пациентам), опубликованных в период с ноября 2013 г. по ноябрь 2023 г. Блок-схема, иллюстрирующая процесс отбора исследований для анализа влияния антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений в течение 30 дней после РЦЭ, представлена на рис. 1. Результаты в выбранных 7 работах были проанализированы по трем направлениям: сравнением эффективности продолжительности антибиотикопрофилактики (24 ч и более 24 ч), сравнением варианта антибактериального препарата (цефалоспорины II поколения или любой другой препарат), применении принципов раннего послеоперационного восстановления (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS).

Оценка влияния продолжительности антибиотикопрофилактики на общую частоту осложнений

Результаты в отношении общей частоты развития осложнений в группах пациентов с продленной (>24 ч) и стандартной (24 ч) антибиотикопрофилактикой проанализированы по данным двух исследований: R.E. Krasnow et al. (2017) и N. Numao et al. (2020) (табл. 2 и рис. 2) [9, 10]. В работе R.E. Krasnow et al. у большинства пациентов (71,0 %) продолжительность АП не превышала 24 ч, при этом общая частота инфекционных осложнений в период наблюдения составила 26,0 %. Проведение пролонгированной АП аналогичными антибактериальными препаратами (более 24 ч) значимо не снижало риск развития таких осложнений, как раневая инфекция, инфекционные осложнения верхних мочевыводящих путей, сепсис (25,0 % $p=0,400$). В аналогичной работе N. Numao et al. (2020) группы АП по продолжительности введения антибиотика были сбалансированы 1:1 по числу

Таблица 2/Table 2

Результаты метаанализа в отношении развития общей частоты осложнений
Results of a meta-analysis of overall complication rates

Публикация/Publication	>24 часов/ >24 hours	24 часа/ 24 hours	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Krasnow et al. (2017)	–/15172 (–)	–/37177 (–)	1,12 [0,93; 1,35]	–	0,40
Numao et al. (2020)	28/65 (43,1 %)	26/58 (44,8 %)	0,93 [0,46; 1,9]	–	0,85
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =0,0 % Q(1)=0,24, p=0,624	–	–	1,11 [0,92; 1,33]	1,1	0,27

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

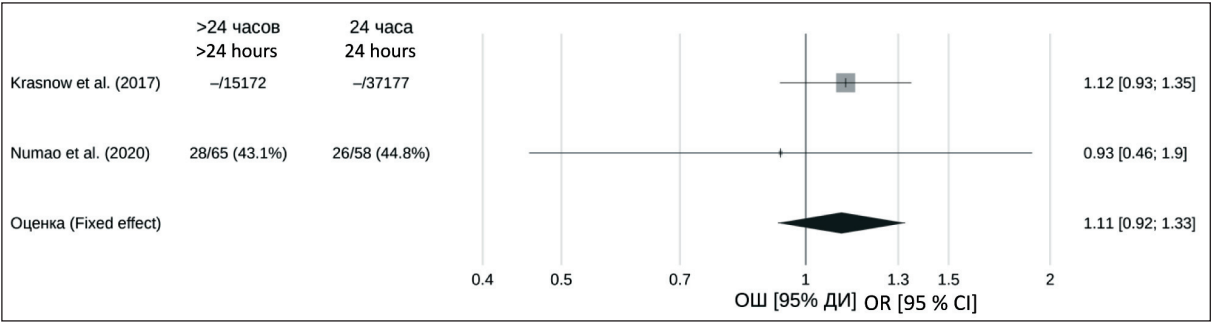


Рис. 2. Результаты метаанализа в отношении развития общей частоты осложнений. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Results of a meta-analysis of overall complication rates. Note: created by the authors

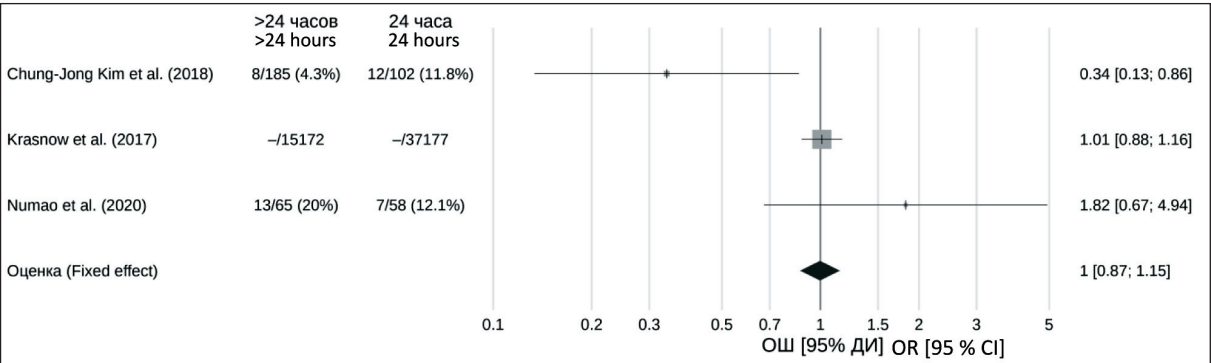


Рис. 3. Результаты метаанализа в отношении частоты развития раневой инфекции. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Results of a meta-analysis of the surgical site complication rates. Note: created by the authors

включенных пациентов, при этом общая частота инфекционных осложнений также значимо не различалась между группами (44,8 vs 43,1 % в группе пролонгированной АП, $p=0,85$). При сравнении двух исследований между собой значимых отличий в результате проведения метаанализа также не установлено (ОШ=1,11 [95 % ДИ: 0,92–1,33], $p=0,27$, $I^2=0$ %).

Оценка влияния продолжительности
антибиотикопрофилактики на частоту
развития раневой инфекции

В табл. 3 представлены результаты метаанализа в отношении частоты развития инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в группах пациентов с пролонгированной (>24 ч) и стандартной

(24 ч) АП по результатам трех работ: R.E. Krasnow et al. (2017), C.J. Kim et al. (2018) и N. Numao et al. (2020) [9–11]. Статистически значимых отличий между группами в результате проведения метаанализа не установлено (ОШ=1,0 [95 % ДИ: 0,87–1,15], $p=0,966$, $I^2=69,7$ %) (рис. 3).

В работе R.E. Krasnow et al. общая частота ИОХВ равнялась 10,0 % и не отличалась между группами – 1,01 [95 % ДИ: 0,88–1,16]. Аналогичные результаты продемонстрированы в работе N. Numao et al., где частота ИОХВ также не отличалась между группами ($p=0,20$). И только в ретроспективном исследовании C.J. Kim et al. при оценке влияния продолжительности АП на частоту ИОХВ при формировании ортотопического

Таблица 3/Table 3

Результаты метаанализа в отношении частоты развития раневой инфекции
Results of a meta-analysis of the surgical site complication rates

Публикация/Publication	>24 часов/ > 24 hours	24 часа/ 24 hours	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Krasnow et al. (2017)	-/15172 (-)	-/37177 (-)	1,01 [0,88; 1,16]	-	-
Kim et al. (2018)	8/185 (4,3 %)	12/102 (11,8 %)	0,34 [0,13; 0,86]	-	-
Numao et al. (2020)	13/65 (20 %)	7/58 (12,1 %)	1,82 [0,67; 4,94]	-	-
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =69,7 % Q(2)=6,61, p=0,037	-	-	1 [0,87; 1,15]	-0,04	0,966

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

Таблица 4/Table 4

Результаты метаанализа в отношении частоты развития инфекций
мочевыводящих путей
Results of a meta-analysis of the upper urinary tract infections rate

Публикация/Publication	>24 часов/ > 24 hours	24 часа/ 24 hours	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Krasnow et al. (2017)	-/15172 (-)	-/37177 (-)	1 [0,87; 1,15]	-	-
Werntz et al. (2017)	6/42 (14,3 %)	15/42 (35,7 %)	0,3 [0,1; 0,87]	-	-
Kim et al. (2018)	54/185 (29,2 %)	31/102 (30,4 %)	0,94 [0,56; 1,6]	-	-
Numao et al. (2020)	16/65 (24,6 %)	20/58 (34,5 %)	0,62 [0,28; 1,36]	-	-
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =50,4 % Q(3)=6,05, p=0,11	-	-	0,96 [0,84; 1,1]	-0,54	0,59

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

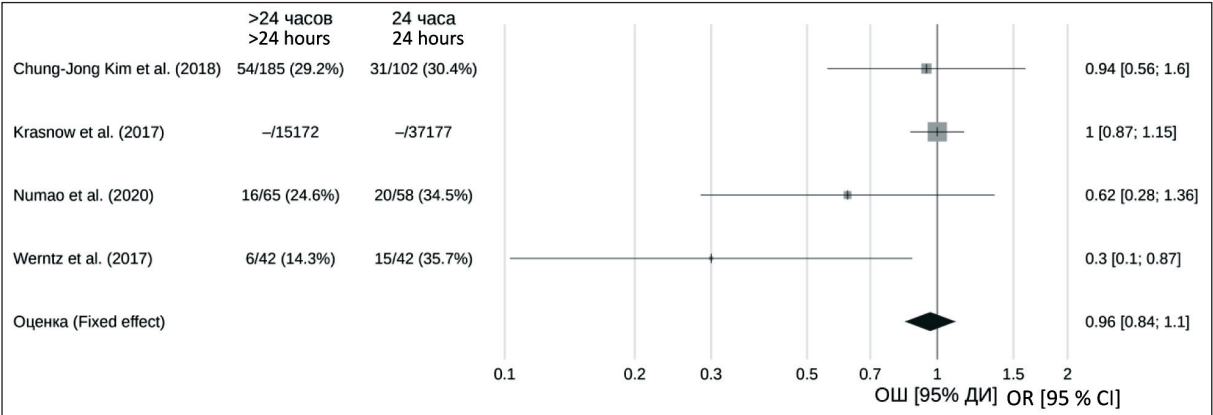


Рис. 4. Результаты метаанализа в отношении частоты развития инфекций мочевыводящих путей.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Results of a meta-analysis of the upper urinary tract infections rate. Note: created by the authors

резервуара установлено снижение на 66,0 % риска присоединения раневой инфекции в группе пролонгированной АП.
Оценка влияния продолжительности антибиотикопрофилактики на частоту инфекций верхних мочевыводящих путей
В табл. 4 представлены результаты в отношении частоты развития инфекций верхних мочевы-

водящих путей, где по результатам метаанализа значимых отличий между группами антибиотикопрофилактики не установлено (ОШ=0,96 [95 % ДИ: 0,84–1,1], p=0,59, I²=50,4 %). Анализ проведен по результатам 4 исследований (рис. 4). Наиболее отличные результаты в пользу пролонгированной АП представлены в проспективной работе R.P. Werntz et al. (2017). Вне зависимости от

Таблица 5/Table 5

Результаты метаанализа в отношении общей частоты развития осложнений в зависимости от варианта антибиотика

Results of a meta-analysis of overall complication rates depend on antibiotics type

Публикация/Publication	Цефалоспорины I–II поколения/ Cephalosporins I–II generation	Другие варианты/ Other options	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Pariser et al. (2016)	106/258 (41,1 %)	39/128 (30,5 %)	1,59 [1,01; 2,5]	–	–
Ross et al. (2021)	34/96 (35,4 %)	14/50 (28 %)	1,41 [0,67; 2,97]	–	–
Метааналитическая оценка/ Fixed effect $I^2=0,0\%$ $Q(1)=0,07, p=0,786$	–	–	1,54 [1,05; 2,27]	2,2	0,028

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

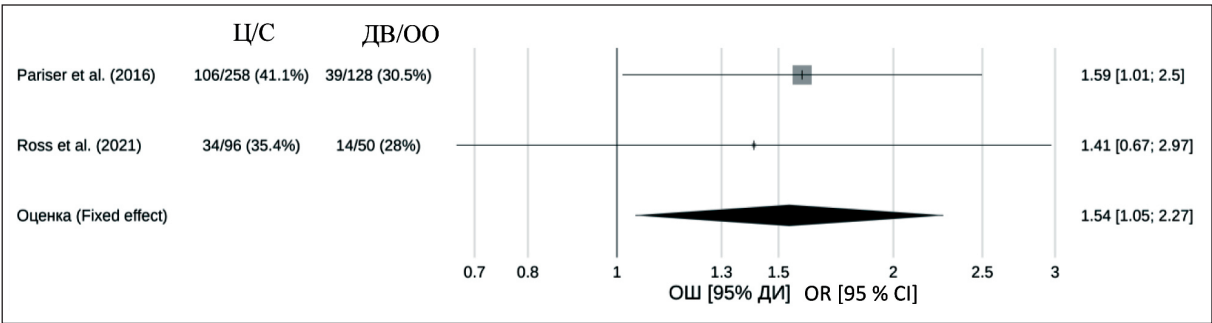


Рис. 5. Результаты метаанализа в отношении общей частоты развития осложнений в зависимости от варианта антибиотика.

Примечания: Ц – цефалоспорины I–II поколения; ДВ – другие варианты антибактериальных препаратов; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Results of a meta-analysis of overall complication rates depend on antibiotics type. Notes: C – cephalosporins of the I–II generations; OO – other options of antibacterial drugs; created by the authors

варианта уродеривации продемонстрирована эффективность пролонгированного режима АП в виде снижения относительного риска развития инфекций ИМВП на 60,0 %: 12,0 % против 36,0 % в группе стандартной АП ($p=0,004$), а относительное снижение риска развития уросепсиса составило 86,0 % (2,0 vs 17,0 % в группе стандартной 24-часовой АП, $p=0,02$) [12].

Оценка влияния варианта антибактериального препарата для антибиотикопрофилактики на общую частоту осложнений

Оценка эффективности различных вариантов антибиотиков на общую частоту 30-дневных осложнений при РЦЭ проведена на основе двух ретроспективных исследований (табл. 5): J.J. Pariser et al. (2016) и J.P.J. Ross et al. (2021) [5, 13]. При оценке влияния варианта антибактериального препарата на общую частоту осложнений установлено значимое повышение риска развития всех инфекционных осложнений на 54,0 % в группе применения цефалоспоринов I–II поколения в сравнении с любым другим антибиотиком, в том числе при сочетании нескольких антибактериальных препаратов (ОШ=1,54 [95 % ДИ: 1,05; 2,27], $p=0,028$,

$I^2=0\%$). В работе – J.J. Pariser et al. замена цефалоспорина II поколения (Цефокситина) на комбинированную терапию (Ампициллин-сульбактам, Гентамицин, Флуконазол) была связана с предшествующим анализом микробиома мочи пациентов после РЦЭ, что позволило снизить общую частоту всех инфекционных осложнений с 41,1 до 30,5 % ($p=0,043$). В исследовании J.P.J. Ross et al. назначение антибиотика было основано на предпочтениях хирурга и пациенты были распределены на три группы: 1-я группа, где использовался цефалоспорин I поколения (Цефазолин), во 2-й группе применялась комбинированная терапия (Ампициллин-сульбактам, Ципрофлоксацин, Метронидазол), в 3-й группе – любые другие антибактериальные препараты. При сравнении трех групп значимых отличий в отношении общей частоты инфекционных осложнений не выявлено ($p=0,75$), тем не менее абсолютная частота осложнений была ниже во второй группе (35,4 vs 28,0 %) (рис. 5).

Оценка влияния варианта антибактериального препарата на частоту ИОХВ и ИМВП

По результатам проведенного статистического анализа частота развития ИОХВ была значимо

Таблица 6/Table 6

Результаты метаанализа в отношении развития раневой инфекции в зависимости от варианта антибиотика

Results of a meta-analysis of surgical site infection rates depend on antibiotics type

Публикация/ Publication	Цефалоспорины I–II поколения/ Cephalosporins I–II generation	Другие варианты/ Other options	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Pariser et al. (2016)	36/258 (14 %)	8/128 (6,2 %)	2,43 [1,1; 5,4]	–	–
Ross et al. (2021)	22/96 (22,9 %)	9/50 (18 %)	1,35 [0,57; 3,21]	–	–
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =0,0 % Q(1)=0,95, p=0,329					
	–	–	1,86 [1,03; 3,34]	2,07	0,038

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 7/Table 7

Результаты метаанализа в отношении общей частоты развития осложнений в зависимости от использования протокола ERAS

Results of a meta-analysis of overall complication rates depend on usage ERAS protocol

Публикация/ Publication	ERAS-	ERAS+	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Altobelli et al. (2017)	104/177 (58,8 %)	48/207 (23,2 %)	4,72 [3,04; 7,33]	–	–
Numao et al. (2020)	28/65 (43,1 %)	26/58 (44,8 %)	0,93 [0,46; 1,9]	–	–
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =93,1 % Q(1)=14,4, p<0.001					
	–	–	3,02 [2,07; 4,39]	5,78	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

Риск развития энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, в зависимости от продолжительности антибиотикопрофилактики

The risk of developing *Clostridium difficile*-associated enterocolitis depends on antibiotics prophylaxis duration

Публикация/ Publication	>24 часов/ > 24 hours	24 часа/ 24 hours	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Krasnow et al. (2017)	–/15172 (–)	–/37177 (–)	1,51 [1,05; 2,17]	–	–
Kim et al. (2018)	10/185 (5,4 %)	7/102 (6,9 %)	0,78 [0,29; 2,1]	–	–
Метааналитическая оценка/ Fixed effect I ² =33,9 % Q(1)=1,51, p=0,219					
	–	–	1,4 [0,99; 1,96]	1,92	0,055

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

выше при использовании цефалоспоринов I–II поколений в сравнении с любым другим антибиотиком (ОШ=1,86 [95 % ДИ: 1,03–3,34], p=0,038, I²=0 %). Анализ представлен в табл. 6 и на рис. 6. Однако риск развития инфекций ВМВП не зависел от варианта антибиотика (ОШ=1,26 [95 % ДИ: 0,8–1,99], p=0,314, I²=0 %).

Оценка влияния применения протокола раннего послеоперационного восстановления (ERAS) на общую частоту инфекционных осложнений

В данный анализ были включены результаты двух ретроспективных исследований: E. Altobelli et al. (2017) и N. Numao et al. (2020) [10, 14]. Общая частота развития осложнений была зна-

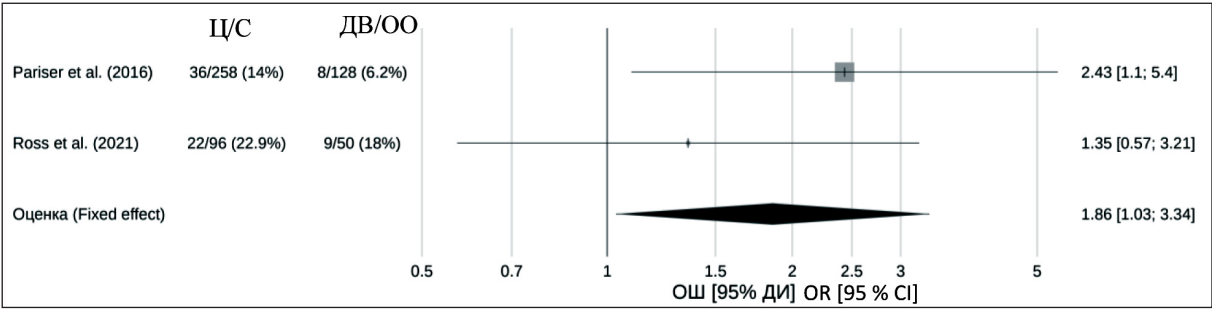


Рис. 6. Результаты метаанализа в отношении развития раневой инфекции в зависимости от варианта антибиотика. Примечания: Ц – цефалоспорины I–II поколения; ДВ – другие варианты антибактериальных препаратов; рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Results of a meta-analysis of surgical site infection rates depend on antibiotics type. Notes: C – cephalosporins of the I–II generations; OO – other options of antibacterial drugs; created by the authors

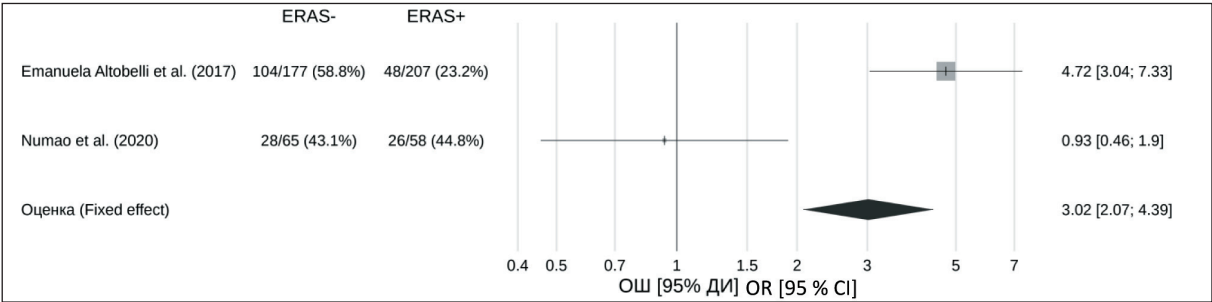


Рис. 7. Результаты метаанализа в отношении общей частоты развития осложнений в зависимости от использования протокола ERAS. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Results of a meta-analysis of overall complication rates depend on usage ERAS protocol. Note: created by the authors

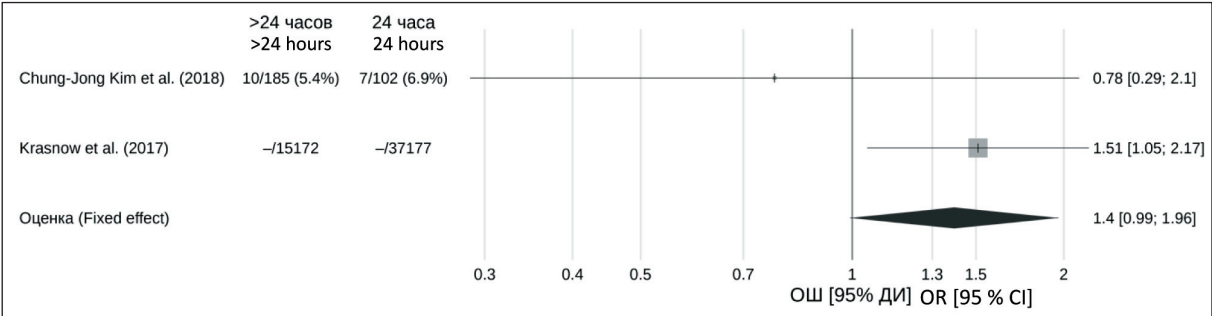


Рис. 8. Риск развития энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, в зависимости от продолжительности антибиотико-профилактики. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 8. The risk of developing *Clostridium difficile*-associated enterocolitis depends on antibiotics prophylaxis duration. Note: created by the authors

чимо выше в группе стандартного периоперационного проведения пациентов, т. е. без принципов ERAS (ОШ=3,02 [95 % ДИ: 2,07; 4,39], $p<0,001$, $I^2=93,1$ %). При этом в работе E. Altobelli et al. установлена более частая повторная госпитализация пациентов в группе использования протокола ERAS, ассоциированная с присоединением инфекции ВМБП ($p=0,037$) (табл. 7, рис. 7). Стоит отметить, что в исследовании N. Numao et al. (2020) протокол ERAS гораздо чаще проводился в группе стандартной 24-часовой АП (17,0 vs 78,0 %, $p<0,001$), при этом значимого влияния на общую частоту инфекционных осложнений в мультивариантном анализе данный факт не оказал ($p=0,845$).

Оценка влияния антибиотикопрофилактики на развитие энтероколита, ассоциированного с Clostridium difficile

Интересен подгрупповой анализ в указанных выше работах в отношении присоединения энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile* на фоне разных режимов антибиотикопрофилактики и самих препаратов (табл. 8, рис. 8). В работах R.E. Krasnow et al. (2017) и Kim et al. (2018) при оценке влияния продолжительности АП отмечена тенденция к более высокой частоте присоединения инфекций *C. difficile* в группе пациентов с продленной (>24 ч) антибиотикопрофилактикой, однако результаты оказались статистически не зна-

Таблица 9/Table 9

Риск развития энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, в зависимости от варианта антибиотика

The risk of developing *Clostridium difficile*-associated enterocolitis depends on antibiotics type

Публикация/ Publication	Цефалоспорины I–II поколения/ Cephalosporins I–II generation	Другие варианты/ Other options	ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	z	p
Pariser et al. (2016)	17/258 (6,6 %)	5/128 (3,9 %)	1,74 [0,63; 4,81]	–	–
Ross et al. (2021)	6/96 (6,2 %)	3/50 (6 %)	1,04 [0,25; 4,36]	–	–

Метааналитическая оценка/

Fixed effect

$I^2=0,0\%$

$Q(1)=0,32, p=0,571$

– – 1,46 [0,64; 3,36] 0,9 0,37

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

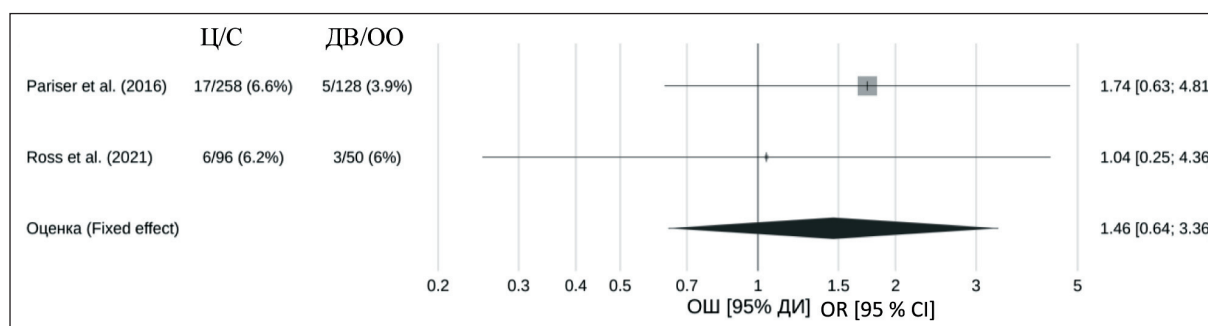


Рис. 9. Риск развития энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, в зависимости от варианта антибиотика.

Примечания: Ц – цефалоспорины I–II поколения; ДВ – другие варианты антибактериальных препаратов; рисунок выполнен авторами

Fig. 9. The risk of developing *Clostridium difficile*-associated enterocolitis depends on antibiotics type.

Notes: C – cephalosporins of the I–II generations; OO – other options of antibacterial drugs; created by the authors

чимыми (ОШ=1,4 [95 % ДИ: 0,99–1,96], $p=0,055$, $I^2=33,9\%$) [9, 11].

Интересен подгрупповой анализ в работах J.J. Pariser et al. (2016) и J.P.J. Ross et al. (2021) в отношении развития энтероколита на фоне применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия [5, 13]. В представленных работах общая частота энтероколита, вызванного *C. difficile*, составила 5,32 % (3,9–6,6 %). Однако влияния варианта АП (24 ч или более) в результате проведения метаанализа не установлено (ОШ=1,46 [95 % ДИ: 0,64; 3,36], $p=0,37$, $I^2=0\%$). Подробно анализ представлен в табл. 9 и рис. 9

Обсуждение

Несмотря на значительный объем данных об эпидемиологии инфекционных осложнений в течение 30–90 дней после радикальной цистэктомии с уродеривацией, большинство опубликованных работ лишь частично рассматривают связь с антибиотикопрофилактикой. В основном внимание уделялось оценке взаимосвязей осложнений с типом хирургического доступа, вариантом уродеривации

и наличием ранее установленных стентов в мочевыводящих путях, таких как нефростомы, на риск развития инфекции. Однако полноценные анализы, изучающие возможные пути профилактики этих осложнений, до сих пор редки, и влияние вариантов антибиотикопрофилактики упоминается лишь эпизодически.

В рамках данной работы два независимых исследователя отобрали семь клинических исследований, в которых медиана общей частоты инфекционных осложнений составила 31,78 % (варьируясь от 23,8 до 58,8 %). Частота инфекций области хирургического вмешательства составила 16,46 % (в диапазоне от 6,25 до 35,41 %), а инфекций мочевыводящих путей – 25,11 % (от 3,86 до 35,7 %), включая случаи, приводящие к уросепсису [5, 9–14]. Эти результаты соответствуют выводам последнего крупного метаанализа по данной теме, проведенного L. Antonelli et al. (2023), который также подтвердил высокую частоту инфекционных осложнений после радикальной цистэктомии и выявил гетерогенность в выборе и продолжительности антибиотикопрофилактики

как во время хирургического вмешательства, так и после него.

Для изучения влияния длительности стандартной 24-часовой и пролонгированной антибиотикопрофилактики (более 24 ч) был проведен метаанализ данных, полученных из четырех клинических исследований: R.E. Krasnow et al. (2017), R.P. Werntz et al. (2017), Chung-Jong Kim et al. (2018) и N. Numaо et al. (2020). Анализ не выявил статистически значимых различий по общей частоте инфекционных осложнений ($p=0,27$), развития инфекций области хирургического вмешательства ($p=0,97$) или инфекции мочевыводящих путей ($p=0,59$) в зависимости от продолжительности проведения антибактериального препарата. Тем не менее при более детальном анализе стоит обратить внимание на определенные особенности каждого исследования.

Так, в одном из наиболее крупных популяционных исследований в онкоурологии R.E. Krasnow et al. (2017) была обнаружена значительная вариабельность использования антибиотиков, что привело к назначению 579 уникальных схем АП в день операции. Несмотря на рекомендации ведущих урологических сообществ (Американской Ассоциации и Европейской Ассоциации Урологов) относительно выбора препаратов для профилактики при урологических операциях с использованием сегмента кишечника, только 14,9 % пациентов этого исследования получали схемы профилактики, основанные на клинических рекомендациях, и продолжительность антибиотикопрофилактики действительно не превышала 24 ч. В большинстве случаев (71,0 %) АП проводилась более 24 ч. Преобладающими препаратами АП были цефалоспорины I и II поколений (42,2 и 42,0 % соответственно), а также защищенные пенициллины (7,2 %). Однако ни длительность АП, ни выбор препарата в соответствии со стандартами не оказали влияния на снижение частоты инфекций, включая инфекции мягких тканей. С другой стороны, использование комбинированных схем антибактериальных препаратов широкого спектра действия значимо снижало частоту всех инфекционных осложнений на 24,0 % ($p<0,01$) и инфекций области хирургического вмешательства на 34,0 % ($p<0,01$) по сравнению с монотерапией цефалоспорины, что подчеркивает потенциальную эффективность именно комбинированных схем профилактики.

В рамках оценки результатов двух других исследований – Chung-Jong Kim et al. (2018) и N. Numaо et al. (2020) – была рассмотрена эффективность применения пролонгированной антибиотикопрофилактики. В первой работе использование комбинированной схемы из трех антибактериальных препаратов проводилось на протяжении 25 сут в сравнении с исключительно периоперационным применением цефалоспоринов III поколения

(только 24 ч). Во второй работе – N. Numaо et al. – к 24-часовой стандартной АП добавлялся пероральный прием *левофлоксацина* в период удаления мочеточниковых стентов или уретрального катетера при ортотопической деривации. Несмотря на это, достоверное снижение частоты фебрильных инфекций ВМВП не было зафиксировано ($p=0,56$ в исследовании Chung-Jong Kim et al. и $p=0,23$ в работе N. Numaо et al.).

Однако необходимо учесть не только потенциальные преимущества, но и риски, связанные с широким применением антибиотиков, включая угрозу развития множественной лекарственной устойчивости бактериальных штаммов, что представляет значительный вызов для современной медицины [15]. Растущее число инфекций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, связано с более высокими показателями смертности и требует более значительных затрат на лечение, продлевает длительность пребывания пациентов в стационаре и накладывает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения по сравнению с инфекциями, вызванными восприимчивыми к антибиотикам микроорганизмами [16]. В свете этого поиск альтернативных подходов к профилактике инфекционных осложнений является особенно актуальным направлением.

Предшествующее Российское многоцентровое наблюдательное исследование, направленное на анализ эффективности протокола ERAS при РЦЭ, на выборке из 134 операций выявило, что различия в частоте использования элементов протокола ERAS между клиниками не оказали существенного влияния на результаты РЦЭ в отношении осложнений, летальности и времени госпитализации. Тем не менее как однофакторный, так и многофакторный анализы показали значимость стандартизированной антибактериальной профилактики как предиктора увеличения частоты осложнений в 90-дневном послеоперационном периоде ($RR\ 0,44$, $\chi^2=0,015$) [17]. При этом систематический обзор M. Peerbocus et al. (2021) указывает на то, что значительное количество исследований (до 40 %) вообще не включали антибиотикопрофилактику в оценку хирургических исходов по протоколу ERAS [18].

В связи с этим мы уделили особое внимание оценке комплекса мер протокола ERAS в качестве возможной альтернативы антибактериальной профилактике. Согласно исследованию N. Numaо et al., принципы ERAS были реализованы в 45,5 % случаев, а E. Altobelli et al. (2017) – в 54,0 % случаев. Результаты настоящего исследования показали, что включение элементов ERAS является единственным значимым фактором, снижающим общую частоту послеоперационных инфекционных осложнений в 3,02 раза ($p<0,001$). Эти выводы находят подтверждение в схожем метаанализе Y.L. Wang (2023), где при использовании прото-

кола ERAS ($n=2255$) частота раневых инфекций составила 1,95 % (44/2255) в сравнении с 3,32 % (84/2529) в контрольной группе со стандартным периоперационным уходом. Таким образом, применение подходов ERAS продемонстрировало снижение риска инфекций области хирургического вмешательства на 41,0 % ($p=0,004$) [19].

Выявленные факты, с одной стороны, подчеркивают необходимость проспективного сравнения эффективности различных вариантов антибиотиков широкого спектра, направленных на снижение частоты послеоперационных инфекций и частоты повторных госпитализаций, с другой стороны, если в клинике применяются принципы раннего послеоперационного восстановления, то итоговый анализ должен обязательно содержать поправку на применение принципов протокола Раннего послеоперационного восстановления. В связи с чем было инициировано первое российское проспективное рандомизированное исследование (NCT05392634), в результате которого мы планируем получить информацию о частоте инфекционных осложнений при РЦЭ в период 30–90 дней в онкоурологических стационарах России, где активно применяются элементы протокола ERAS [20]. В качестве косвенных маркеров эффективности выбранного режима будут использоваться биомаркеры системного воспалительного ответа. Проведение мультицентрово-

го проспективного набора пациентов и апробация исследования позволят сформулировать практические предложения для действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с диагнозом «рак мочевого пузыря» на территории Российской Федерации.

Заключение

В ходе настоящего исследования нами была проведена детальная сравнительная оценка различных подходов к антибиотикопрофилактике, учитывающая длительность применения антибактериальных схем (24 ч или пролонгированно) и различные варианты антибактериальных препаратов для снижения высокой частоты инфекционных осложнений в период 30–90 дней после РЦЭ. В результате метаанализа не удалось выявить значимого влияния пролонгированной антибиотикопрофилактики на риск развития любых послеоперационных осложнений ($p=0,27$), инфекций мочевыводящих путей ($p=0,96$) и частоту возникновения раневой инфекции ($p=0,59$). Однако удалось установить положительное влияние антибактериальных препаратов широкого спектра на снижение общего числа 30-дневных послеоперационных осложнений ($p=0,028$) и риск развития инфекции области хирургического вмешательства ($p=0,038$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Antonelli L., Sebro K., Lahmar A., Black P.C., Ghodoussipour S., Hamilton-Reeves J.M., Shah J., Bente Thoft J., Lerner S.P., Llorente C., Lucca I., Preston M.A., Psutka S.P., Sfakianos J.P., Vahr Lauridsen S., Williams S.B., Catto J., Djaladat H., Kassouf W., Loftus K., Daneshmand S., Fankhauser C.D.; Enhanced Recovery After Surgery ERAS Cystectomy Committee. Association Between Antibiotic Prophylaxis Before Cystectomy or Stent Removal and Infection Complications: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2023; 9(4): 631–6. doi: 10.1016/j.euf.2023.01.012.
- Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., Kehlet H., Brasso K., Roder M.A. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11(4). doi: 10.1136/bmjopen-2020-043266.
- Lawrentschuk N., Colombo R., Hakenberg O.W., Lerner S.P., Månsson W., Sagalowsky A., Wirth M.P. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(6): 983–1001. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.024.
- Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Любимова А.В., Хорошилов В.Ю., Долгий А.А., Дарына М.Г., Техова И.Г. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М., 2014. 42 с. [Aslanov B.I., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Lyubimova A.V., Khoroshilov V.Yu., Dolgiy A.A., Darina M.G., Tekhova I.G. Principles for the organization of perioperative antibiotic prophylaxis in health-care facilities: Federal Clinical Guidelines. Moscow; 2014. 42 p. (in Russian)].
- Ross J.P.J., Breau R.H., Vigil H., Hickling D.R., Angel J.B., Mallick R., Cagiannos I., Morash C., Lavallée L.T. Association between radical cystectomy prophylactic antimicrobial regimen and postoperative infection. *Can Urol Assoc J*. 2021; 15(12): 644–51. doi: 10.5489/auaj.7158.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7). doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Viechtbauer W. Conducting metaanalyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*. 2010; 36(3): 1–48. doi: 10.18637/jss.v036.i03.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H.J.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650): 924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Krasnow R.E., Mossanen M., Koo S., Kubiak D.W., Preston M.A., Chung B.I., Kibel A.S., Chang S.L. Prophylactic Antibiotics and Postoperative Complications of Radical Cystectomy: A Population Based Analysis in the United States. *J Urol*. 2017; 198(2): 297–304. doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3340.
- Numao N., Fujiwara R., Uehara S., Yasuoka S., Fujiwara M., Komai Y., Yuasa T., Yamamoto S., Fukui I., Yonese J. Intraoperative Only versus Extended Duration Use of Antimicrobial Prophylaxis for Infectious Complications in Radical Cystectomy with Intestinal Urinary Diversion. *Urol Int*. 2020; 104(11–12): 954–59. doi: 10.1159/000509881.
- Kim C.J., Kim K.H., Song W., Lee D.H., Choi H.J. Impact of a change in duration of prophylactic antibiotics on infectious complications after radical cystectomy with a neobladder. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(47). doi: 10.1097/MD.00000000000013196.
- Werntz R.P., Martinez-Acevedo A., Amadi H., Kopp R., La Rochelle J., Koppie T., Amling C., Sajadi K.P. Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source. *Urol Oncol*. 2018; 36(5). doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.025.
- Pariser J.J., Anderson B.B., Pearce S.M., Han Z., Rodriguez J.A. 3rd, Landon E., Pisano J.C., Smith N.D., Steinberg G.D. The effect of broader, directed antimicrobial prophylaxis including fungal coverage on perioperative infectious complications after radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2016; 34(3). doi: 10.1016/j.urolonc.2015.10.007.
- Altobelli E., Buscarini M., Gill H.S., Skinner E.C. Readmission Rate and Causes at 90-Day after Radical Cystectomy in Patients on Early Recovery after Surgery Protocol. *Bladder Cancer*. 2017; 3(1): 51–56. doi: 10.3233/BLC-160061.
- Jasovský D., Littmann J., Zorzet A., Cars O. Antimicrobial resistance—a threat to the world's sustainable development. *Ups J Med Sci*. 2016; 121(3): 159–64. doi: 10.1080/03009734.2016.1195900.
- Iskandar K., Sartelli M., Tabbal M., Ansaloni L., Baiocchi G.L., Catena F., Coccolini F., Haque M., Labricciosa F.M., Moghabghab A., Pagani L., Hanna P.A., Roques C., Salameh P., Molinier L. Highlighting the gaps in quantifying the economic burden of surgical site infections associated with antimicrobial-resistant bacteria. *World J Emerg Surg*. 2019. doi: 10.1186/s13017-019-0266-x.
- Котов С.В., Хачатрян А.Л., Котова Д.П., Безруков Е.А., Простомолотов А.О., Носов А.К., Рева С.А., Семенов Д.В., Павлов В.Н., Измайлов А.А., Денейко А.С. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной

цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России). Урология. 2019; (6): 60–66. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Kotova D.P., Bezrukov E.A., Prostomolotov A.O., Nosov A.K., Reva S.A., Semenov D.V., Pavlov V.N., Izmailov A.A., Deneyko A.S. Analysis of the results of using the ERAS protocol in real clinical practice for radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). Urology. 2019; (6): 60–66. (in Russian)]. doi: 10.18565/urology.2019.6.60-66.

18. Peerbocus M., Wang Z.J. Enhanced Recovery After Surgery and Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Res Rep Urol. 2021; 13: 535–47. doi: 10.2147/RRU.S307385.

19. Wang Y.L., Zhang F.B., Zheng L.E., Yang W.W., Ke L.L. Enhanced recovery after surgery care to reduce surgical site wound infection and postoperative complications for patients undergoing liver surgery. Int Wound J. 2023; 20(9): 3540–49. doi: 10.1111/iwj.14227.

20. Беркут М.В., Мамижеев Э.М., Галунова Т.Ю., Новик А.В., Румянцев Д.И., Носов А.К. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS). Вопросы онкологии. 2023; 69(3): 415–21. [Berkut M.V., Mamizhev E.M., Galunova T.Y., Novik A.V., Rumyantseva D.I., Nosov A.K. Clinical trial: multicenter preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS). Problems in Oncology. 2023; 69(3): 415–21. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421.

Поступила/Received 28.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 21.10.2024

Принята к публикации/Accepted 28.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беркут Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отдела общей онкологии и урологии, онколог отделения онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1196-1769. Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024. Author ID (Scopus): 57192810078. ORCID: 0000-0002-6276-1716.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9445-9473. Researcher ID (WOS): K-1954-2017. Author ID (Scopus): 54995489300. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

Кротов Николай Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделом хирургической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6087-0887. Researcher ID (WOS): AAX-1865-2021. Author ID (Scopus): 6603493947. ORCID: 0000-0002-5590-8804.

Заозерский Олег Вячеславович, уролог клинко-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9036-2317. ORCID: 0000-0002-5275-482X.

Носов Александр Константинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1711-1476. Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024. Author ID (Scopus): 37016639400. ORCID: 0000-0003-3850-7109.

ВКЛАД АВТОРОВ

Беркут Мария Владимировна: проверка статей на соответствие критериям включения и исключения, статистический анализ данных, подготовка статьи к подаче, включая форматирование по требованиям журнала.

Беляев Алексей Михайлович: руководство процессом проведения метаанализа, редактирование и внесение правок в финальную версию статьи.

Кротов Николай Федорович: помощь в разработке дизайна исследования и формулировке целей, проведение независимой проверки статей для оценки межэкспертного согласия.

Заозерский Олег Вячеславович: поиск релевантных статей в базах данных, проверка статей на соответствие критериям включения и исключения, статистический анализ данных, статистический и графический анализ.

Носов Александр Константинович: разработка концепции и дизайна исследования, проведение оценки качества включенных исследований, руководство процессом проведения метаанализа.

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

Mariya V. Berkut, MD, PhD, Researcher, Scientific Department of General Oncology and Urology, Oncologist, Oncourology Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024. Author ID (Scopus): 57192810078. ORCID: 0000-0002-6276-1716.

Alexey M. Belyaev, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): K-1954-2017. Author ID (Scopus): 54995489300. ORCID: 0000-0001-5580-4821.

Nikolay F. Krotov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAX-1865-2021. Author ID. (Scopus): 6603493947. ORCID: 0000-0002-5590-8804.

Oleg V. Zaozerskii, MD, Urologist, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5275-482X.

Alexander K. Nosov, MD, DSc, Head of the Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024. Author ID. (Scopus): 37016639400. ORCID: 0000-0003-3850-7109.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mariya V. Berkut: screening articles for inclusion and exclusion criteria, statistical analysis, preparation of the manuscript for submission, including formatting according to journal requirements.

Alexey M. Belyaev: supervision of the meta-analysis process, editing and revision of the final version of the manuscript.

Nikolay F. Krotov: assistance in study design and goal formulation, conducting an independent review of articles to assess inter-rater agreement.

Oleg V. Zaozerskii: searching for relevant articles in databases, screening articles for inclusion and exclusion criteria, statistical data analysis, statistical and graphical analysis

Alexander K. Nosov: development of the study concept and design, assessment of the quality of included studies, supervision of the meta-analysis process.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Егоров В.И., Котельников А.Г., Кантиева Д.М., Базин И.С. Протоковый рак поджелудочной железы и изолированные метастазы в печени: есть ли место для хирургического лечения? Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-126-132

For citation: Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Kantieva D.M., Bazin I.S. Pancreatic ductal carcinoma with isolated liver metastases: is it worth performing surgical resection? Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-126-132

ПРОТОВОКОВЫЙ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИЗОЛИРОВАННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНИ: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ?

В.И. Егоров^{1,2}, А.Г. Котельников³, Д.М. Кантиева³, И.С. Базин³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23

Аннотация

Актуальность. Протоковый рак поджелудочной железы – одно из самых агрессивных злокачественных новообразований с высокой частотой распространенных стадий в момент диагностики и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Считается, что протоковый рак поджелудочной железы при наличии выявленных отдаленных метастазов на этапе интраоперационной ревизии или до операции является противопоказанием к хирургическому лечению. В настоящее время возобновился интерес к хирургическому лечению у пациентов с олигометастазами рака поджелудочной железы. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах PubMed, Elibrary за период с января 1995 г. по январь 2024 г. Из 1 321 найденного источника для написания обзора использованы 37. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований, посвященных результатам комбинированного лечения рака поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени. **Результаты.** На данный момент не определена тактика лечения пациентов с олигометастатическим раком поджелудочной железы, нет четких критериев отбора больных, кому показано хирургическое лечение. Существующие критерии отбора на операцию при метастатическом раке поджелудочной железы далеко не идеальны, крайне разнородны и, как правило, основаны только на определенных клинико-инструментальных данных. Отправной точкой для разработки критериев отбора для хирургического лечения больных с метастазами рака поджелудочной железы является единое понимание, что такое «олигометастатический рак поджелудочной железы».

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, олигометастатический рак, панкреатодуоденальная резекция, общая выживаемость, резекция поджелудочной железы.

PANCREATIC DUCTAL CARCINOMA WITH ISOLATED LIVER METASTASES: IS IT WORTH PERFORMING SURGICAL RESECTION?

V.I. Egorov^{1,2}, A.G. Kotelnikov³, D.M. Kantieva³, I.S. Bazin³

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russia

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Pancreatic ductal cancer is one of the most aggressive malignancy with a high incidence of advanced stages at the time of diagnosis and unsatisfactory long-term treatment results. It is believed that pancreatic ductal cancer in the presence of distant metastases identified at the stage of intraoperative revision or before surgery is a contraindication to surgical treatment. There is currently renewed interest in surgical treatment of patients with oligometastatic pancreatic cancer. **Material and Methods.** The search for sources was carried out in the PubMed and Elibrary systems from January 1995 to January 2024. Of the 1321 sources found, 37 were used to write the review. Data from both retrospective and prospective clinical studies that focused on the results of combined modality treatment of pancreatic cancer with isolated liver metastases were included. **Results.** To date, a standard treatment strategy for patients with oligometastatic pancreatic cancer has not yet been established; there are no definitive criteria for selecting patients who may benefit from surgical treatment. The current selection criteria for surgery for metastatic pancreatic cancer are far from ideal, extremely heterogeneous and, as a rule, are based only on certain clinical and instrumental data. The starting point for developing selection criteria for surgical treatment of patients with metastatic pancreatic cancer is a common understanding of what "oligometastatic pancreatic cancer" is.

Key words: pancreatic cancer, oligometastatic cancer, pancreatoduodenectomy, overall survival, pancreatic resection.

Введение

Протоковый рак поджелудочной железы (РПЖ) – одно из самых агрессивных злокачественных новообразований с высокой частотой распространенных стадий в момент диагностики и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Считается, что в момент постановки диагноза у 50 % больных уже имеются отдаленные метастазы [1, 2]. Прогнозируется рост заболеваемости и смертности от РПЖ в ближайшее десятилетие. В структуре причин смертности от онкологических заболеваний рак ПЖ к концу 3-го десятилетия XXI века займет 2-е место [3].

Считается, что протоковый РПЖ при наличии отдаленных метастазов, выявленных на этапе интраоперационной ревизии или до операции, является противопоказанием к хирургическому лечению, даже если эти метастазы ограничены печенью и диагностированы как солитарные. Такой взгляд общепринят и основывается, помимо факта неудовлетворительной выживаемости оперированных больных протоковым РПЖ, на низкой эффективности противоопухолевой химиотерапии при данном виде новообразований, в отличие, например, от нейроэндокринных опухолей, независимо от степени дифференцировки и индекса пролиферативной активности последних [4, 5].

Тем не менее убедительно показано, что при метастатическом РПЖ современные схемы лекарственной противоопухолевой терапии (Гемцитабин/Наб-паклитаксел, FOLFIRINOX) позволяют добиться лучшей общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином [6, 7]. С улучшением выживаемости возобновился интерес к возможностям хирургического лечения у пациентов с так называемыми олигометастазами РПЖ [8–10]. Термин «олигометастатическая опухоль» был введен в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum, которые определили его как промежуточную стадию между локализованным и распространенным системным состоянием [11].

В настоящее время вопрос резекции поджелудочной железы и печени при метастатическом РПЖ дискутируется. У положительного решения этого вопроса по-прежнему больше противников, чем сторонников. Однако отмечено, что у ряда пациентов с изолированными в печени солитарными или единичными метастазами РПЖ можно достичь значимого улучшения выживаемости при комбинированном лечении, включающем хирургический метод [12–14]. Данный факт позволяет говорить, что, вероятно, действительно есть типы олигометастатического РПЖ, когда хирургическое

лечение имеет право на существование как компонент лечения данной категории больных.

Целью исследования явился обзор литературы, посвященной биологическим особенностям метастатического РПЖ и роли хирургического метода в лечении таких больных.

Биологические особенности метастатического рака поджелудочной железы

Механизм метастазирования представляет собой крайне сложный и в действительности малоизученный процесс. Избирательное метастазирование в каждом органе связано с развитием определенных процессов, обуславливающих выживание и дальнейшее развитие метастатических опухолевых клеток в новой микросреде [15]. Согласно классической теории, метастазирование РПЖ происходит благодаря различным сигнальным путям и предикторам, которые обуславливают миграцию опухолевых клеток из поджелудочной железы. Их природа многогранна и сложна. В настоящее время известны несколько механизмов и биомаркеров метастазирования РПЖ в том числе так называемые «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (NET). Как было показано *in vivo*, в случае ингибирования этого механизма блокируются процессы метастазирования рака ПЖ [16]. Также изучается роль PCAT-1 (prostate cancer-associated transcript-1) в механизмах метастазирования опухолевых клеток при различных формах рака [17].

Мутация гена *KRAS* предсказывает плохой прогноз при метастатическом РПЖ. Мутированный ген *KRAS* способствует росту опухоли и метастазированию. В частности, установлено, что ген *KRAS* способствует секреции хемокинов, с последующей активацией воспалительных реакций и активного роста опухоли, переходу на анаэробный гликолиз, повышению содержания лактата и активных форм кислорода [18].

Y. Huo et al. (2022) в образцах метастазов рака ПЖ обнаружили белок GJB3, содержание которого значительно увеличивалось при дальнейшем метастазировании протокового РПЖ. Экспериментально было установлено, что истощение GJB3 снижает вероятность метастазирования РПЖ. Авторы делают вывод, что белок GJB3 в перспективе может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени при метастазах РПЖ в печени [19].

C.D. Hermann et al. (2021) экспериментально изучили половые различия при метастатическом РПЖ. Было установлено, что экспрессия белка TIMP1 у мужчин является параметром риска развития метастазов в печень при колоректальном раке, меланоме и РПЖ, что в перспективе может помочь в выборе тактики лечения при метастатическом РПЖ [20].

FBXL7 – белок, при низком уровне которого практически всегда наблюдались метастазы РПЖ. Дефекты в белке FBXL7 опосредованно

увеличивают миграцию и инвазию клеток, а также экспрессию эпителиально-мезенхимальной трансформации. Слабая экспрессия FBXL7 является индикатором худшей выживаемости [21].

РТХ3 – маркер, высокий уровень которого характерен для пациентов с метастатическим РПЖ, а его чувствительность и специфичность при метастазах рака ПЖ выше, чем сывороточных СА 19-9 и РЭА. M. Goulart et al. (2021) предположили, что РТХ3 является стромальным биомаркером для метастатического РПЖ [22].

Все большее подтверждение находят новые данные о механизме метастазирования. В частности, подтверждается роль эпителиально-мезенхимального перехода как главного механизма метастазирования РПЖ. На этапе внутриэпителиальных предопухолевых изменений в поджелудочной железе в фокусах дисплазии протокового эпителия (PanIn) нарастает общий пул мутаций *KRAS*. Эпителиальные по своему происхождению клетки приобретают иммунофенотип мезенхимальных – стволовых клеток, т.е. становятся подвижными, способными проникать через базальную мембрану в подлежащую строму и системное крово- и лимфообращение. Через системную циркуляцию эти эпителиально-мезенхимальные клетки, не являясь опухолевыми, распространяются в организме человека. Далее в результате мутации генов *p16*, *p53*, *smad4* и других факторов эти эпителиально-мезенхимальные клетки трансформируются в опухолевые и формируют метастазы [23, 24]. Указанный процесс свидетельствует в пользу того, что первичная опухоль и метастазы могут развиваться синхронно, поскольку объем опухолевой массы в метастазах не может быть объяснен только пролиферативными способностями клеток первичной опухоли.

Математическое моделирование кинетики метастазирования среди умерших от РПЖ показало несоответствие большой массы всех имеющихся метастазов скорости деления и возможной диссеминации клеток первичного рака. Такой биологический механизм метастазирования заставляет смотреть на протоковый РПЖ как первично генерализованное заболевание независимо от данных инструментального обследования [25].

Критерии отбора и роль хирургического лечения при олигометастатическом раке поджелудочной железы

В одном из первых крупных исследований P. Addeo et al. (2014) обнаружили, что пациенты с метастатическим РПЖ, которым выполнялась резекция поджелудочной железы и печени, имели приемлемые показатели послеоперационных осложнений и смертности [26]. Y. Kim et al. (2016), в свою очередь, показали, что одновременное удаление первичной опухоли и метастатических очагов достоверно улучшает выживаемость при метастатическом РПЖ [27]. Результаты данных

исследований дали дальнейший стимул для более активного изучения роли хирургических методов в лечении олигометастатического РПЖ.

В настоящее время понятие «олигометастатический РПЖ» не имеет четких общепринятых критериев. По мнению F. Gebauer et al. (2021), это рак поджелудочной железы с изолированными метастазами в печени или легких в количестве не более четырех и с исходным уровнем СА 19-9 не более 1000 Ед/мл. Пациенты, соответствующие данным критериям, имели лучшую общую выживаемость при метастатическом РПЖ [28].

Свое определение понятия «олигометастатический РПЖ» дали M. Yamanaka et al. (2021) на основе изучения результатов лечения больных раком ПЖ с изолированными метастазами в печени. Авторами установлено, что оптимальное пороговое значение СА 19-9 для прогнозирования выживаемости более 20 мес при метастазах РПЖ составляло 2000 Ед/мл с чувствительностью и специфичностью 100 и 40 % соответственно. Также показано, что пациенты с единичными метастазами в печени, т. е. не более 4 определяемых очагов, и с максимальным диаметром меньше 5 см имели лучшую выживаемость. Таким образом, авторы установили, что к олигометастатическому РПЖ можно относить пациентов с исходным уровнем СА 19-9 менее 2000 Ед/мл и наличием до 4 метастатических узлов, максимальный диаметр которых не превышает 5 см [29].

S. Satoi et al. (2023) установили показания к так называемой конверсионной операции при метастатическом РПЖ после химиотерапии в виде критериев ABC-LM: объективный ответ в виде исчезновения метастазов в печени по результатам инструментальных исследований, биологический ответ в виде снижения уровня СА 19-9 менее 150 Ед/мл и возможность хирургического лечения. Помимо вышеуказанных критериев ABC, исчезновение узлов в печени подтверждалось с помощью этапной лапароскопии (лапароскопический ответ – L), а метаболически полные ответы были подтверждены с помощью позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (метаболический ответ – M). Продолжительность лекарственной терапии была не менее 7 мес. Медиана выживаемости от первоначального лечения составила 9,9 мес (95 % ДИ: 8,3–10,9) у пациентов с химиотерапией; 10,4 мес (95 % ДИ: 6,6–17,8) у пациентов без химиотерапии или с химиотерапией продолжительностью менее 3 мес, которым проводилась резекция поджелудочной и резекция печени в связи со случайно выявленными на операции метастазами, и 36,7 мес (95 % ДИ: 19,0–84,8) у пациентов с конверсионной операцией. Конверсионная операция была значимым фактором улучшения общей выживаемости по отношению к обеим первым группам – $p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно. Авторы также отмечают, что хотя пациенты в группе с конверсионной операцией имели явное

преимущество по общей выживаемости, но по безрецидивной выживаемости достоверных различий не наблюдалось [30].

Y. Ushida et al. (2022) представили результаты лечения 454 пациентов с метастатическим раком ПЖ, которым проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX или GemNab (гемцитабин + Наб-паклитаксел). Частота объективных ответов при местнораспространенной форме заболевания составила 16 %, при метастатической – 5 %. В группе пациентов, которым системное лечение дополнялось хирургическим, общая выживаемость была выше, чем в группе без операции ($p<0,001$). Достоверными прогностическими факторами лучшего прогноза были: снижение концентрации СА 19-9 в крови до нормальных значений, модифицированная прогностическая оценка по шкале Глазго – 0, уменьшение размеров опухоли после химиотерапии по данным инструментальных исследований, продолжительность химиотерапии не менее 8 мес и выполнение конверсионной операции [31].

A. Namad et al. (2022) ретроспективно проанализировали результаты лечения 891 больного РПЖ с изолированными метастазами в печени, из которых 137 выполнялась одномоментная резекция поджелудочной железы и печени. Медиана общей выживаемости у пациентов, перенесших резекцию, составила 10,7 мес по сравнению с 3,4 мес у пациентов, которым хирургическое лечение не проводилось ($p<0,001$). Пациенты с метастатическим РПЖ, получавшие хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией, имели достоверно более длительную медиану общей выживаемости (15,6 vs 8,1 мес) по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию ($p<0,001$). Также отмечено, что риск смерти в группе больных с хирургическим лечением был ниже, чем у тех, кто не подвергся оперативному вмешательству (ОР 0,5, 95 % ДИ: 0,4–0,6; $p<0,001$) [32]. Недостатки данного исследования: в работе нет подробных данных относительно типа резекции печени, характеристик метастазов печени (количество, местоположение, размеры), отсутствуют достаточно полные данные об уровне СА 19-9, точных режимах, количестве курсов и сроках химиотерапии. Несмотря на обнадеживающие результаты, авторы сделали осторожное заключение, что хирургическое лечение при изолированных метастазах РПЖ в печени должно осуществляться только в рамках хорошо спланированного проспективного клинического исследования [32].

M. Tanaka et al. (2019) в свое исследование включили пациентов с метастатическим РПЖ с изолированными метастазами в печени, которым проводилась системная химиотерапия по схемам FOLFIRINOX или mFOLFIRINOX [33]. Из 101 пациента после системной лекарственной терапии синхронная резекционная операция выполнена в

43 (43 %), а пробная операция – в 58 (57 %) случаях. Послеоперационные осложнения III+ ст. по Clavien–Dindo наблюдались у 12 (28 %) пациентов. Больные, перенесшие условно радикальную операцию, имели значительно более длительную медиану выживаемости (21,9 vs 16,4 мес) по сравнению с пациентами после пробной лапаротомии ($p=0,006$). Авторами установлены следующие пороговые значения для хирургического лечения метастатического РПЖ: не более 6 метастатических узлов в печени, не менее 8 мес системной предоперационной терапии по схеме FOLFIRINOX, уменьшение первичной опухоли по результатам КТ, уровень СА 19-9 не выше 900 Ед/мл до лечения и не выше 150 Ед/мл после химиотерапии [33].

De Simoni O. et al. (2020) в систематическом обзоре и метаанализе показали, что медиана выживаемости при метастатическом раке ПЖ варьировала от 23 до 56 мес у пациентов с системной химиотерапией в сочетании с хирургическим лечением и от 11 до 16,4 мес в группе исключительно полихимиотерапии. Общая выживаемость была значимо выше у пациентов, перенесших химиотерапию (FOLFIRINOX) с последующей операцией, по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (FOLFIRINOX) (ОШ 10,69, 95 % ДИ: 14,18–17,2, $p<0,00001$). Также авторами показано, что только 8,2 % пациентов после завершения системной терапии была проведена операция. Однако следует отметить, что критерии отбора в каждом случае были разные – от полного клинического ответа до наличия максимум 6 метастатических узлов в печени, естественно, при резектабельности первичной опухоли. Данный факт, безусловно, говорит о сложностях формирования критериев отбора на операцию больных метастатическим РПЖ и проведения системного анализа [34].

Особый интерес представляет выполнение метакронных резекций печени при прогрессировании РПЖ. Единственным найденным нами исследованием по этому вопросу оказалась работа C. Schwarz et al. (2020), в которой проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с метакронными метастазами РПЖ в группах с

хирургическим и лекарственным лечением. Количество метастазов в печени составило от 1 до 3. Медиана общей выживаемости у больных после резекции печени составила 36,8 мес по сравнению с 9,2 мес в группе химиотерапии ($p=0007$). Однако следует учесть небольшой объем выборки и ретроспективный характер исследования [35].

Заключение

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что группа пациентов с олигometастатическим РПЖ представляет новую проблему для онкологического сообщества. До сих пор не определена тактика лечения в подобных случаях, нет четких критериев отбора больных, кому показано хирургическое лечение. Сложность проблемы обусловлена тем, что нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы подтвердили превосходство какого-либо подхода в лечении [36, 37]. Поскольку отбор пациентов с метастатическим РПЖ для хирургического лечения является первостепенным вопросом, вероятно, для его решения необходимо объединение усилий специалистов клинической и фундаментальной онкологии, поскольку изучение биологических особенностей опухоли, возможно, позволит выделить особые подтипы протокового РПЖ, при которых хирургическое лечение действительно может улучшить отдаленные результаты. Безусловно, отправной точкой для разработки критериев отбора для хирургического лечения больных с метастазами РПЖ является единое понимание, что такое «олигometастатический рак поджелудочной железы», четких критериев которого пока нет. Кроме отдаленных результатов при метастатическом РПЖ, актуальным видится вопрос качества жизни пациентов после операции и тех, кому операция не проводилась. Крайне важен вопрос о причинах смерти среди неоперированных пациентов. Есть основания полагать, что среди неоперированных больных достаточно большое число тех, кто умер от осложнений первичной опухоли в виде рецидива механической желтухи, дуоденальной непроходимости, кровотечения из распадающейся опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. He J., Ahuja N., Makary M.A., Cameron J.L., Eckhauser F.E., Choti M.A., Hruban R.H., Pawlik T.M., Wolfgang C.L. 2564 resected periam pullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. HPB (Oxford). 2014; 16(1): 83–90. doi: 10.1111/hpb.12078.
2. Louvet C., Philip P.A. Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer. Gastrointest Cancer Res. 2008; 2(3s): 37–41.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
4. Mayo S.C., de Jong M.C., Pulitano C., Clary B.M., Reddy S.K., Gamblin T.C., Celinski S.A., Kooby D.A., Staley C.A., Stokes J.B., Chu C.K., Ferrero A., Schulick R.D., Choti M.A., Mentha G., Strub J., Bauer T.W., Adams R.B., Aldrighetti L., Capussotti L., Pawlik T.M. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional

analysis. Ann Surg Oncol. 2010; 17(12): 3129–36. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5.

5. Ejaz A., Reames B.N., Maithel S., Poultides G.A., Bauer T.W., Fields R.C., Weiss M.J., Marques H.P., Aldrighetti L., Pawlik T.M. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: a multi-institutional analysis. HPB (Oxford). 2018; 20(3): 277–84. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.039.

6. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécauarn Y., Adenis A., Raoul J.L., Gourgou-Bourgade S., de la Fouchardière C., Bennouna J., Bachet J.B., Khemissa-Akouz F., Péré-Vergé D., Delbaldo C., Assenat E., Chauffert B., Michel P., Montoto-Grillot C., Ducreux M.; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011; 364(19): 1817–25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

7. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., Seay T., Tjulandin S.A., Ma W.W., Saleh M.N., Harris M.,

- Reni M., Dowden S., Laheru D., Bahary N., Ramanathan R.K., Tabernero J., Hidalgo M., Goldstein D., van Cutsem E., Wei X., Iglesias J., Renschler M.F. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1691–703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. Crippa S., Bittoni A., Sebastiani E., Partelli S., Zanon S., Lanese A., Andrikou K., Muffatti F., Balzano G., Reni M., Cascinu S., Falconi M. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(10): 1533–9. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
9. Tachezy M., Gebauer F., Janot M., Uhl W., Zerbi A., Montorsi M., Perinel J., Adham M., Derveniz C., Agalianos C., Malleo G., Maggino L., Stein A., Izbicki J.R., Bockhorn M. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016; 160(1): 136–44. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.019.
10. Frigerio I., Regi P., Giardino A., Scopelliti F., Girelli R., Bassi C., Gobbo S., Martini P.T., Capelli P., D'Onofrio M., Malleo G., Maggino L., Viviani E., Butturini G. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2397–403. doi: 10.1245/s10434-017-5885-4.
11. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
12. Hackert T., Niesen W., Hinz U., Tjaden C., Strobel O., Ulrich A., Michalski C.W., Büchler M.W. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(2): 358–63. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.023.
13. Wright G.P., Poruk K.E., Zenati M.S., Steve J., Bahary N., Hogg M.E., Zuriekat A.H., Wolfgang C.L., Zeh H.J. 3rd, Weiss M.J. Primary Tumor Resection Following Favorable Response to Systemic Chemotherapy in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma with Synchronous Metastases: a Bi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20(11): 1830–5. doi: 10.1007/s11605-016-3256-2.
14. Klein F., Puhl G., Guckelberger O., Pelzer U., Pulankavumkal J.R., Guel S., Neuhaus P., Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. doi: 10.1155/2012/939350.
15. Shi H., Li J., Fu D. Process of hepatic metastasis from pancreatic cancer: biology with clinical significance. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142(6): 1137–61. doi: 10.1007/s00432-015-2024-0.
16. Kajioka H., Kagawa S., Ito A., Yoshimoto M., Sakamoto S., Kikuchi S., Kuroda S., Yoshida R., Umeda Y., Noma K., Tazawa H., Fujiwara T. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis. *Cancer Lett.* 2021; 497: 1–13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.015.
17. Liang C., Qi Z., Ge H., Liang C., Zhang Y., Wang Z., Li R., Guo J. Long non-coding RNA PCAT-1 in human cancers: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018; 480: 47–55. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.043.
18. Buscail L., Bournet B., Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(3): 153–68. doi: 10.1038/s41575-019-0245-4.
19. Huo Y., Zhou Y., Zheng J., Jin G., Tao L., Yao H., Zhang J., Sun Y., Liu Y., Hu L.P. GJB3 promotes pancreatic cancer liver metastasis by enhancing the polarization and survival of neutrophil. *Front Immunol.* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.983116.
20. Hermann C.D., Schoeps B., Eckfeld C., Munkhbaatar E., Kniep L., Prokopchuk O., Wirges N., Steiger K., Häußler D., Knolle P., Poulton E., Khokha R., Grünwald B.T., Demir I.E., Krüger A. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2021; 218(11). doi: 10.1084/jem.20210911.
21. Moro L., Pagano M. Epigenetic suppression of FBXL7 promotes metastasis. *Mol Cell Oncol.* 2020; 7(6). doi: 10.1080/23723556.2020.1833698.
22. Goulart M.R., Watt J., Siddiqui I., Lawlor R.T., Imrali A., Hughes C., Saad A., ChinAleong J., Hurt C., Cox C., Salvia R., Mantovani A., Crnogorac-Jurcevic T., Mukherjee S., Scarpa A., Allavena P., Kocher H.M. Pentraxin 3 is a stromally-derived biomarker for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5(1): 61. doi: 10.1038/s41698-021-00192-1.
23. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K., Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012; 148(1–2): 349–61. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.025.
24. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell.* 2012; 148(1–2): 21–3. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.021.
25. Haeno H., Gonen M., Davis M.B., Herman J.M., Jacobuzio-Donahue C.A., Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012; 148(1–2): 362–75. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.060.
26. Addeo P., Oussoultzoglou E., Fuchshuber P., Rosso E., Nobili C., Langella S., Jaeck D., Bachellier P. Safety and outcome of combined liver and pancreatic resections. *Br J Surg.* 2014; 101(6): 693–700. doi: 10.1002/bjs.9443.
27. Kim Y., Kim S.C., Song K.B., Kim J., Kang D.R., Lee J.H., Park K.M., Lee Y.J. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2016; 18(4): 325–31. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.014.
28. Gebauer F., Damanakis A.I., Popp F., Quaaas A., Küttling F., Lutz K., Held S., Deuß B., Göser T., Waldschmidt D., Bruns C. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1239. doi: 10.1186/s12885-021-08966-3.
29. Yamanaka M., Hayashi M., Yamada S., Sonohara F., Takami H., Inokawa Y., Shimizu D., Hattori N., Kanda M., Tanaka C., Nakayama G., Koike M., Kodera Y. A Possible Definition of Oligometastasis in Pancreatic Cancer and Associated Survival Outcomes. *Anticancer Res.* 2021; 41(8): 3933–40. doi: 10.21873/anticancer.15189.
30. Sato S., Yamamoto T., Hashimoto D., Yamaki S., Matsui Y., Ikeura T., Boku S., Shibata N., Tsybul'skyi D., Sekimoto M. Oncological role of surgical resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with liver-only synchronous metastases in a single-center retrospective study. *J Gastrointest Oncol.* 2023; 14(6): 2587–99. doi: 10.21037/jgo-23-655.
31. Ushida Y., Inoue Y., Oba A., Mie T., Ito H., Ono Y., Sato T., Ozaka M., Sasaki T., Saiura A., Sasahira N., Takahashi Y. Optimizing Indications for Conversion Surgery Based on Analysis of 454 Consecutive Japanese Cases with Unresectable Pancreatic Cancer Who Received Modified FOLFIRINOX or Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel: A Single-Center Retrospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(8): 5038–50. doi: 10.1245/s10434-022-11503-6.
32. Hamada A., Underhill J., Ansari A., Thayaparan V., Cloyd J.M., Li Y., Pawlik T.M., Tsung A., Abushahin L., Ejaz A. Surgical treatment of hepatic oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Surgery.* 2022; 171(6): 1464–70. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.029.
33. Tanaka M., Heckler M., Mihajevic A.L., Sun H., Klaiber U., Heger U., Büchler M.W., Hackert T. CT response of primary tumor and CA19-9 predict resectability of metastasized pancreatic cancer after FOLFIRINOX. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(8): 1453–9. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.039.
34. De Simoni O., Scarpa M., Tonello M., Pilati P., Tolin F., Spolverato Y., Gruppo M. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11): 3402. doi: 10.3390/cancers12113402.
35. Schwarz C., Fitschek F., Primavesi F., Stättner S., Margonis G.A., Weiss M.A., Stavrou G.A., Oldhafer K.J., Kornprat P., Wundsam H., Fischer I., Längle F., Függer R., Hauer A., Klug R., Kieler M., Prager G., Schindl M., Stremtzer S., Bodingbauer M., Sahora K., Kaczirek K. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020; 35: 169–73. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005.
36. Zhou W., Wang D., Lou W. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis. *Cancer Control.* 2020; 27(1): 1–7. doi: 10.1177/1073274820976593.
37. Mitsuka Y., Yamazaki S., Yoshida N., Yan M., Higaki T., Takayama T. Time interval-based indication for liver resection of metastasis from pancreatic cancer. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1): 294. doi: 10.1186/s12957-020-02058-5.

Поступила/Received 22.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.09.2024

Принята к публикации/Accepted 30.09.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог онкологического отделения, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (г. Казань, Россия). SPIN-код: 7794-4210. Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Котельников Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8710-4003. Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Кантиева Даяна Магомедовна, онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036.

Базин Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2186-5878. Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Author ID (Scopus): 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341.

ВКЛАД АВТОРОВ

Егоров Василий Иванович: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи, редактирование.

Котельников Алексей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Кантиева Даяна Магомедовна: обзор литературы, написание черновика статьи.

Базин Игорь Сергеевич: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vasily I. Egorov, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Oncology, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). Researcher ID (WOS): P-3359-2017. Author ID (Scopus): 57194534032. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Alexey G. Kotelnikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005528750. ORCID: 0000-0002-2811-0549.

Dayana M. Kantieva, MD, Oncologist, 2-nd Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036.

Igor S. Bazin, MD, DSc, Leading Researcher, 2-nd Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Author ID (Scopus): 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vasily I. Egorov: general project management, study concept, processing of research results, manuscript writing, editing.

Alexey G. Kotelnikov: supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Dayana M. Kantieva: literature review, drafting of the manuscript.

Igor S. Bazin: scientific editing, approval of the final version of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Григорьева Е.С., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Бузенкова А.В., Завьялова М.В., Чердынцева Н.В. Патогенетическое и клиническое значение особенностей экспрессии EpCAM в опухолях и циркулирующих опухолевых клетках. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 133–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145

For citation: Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Grigoryeva E.S., Alifanov V.V., Pudova E.S., Buzenkova A.V., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V. Pathogenetic and clinical significance of EpCAM expression features in tumors and circulating tumor cells. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 133–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭКСПРЕССИИ EPCAM В ОПУХОЛИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

В.М. Перельмутер¹, Л.А. Таширева¹, Е.С. Григорьева¹, В.В. Алифанов¹,
Е.С. Пудова^{1,2}, А.В. Бузенкова¹, М.В. Завьялова^{1,2}, Н.В. Чердынцева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

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

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о структуре и функции EpCAM и его доменов, их участии в развитии пролиферации, ЭМП, в проявлении стволовости клеток, во взаимодействии с молекулами клеточной адгезии и инвазии. **Материал и методы.** Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library. Для написания обзора были использованы 79 статей, опубликованных с 1996 по 2024 г. **Результаты.** Проведен анализ патогенетического и клинического значения разных вариантов экспрессии: EpCAM^{high}, EpCAM^{low} и EpCAM^{loss}. Описаны причины и механизмы потери мембранной экспрессии EpCAM, которые имеют разное биологическое и клиническое значение. Освещены особенности экспрессии EpCAM в нормальных эпителиальных тканях, при регенерации и дисплазии/неоплазии и при карциномах. Клиническое значение экспрессии EpCAM неоднозначно. Гиперэкспрессия EpCAM может быть ассоциирована как с неблагоприятным, так и с благоприятным прогнозом. Особое внимание уделяется вариантам экспрессии EpCAM в циркулирующих опухолевых клетках, диссеминированных клетках и метастазах карцином. **Заключение.** Патогенетическое и клиническое значение экспрессии EpCAM неоднозначно при разных нозологических формах карцином. Слабая экспрессия или ее отсутствие являются самостоятельными факторами, обуславливающими особенности прогрессирования. Достижение успеха в понимании роли EpCAM требует одновременного изучения внеклеточного и внутриклеточного доменов.

Ключевые слова: EpCAM, EpCAM^{high/low/loss}, циркулирующие опухолевые клетки, эпителиально-мезенхимальный переход, карциномы, рак молочной железы, инвазия, стволовость.

PATHOGENETIC AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPCAM EXPRESSION FEATURES IN TUMORS AND CIRCULATING TUMOR CELLS

В.М. Perelmuter¹, Л.А. Tashireva¹, Е.С. Grigoryeva¹, В.В. Alifanov¹,
Е.С. Pudova^{1,2}, А.В. Buzenkova¹, М.В. Zavyalova^{1,2}, Н.В. Cherdyntseva¹

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

Purpose of the study: to summarize the available data on the structure and function of EpCAM and its domains, their roles in promoting proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT), contributing to cell stemness, and facilitating interactions with cell adhesion and invasion molecules. **Material and Methods.** A comprehensive search was conducted for articles in Russian and English within the scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library. A total of seventy-nine articles ranging from 1996 to 2024 were utilized to compile this review. **Results.** This review summarized the pathogenetic and clinical significance of various EpCAM expression variants: EpCAM^{high}, EpCAM^{low}, and EpCAM^{loss}. It described the causes and mechanisms behind the loss of membrane EpCAM expression, each holding distinct biological and clinical implications. Features of EpCAM expression in normal epithelial tissues, during regeneration, and in dysplasia/neoplasia as well as carcinomas were carefully outlined. The clinical implications of EpCAM expression remain a subject of debate; overexpression of EpCAM has been linked to both unfavorable and favorable prognoses. Special emphasis was placed on the expression variants of EpCAM in circulating tumor cells, disseminated cells, and carcinoma metastases. **Conclusion.** The pathogenetic and clinical significance of EpCAM expression in various nosological forms of carcinoma is complex and multifaceted. Weak expression or absence of EpCAM acts as independent factors influencing the unique progression patterns of these diseases. Achieving a deeper understanding of the role of EpCAM in disease progression necessitates the simultaneous examination of both its extracellular and intracellular domains.

Key words: EpCAM, EpCAM^{high/low/loss}, circulating tumor cells, epithelial-mesenchymal transition, carcinomas, breast cancer, invasion, stemness.

Молекула адгезии эпителиальных клеток EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, CD326) представляет собой трансмембранный гликопротеин, играющий важнейшую роль в клеточной адгезии и клеточной сигнализации. EpCAM локализуется преимущественно вдоль латеральной поверхности клеточной мембраны в точках контакта в поляризованных клетках, поэтому не взаимодействует с белками внеклеточного матрикса, включая фибронектин, коллагены и ламинин. Многофункциональная роль EpCAM при карциномах зависит от их типа и модуляции его экспрессии под влиянием внешних и внутренних факторов. Эффекты EpCAM различны для внеклеточного и внутриклеточного доменов. Понимание механизмов функционирования EpCAM не всегда возможно, поскольку в значительной части исследований оперируют термином «EpCAM», и неясно, какой домен EpCAM вызывал наблюдаемые эффекты [1].

Повышение интереса к EpCAM связано с его потенциалом в качестве диагностической и терапевтической мишени и созданием технологии выделения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) путем детекции EpCAM на их мембране (технология «CellSearch»). Однако во многих исследованиях поднимается вопрос о том, что технология «CellSearch» не позволяет обнаружить весь пул ЦОК [2].

Нельзя не согласиться с мнением S.M. Yahyazadeh Mashhadi et al. (2019), что, «хотя EpCAM играет важную роль в выявлении карцином, наиболее значимым открытием в отношении ЦОК было выявление отсутствия экспрессии EpCAM в этих клетках» [3]. Это относится и к ЦОК с низким уровнем мембранной экспрессии EpCAM. С. Nicolazzo et al. (2017), оценивая статус EpCAM в ЦОК, выделенных от группы пациентов с метастатическим

колоректальным раком, показали, что 40 % ЦОК не были обнаружены системой «CellSearch» [4]. Патогенетическая и прогностическая роль EpCAM неоднозначна и во многом остается недостаточно изученной.

Целью исследования является анализ особенностей экспрессии EpCAM и ее патогенетического и клинического значения при карциномах.

Структура EpCAM

Ген *EpCAM* человека состоит из 9 экзонов и расположен на хромосоме 2p21. В результате альтернативного сплайсинга мРНК может синтезироваться 6 различных изоформ, которые включают *EpCAM-201*, *EpCAM-202*, *EpCAM-203*, *EpCAM-204*, *EpCAM-205* и *EpCAM-206* [5]. *EpCAM-201* является преобладающей изоформой, что подтверждается крупномасштабными результатами транскриптомного анализа TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) [6]. Интересно, что экспрессия *EpCAM-205* также характерна для всех типов рака, даже несмотря на то, что считается, что эта изоформа не транслируется в функциональный белок. Изоформа *EpCAM-205* может транскрибироваться и процессироваться при раке, но впоследствии подвергаться посттранскрипционной деградации. Более того, возможно, что *EpCAM-205* может играть прямую роль в регуляции канцерогенеза [7]. Однако это всего лишь рабочая гипотеза, и для подтверждения этого утверждения необходимы дальнейшие исследования функции *EpCAM-205*.

Структура белка EpCAM высококонсервативна у разных видов, включая человека. EpCAM человека – трансмембранный гликопротеин, состоящий из 314 аминокислот: внеклеточного домена (N-концевой домен) (EpEX) – 242, трансмембранного домена – 23, цитоплазматического домена – 26 аминокислот (C-концевой домен) (EpICD) [8].

Антитела, используемые для захвата ЦОК, обычно специфичны к эктодомену антигена ЕрСАМ. Они не могут отличить мембраносвязанный полноразмерный ЕрСАМ от расщепленных вариантов. Поэтому характеристика ядерного ЕрИCD в ЦОК, лишенных эктодомена ЕрСАМ и не учитываемых с помощью методов выделения на основе ЕрСАМ, заслуживает особого внимания [9].

Протеолиз ЕрСАМ

Функциональная активность ЕрСАМ сопряжена с «консервативным механизмом передачи сигнала – регулируемым внутримембранным протеолизом» (regulated intramembrane proteolysis, RIP)» [10–13]. Предварительным условием для RIP-зависимой активации ЕрСАМ является внеклеточное отделение ЕрЕХ [13]. ЕрЕХ действует как гомофильный лиганд для нерасщепленного ЕрСАМ [8]. Расщепление стимулируется связыванием растворимого ЕрЕХ с ЕрСАМ, благодаря чему активируется EGFR сигнальный путь [12, 13].

RIP представляет собой ряд последовательных процессов. На первом этапе при участии протеаз ADAM10/17 и BACE1 происходит первоначальное расщепление ЕрСАМ с образованием растворимого внеклеточного домена ЕрЕХ и мембраносвязанного С-концевого фрагмента (ЕрСТФ), который все еще находится в плазматической мембране. Далее комплекс γ -секретазы катализирует внутримембранное расщепление ЕрСТФ, генерируя внеклеточный фрагмент, подобный ЕрСАМ-А β , и внутриклеточный фрагмент ЕрИCD. Скорость протеолиза ЕрСТФ с помощью γ -секретазы в даль-

нейшем определяет скорость передачи сигнала через ЕрИCD и удаления ЕрСАМ из плазматической мембраны [14]. Растворимый лиганд ЕрЕХ способен вызывать образование ЕрИCD аутокринным или паракринным образом [9]. Длина фрагмента ЕрИCD и его функция заметно отличаются в различных линиях клеток карцином, а также между нормальными клетками и клетками карцином [15].

Существует положительная петля ауторегуляции ЕрСАМ: растворимая фракция ЕрЕХ усиливает расщепление ЕрСАМ и запускает передачу сигналов ЕрИCD, благодаря чему обеспечивается сигнал для пролиферации, самообновления, якорь-независимого роста и инвазивности [16] (рис. 1).

Внутриклеточный пептид ЕрИCD инициирует передачу сигнала путем ассоциации с β -катенином и белком 2 с доменами LIM (FHL2). Этот комплекс может транслоцироваться в ядро, где он связывает LEF-1 (Lymphoid enhancer-binding factor 1) и ДНК [8]. О ядерной локализации ЕрИCD сообщалось при раке толстой кишки человека и при различных подтипах рака щитовидной железы [17].

Результаты исследования Y. Huang et al. (2019) позволили получить представление о длительности разных этапов RIP ЕрСАМ. Скорость протеолиза ЕрСТФ у мышей и человека с помощью γ -секретазы оказалась медленной: в различных клеточных линиях 50 % период протеолиза составлял от 45 мин до 5,3 ч [14]. Авторы пришли к выводу, что протеолиз ЕрСТФ γ -секретазой представляет собой медленный процесс, за которым следует высокоэффективная протеосомная деградация ЕрИCD. Учи-

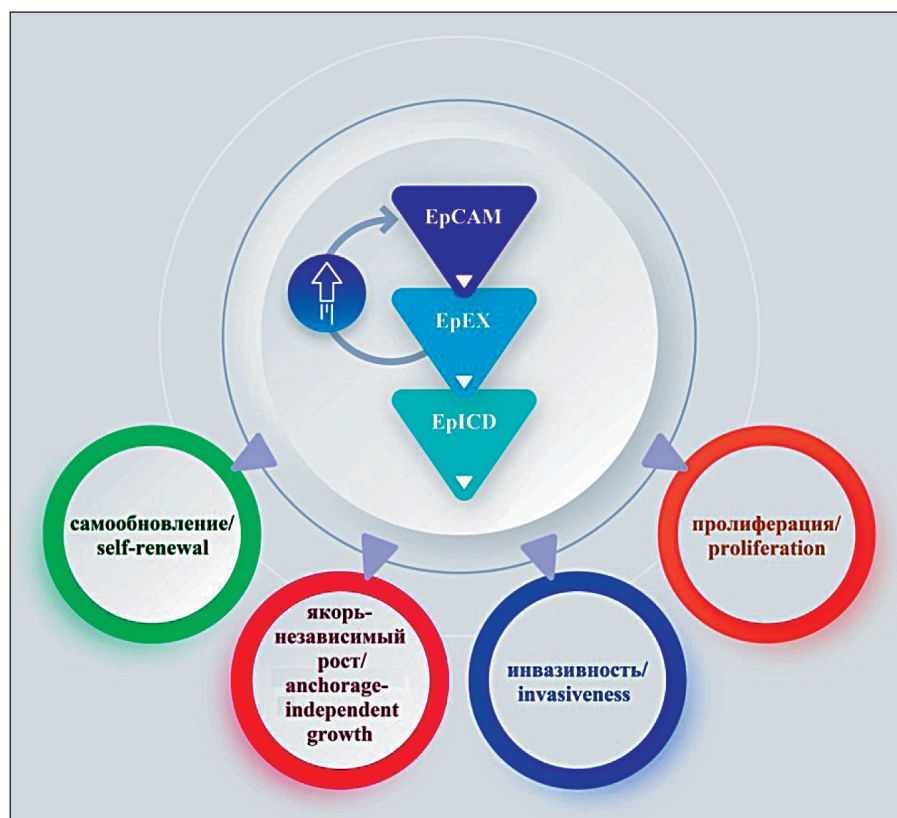


Рис. 1. Петля ауторегуляции ЕрСАМ. Домен ЕрЕХ, образующийся в результате RIP ЕрСАМ, усиливает расщепление ЕрСАМ, благодаря чему второй домен ЕрИCD активирует сигнальные пути, обеспечивающие пролиферацию, самообновление, якорь-независимый рост и инвазивность опухолевых клеток. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. The autoregulatory loop of EpCAM expression. The EpEX domain shedded via regulated intramembrane proteolysis (RIP) enhances the following cleavage of EpCAM. In this instance, the second domain, EpICD, activates signaling pathways that facilitate proliferation, self-renewal, anchorage-independent growth, and the invasiveness of tumor cells. Note: created by the authors

тывая медленное и неэффективное расщепление ЕрСТФ с помощью γ -секретазы, авторы полагают, что быстрая передача сигнала с помощью ЕрСМ через RIP маловероятна. То есть RIP ЕрСМ отвечает за более устойчивую передачу сигналов через ЕрИД в опухолевых клетках, а не за быструю передачу внеклеточных сигналов [14, 18]. Самый выраженный протеолиз наблюдается при раке эндометрия и мочевого пузыря, промежуточное расщепление – при раке желудка, пищевода, поджелудочной железы и колоректальном раке, низкая выраженность протеолиза ЕрСМ отмечена при раке легких, яичников, молочной железы и простаты [9, 19].

ЕрСМ и адгезия

ЕрСМ описана как поверхностная молекула эпителиальных клеток, одной из основных функций которой является адгезия. К настоящему времени получены данные о более сложном участии ЕрСМ в адгезии. Экспрессия ЕрСМ может даже снижать силу межклеточной адгезии, воздействуя на другие молекулы адгезии, включая Е-кадгерин [1]. Это происходит частично за счет нарушения связи Е-кадгерина с цитоскелетом [20]. Вместе с тем, ЕрСМ модулирует гомофильную адгезию, хотя она более слабая, чем связанная с Е-кадгерином. Полагают, что гомофильные адгезионные взаимодействия могут предотвращать метастазирование. С другой стороны, поскольку ЕрСМ подавляет межклеточную адгезию, опосредованную Е-кадгерином, это может способствовать метастазированию [21].

ЕрСМ и пролиферация

Протеолитическое расщепление молекулы ЕрСМ способно активировать ЕрСМ в качестве митогенного сигнала. На основании этого была установлена роль ЕрСМ как медиатора пролиферативной передачи сигналов. Есть мнение, что вклад ЕрСМ в прогрессирование опухоли может быть связан с реакцией на факторы роста со стимуляцией пролиферации [22, 23]. ЕрЕХ как лиганд индуцирует EGFR-опосредованные сигнальные пути ERK1/2 и АКТ и стимулирует умеренную пролиферацию клеток карциномы, но ограничивает EGF/EGFR/pERK1/2-зависимую регуляцию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [24].

ЕрСМ и ЭМП

Продemonстрировано, что ЕрСМ напрямую регулирует индукцию ЭМП посредством экспрессии Snail, Slug и виментина [25]. Динамическую экспрессию уровня ЕрСМ при прогрессировании карцином связывают с ЭМП [26, 27]. Активация программы ЭМП сопровождается потерей ЕрСМ и снижением экспрессии эпителиальных маркеров [9]. Повышение высвобождения ЕрЕХ усиливает расщепление ЕрИД, что также приводит к активации генов ЭМП. Происходит это за счет образования в ядре комплекса ЕрИД с LEF-1,

FHL2 и β -катенином [3, 9]. Являясь негативным регулятором Е-кадгерина, ЕрСМ может приводить к освобождению β -катенина с последующей передачей сигналов с помощью ЕрИД [1].

ЕрСМ и инвазия

Потеря ЕрСМ способствовала повышению миграционного потенциала [28]. О. Gires et al. (2014) объясняют роль ЕрСМ в начальной фазе инвазии развитием ЭМП с потерей экспрессии ЕрСМ на плазматической мембране (от ЕрСМ^{high} до ЕрСМ^{low}), усилением миграционной и инвазивной способности и мезенхимальным фенотипом [13].

ЕрСМ и стволовость

Имеются многочисленные факты, свидетельствующие об участии ЕрСМ в приобретении и проявлении стволовости. Показано, что подавление экспрессии цитокератина 18 в клетках рака молочной железы (РМЖ) индуцирует ЭМП и стволовость благодаря увеличению экспрессии ЕрСМ [29]. ЕрИД играет важную роль в пролиферации клеток карцином и поддержании фенотипа стволовых клеток [22, 30]. Перемещение ЕрИД в ядро клетки в комплексе с каркасным белком FHL2 и β -катенином, индуцирует транскрипцию генов-мишеней, включая с-тус, циклины, гены, индуцирующие стволовость, и гены, связанные с пролиферацией клеток [9, 22]. Ядерная транслокация ЕрИД участвует в модуляции генов стволовости, благодаря чему поддерживается выживаемость клеток [16]. Сверхэкспрессия ЕрСМ также способствовала ЭМП и экспрессии маркеров стволовых клеток (NANOG, SOX2 и OCT4) в условиях гипоксии в клеточных линиях РМЖ. Этот эффект происходил через NF- κ B сигнальный путь [31].

Механизмы потери мембранной экспрессии ЕрСМ

Отсутствие регистрируемой мембранной экспрессии ЕрСМ связано с разными причинами. Недооценка наличия ЦОК при использовании технологии «CellSearch» может быть связана с экспрессией изоформ ЕрСМ, в связи с чем различные конформационные состояния могут не соответствовать активному центру антител [32]. Снижение аффинности связывания может приводить к оценке ЦОК как ЕрСМ^{low} или вовсе не обнаруживать их.

Одной из причин потери экспрессии ЕрСМ может быть подавление транскрипции гена *ErCAM* из-за гиперметилирования его промотора, что наблюдается при РМЖ [33]. Мембранная экспрессия ЕрСМ может временно теряться в процессе ЭМП [34, 35]. Имеются исследования, которые продемонстрировали, что ЕрСМ-негативные ЦОК с мезенхимальным фенотипом и пониженной экспрессией эпителиальных маркеров часто происходят из ЕрСМ-положительных первичных опухолей [26]. Полагают, что отсутствие экспрессии ЕрСМ в ЦОК пациентов с агрессивными

типами опухолей может быть объяснено удалением внеклеточного домена с плазматической мембраны вследствие протеолиза [9].

RIP и эндоцитоз являются двумя основными механизмами, с помощью которых клетки теряют ЕpСAM с клеточной поверхности [14]. С. Driemel et al. (2014) предположили, что потеря мембранной экспрессии ЕpСAM с одновременным появлением цитоплазматической локализации ЕpСAM отражают эндоцитоз и последующую деградацию ЕpСAM во внутриклеточных компартментах [26]. И в других исследованиях предполагают, что эндоцитоз лежит в основе потери мембранной экспрессии ЕpСAM и окрашивания цитоплазмы в инвазивных клетках при колоректальном раке и прогрессирующем РМЖ [28, 36].

Представляет интерес, действительно ли возможна интернализация ЕpЕХ домена? Каковы условия и последствия такого механизма потери мембранной экспрессии ЕpСAM? Можно предполагать, что в случаях эндоцитоза/интернализации внутриклеточно расположенный ЕpСAM можно визуализировать с помощью антител к ЕpЕХ. Указывается, что подавление экспрессии ЕpСAM может происходить при выходе клеток из первичной опухоли через кровоток [13, 37]. Значит ли это, что потеря мембранной экспрессии ЕpСAM происходит в процессе интравазации или уже в кровотоке? Высокая динамичность экспрессии ЕpСAM в кровотоке продемонстрирована на моделях ксенотрансплантатов мышей с линиями клеток РМЖ, экспрессирующих ЕpСAM. Через 4 ч после внутривенного введения в клетках, экспрессирующих ЕpСAM, отмечено снижение экспрессии данного белка [34].

Наличие внеклеточного домена при отсутствии ЕpICD

Описано наличие внеклеточных и трансмембранных доменов, но не имеющих ЕpICD [17, 19]. Обсуждается возможность селективной RIP-независимой деградации ЕpICD из интактных молекул ЕpСAM [13]. При иммуногистохимическом исследовании А. Seeber et al. (2016) продемонстрировали, что 164 из 640 пациентов с колоректальным раком (25,6 %) потеряли экспрессию ЕpICD, сохранив ЕpЕХ на плазматической мембране. Авторы предполагают, что это могло быть связано с регулируемой RIP-независимой активацией ЕpСAM, которая приводит к избирательной деградации ЕpICD и удержанию ЕpЕХ на клеточных поверхностях [38]. Можно предполагать, что отсутствие белка ЕpСAM в цитоплазме и ядре клетки может быть обусловлено двумя процессами: отсутствием RIP опосредованного протеолиза ЕpСAM, вследствие чего нет внутриклеточного ЕpICD, или RIP-независимой деградацией ЕpICD.

Экспрессия ЕpСAM в нормальных тканях

Выраженность экспрессии ЕpСAM в нормальных тканях обсуждается в ряде работ. Наибольший

уровень экспрессии ЕpСAM имеет толстая кишка. Не экспрессируют ЕpСAM эпидермальные кератиноциты, гепатоциты, кортикальные эпителиальные клетки тимуса и миоэпителиальные клетки. Напротив, указывается, что ЕpСAM широко экспрессируется в клетках карцином человека, особенно в аденокарциномах и плоскоклеточных карциномах [3]. В нормальных органах отмечен разный уровень экспрессии белка ЕpСAM. К органам с высокой экспрессией ЕpСAM относятся паратиреоидные железы, 12-перстная кишка, тонкий кишечник, толстый кишечник, аппендикс, прямая кишка, желчный пузырь, почки, придатки яичек, семенные пузырьки, фаллопиевы трубы, кожа. Средний уровень экспрессии наблюдается в щитовидной железе и эндометрии. Низкая степень экспрессии – в ротоглотке, бронхах, легких, поджелудочной железе, яичках, шейке матки, молочной железе. Органы, в которых не обнаружена экспрессия белка ЕpСAM, – головной мозг, надпочечники, слизистая рта, слюнные железы, пищевод, желудок, печень, мочевого пузырь, простата, влагалище, яичники, тонзиллы, сердечная мышца, гладкомышечная ткань, скелетные мышцы, жировая ткань, селезенка, лимфоузлы, костный мозг [39]. А. Vantikassegn et al. (2015) указывают, что существуют фракции ЕpСAM^{pos} CD45^{pos}, которые являются иммунными клетками [40]. Такие клетки могут быть ошибочно расценены как гибридные ЦОК.

ЕpСAM при регенерации и неоплазии

Если в нормальных гепатоцитах ЕpСAM не экспрессируется, то в так называемых регенераторных кластерах, которые включают гепатоциты, холангиоциты и клетки-предшественники, играет важную роль в регенерации печени [41]. В плоском эпителии шейки матки экспрессия ЕpСAM увеличивалась от интраэпителиальной неоплазии низкой степени до высокой степени и коррелировала с повышенной пролиферацией [42]. В предстательной железе экспрессия ЕpСAM также увеличивалась в ряду «нормальная ткань – интраэпителиальная неоплазия – аденокарцинома» [43, 44]. Экспрессия ЕpСAM наблюдалась при доброкачественных заболеваниях [45].

Экспрессия ЕpСAM в карциномах

Если в нормальных эпителиальных тканях ЕpСAM экспрессируется на латеральной мембране, то в карциномах наблюдается мембранная экспрессия на всей поверхности клетки, часто также сочетающаяся с цитоплазматическим окрашиванием [28, 46]. Представление о частоте экспрессии ЕpСAM в карциномах дает крупное исследование Р. Went et al. (2006) [43]. Изучив 4 046 случаев карцином, авторы показали высокий уровень экспрессии ЕpСAM при раке толстой кишки (97,7 %, n=1186), желудка (90,7 %, n=473), предстательной железы (87,2 %, n=414) и легких (63,9 %, n=1287).

ЕpСAM экспрессируется в карциномах с разной степенью выраженности. Самые высокие уровни

экспрессии ЕрСАМ наблюдаются в аденокарциномах поджелудочной железы, толстой кишки и простаты [47]. В отличие от других карцином при раке простаты наблюдалось снижение экспрессии ядерного ЕрICD и мембранного ЕрЕХ по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и нормальными тканями предстательной железы [48]. R. Ralhan et al. (2010) описывают ядерную и цитоплазматическую экспрессию ЕрICD при РМЖ, предстательной железы, при раке головы и шеи, пищевода, легких, толстой кишки, печени, мочевого пузыря, поджелудочной железы и яичников. В соответствующих нормальных тканях отмечена мембранная экспрессия, но отсутствовала внутриклеточная [49].

Экспрессия ЕрСАМ при карциномах ассоциирована как с неблагоприятным, так и с благоприятным прогнозом

В исследовании P. Went et al. (2006) при анализе 4 046 случаев рака толстой кишки, желудка, простаты и легких не обнаружено значимой корреляции между экспрессией ЕрСАМ и клиническими проявлениями злокачественного процесса [43]. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ЕрСАМ может действовать либо как опухолевый промотор, либо как супрессор, в зависимости от типа рака человека и микроокружения опухоли [16, 50].

Подробный анализ прогностической значимости ЕрСАМ при карциномах различной локализации представлен в обзоре B.T. van der Gun et al. [21]. Экспрессия ЕрСАМ является отрицательным прогностическим маркером при РМЖ, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря и желчного пузыря. Экспрессия ЕрСАМ любой степени выраженности при РМЖ с лимфогенными метастазами и раке яичников связана с плохой общей выживаемостью [51, 52]. Высокая экспрессия ЕрСАМ при карциномах яичника наблюдается в низкодифференцированных опухолях и коррелирует с уменьшением показателей общей выживаемости [52]. Ядерная экспрессия ЕрICD является маркером более агрессивного поведения при плоскоклеточном раке полости рта, раке щитовидной железы, РМЖ, раке поджелудочной железы, холангиокарциноме и аденокарциноме [19, 53–55]. В карциномах щитовидной железы потеря мембранного ЕрЕХ сопровождалась повышением цитоплазматического и ядерного ЕрICD и ядерной локализацией β -катенина при плохом прогнозе течения заболевания [17]. В противоположность этому высокие уровни ЕрСАМ коррелируют с увеличением выживаемости при карциномах почек, щитовидной железы, колоректальном раке, раке желудка [8, 43, 56]. Дополнительным аргументом в пользу положительной роли экспрессии ЕрСАМ при колоректальном раке служат данные о том, что снижение экспрессии ЕрСАМ на инвазивном крае опухоли коррелировало с более высокой степенью

злокачественности опухоли и риском местного рецидива [28].

В качестве аргумента в пользу благоприятной ассоциации экспрессии ЕрСАМ B.T. van der Gun et al. (2010) приводят данные о том, что при светлоклеточном раке почки в метастазах экспрессия ЕрСАМ была редкой, а в первичной опухоли – выраженной, и это было связано с лучшей выживаемостью. При раке щитовидной железы аргументом считали низкую экспрессию ЕрСАМ в менее дифференцированных опухолях и корреляцию высокой экспрессии с улучшением выживаемости [21]. Стоит согласиться с авторами, что снижение экспрессии ЕрСАМ в этих опухолях может отражать общую дедифференцировку опухоли. Повидимому, лучший прогноз высокой экспрессии ЕрСАМ при раке почки и щитовидной железы связан не столько со специфическими эффектами ЕрСАМ, сколько с более высокой степенью дифференцировки. Отсутствие связи экспрессии ЕрСАМ с клинико-патологическими характеристиками отмечено и при аденокарциноме легкого [43, 57]. Противоречива информация о роли ЕрСАМ при раке пищевода. При плоскоклеточном раке пищевода выраженная экспрессия ЕрСАМ связана с высокими показателями выживаемости [58]. В противоположность этому, по данным N.H. Stoecklein et al., высокий уровень экспрессии ЕрСАМ при раке пищевода рассматривается как независимый прогностический фактор снижения выживаемости [59].

Экспрессия ЕрСАМ при разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ

Накопление ЕрICD в ядре на ранней стадии РМЖ предсказывает агрессивное клиническое течение [55]. При первичном и метастатическом РМЖ ЕрСАМ сверхэкспрессируется в 100–1000 раз. Подавление экспрессии ЕрСАМ с помощью короткой интерферирующей РНК приводило к снижению пролиферативной способности четырех клеточных линий РМЖ, ингибировало миграционные и инвазивные свойства клеток линии рака молочной железы MDA-MB-23, а также увеличивало белковую экспрессию Е-кадгерина и бета-катенина [60]. Оказалось, что экспрессия ЕрСАМ имеет обратную зависимость от экспрессии эстрогена и положительную связь с экспрессией HER2 [61].

В исследовании S.D. Soysal et al. (2013) показано, что в группе с ЕрСАМ-положительным РМЖ чаще, чем в группе с ЕрСАМ-отрицательным, встречались случаи с III степенью злокачественности, со средним размером опухоли pT3–pT4 и с лимфогенными метастазами (pN2). Частота ЕрСАМ-положительных и ЕрСАМ-отрицательных случаев была не одинаковой при разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ. При HER2-позитивном и базальноподобном подтипах чаще встречались ЕрСАМ-положительные случаи. При

люминальном В HER2-негативном раке различий не было. При люминальном А и люминальном В HER2-позитивном подтипах чаще встречаются ЕрСМ-отрицательные случаи [61]. Ассоциация экспрессии ЕрСМ с общей выживаемостью также зависела от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Отсутствовала зависимость при люминальном А подтипе. Экспрессия была связана с худшей выживаемостью при люминальном В HER2-негативном, люминальном В HER2-позитивном и базальноподобном подтипах. Парадоксальным образом при HER2-позитивном РМЖ выживаемость была лучше [61].

Клиническое значение ЕрСМ^{low} и ЕрСМ^{loss} ЦОК

Если исследователи ставили перед собой цель выявлять не только ЦОК с выраженной, но и со слабой экспрессией ЕрСМ, то такие клетки обычно обнаруживали в достаточно большом количестве. Многие из используемых антител против ЕрСМ не имеют идентифицированного сайта связывания антигена. Например, среди пациентов с раком простаты 53 % имели ≥ 5 ЕрСМ^{high} ЦОК, а 28 % – ≥ 5 ЕрСМ^{low} ЦОК. У пациенток с РМЖ в 32 % случаев имелись ≥ 5 ЕрСМ^{high} ЦОК и 36 % – ≥ 5 ЕрСМ^{low} ЦОК [62]. Снижение экспрессии ЕрСМ (ЕрСМ^{low}) может быть проявлением частичного (гибридного) ЭМП [10, 63, 64].

У пациентов с метастатическим раком легких отсутствовала значимая корреляция между наличием ЕрСМ^{low} ЦОК и общей выживаемостью [65]. В обзоре С. Nicolazzo et al. (2019) указывается, что при многих карциномах имеются доказательства того, что ЦОК не экспрессируют или экспрессируют низкий уровень ЕрСМ. В этом же обзоре обобщены результаты оценки клинического значения ЕрСМ^{low} ЦОК. Заключается, что при наличии ≥ 5 ЕрСМ^{high} ЦОК выживаемость меньше, в то время как наличие ≥ 5 ЕрСМ^{low} ЦОК не было связано с выживаемостью [66]. Наличие ЕрСМ^{low} ЦОК было связано с глубиной прорастания опухоли, метастазами в лимфатические узлы и повышенной степенью злокачественности при раке желудка и эндометрия [67, 68].

Не обнаруживаемые с помощью «CellSearch» ЕрСМ-отрицательные ЦОК коррелируют с плохим прогнозом при колоректальном раке у пациентов, получавших антиангиогенную терапию, а также с метастазами в головной мозг при тройном негативном РМЖ [69, 70]. Выявление с помощью проточной цитометрии ЕрСМ-отрицательных ЦОК наблюдалось у пациентов с РМЖ со значительно сниженной общей выживаемостью [71].

ЕрСМ в ЦОК и диссеминированных опухолевых клетках

Количественное сравнение экспрессии ЕрСМ на шести клеточных линиях, на ЦОК и клетках первичной опухоли при карциноме молочной железы позволило авторам сделать заключение о

10-кратном снижении экспрессии ЕрСМ в ЦОК по сравнению с первичными опухолями [37]. Для выделения, как полагают авторы, «мезенхимальных» ЦОК (метастатического типа) используют комбинацию антител против ЕрСМ и виментина [72]. Ксенотрансплантаты клеточных линий РМЖ в месте инъекции мышам и в метастазах экспрессировали мРНК ЕрСМ, в то время как в ЦОК она отсутствовала, снижаясь в течение 1 ч после инъекции в кровоток [34].

При колоректальном раке обнаружено снижение экспрессии гена ЕрСМ на ЦОК по сравнению с первичными опухолями [73]. При карциномах пищевода в $\frac{2}{3}$ случаев в костном мозге обнаруживались диссеминированные клетки. При этом они характеризовались сниженной экспрессией ЕрСМ, несмотря на сильную экспрессию ЕрСМ в первичных опухолях [26]. Наличие при раке пищевода ЕрСМ-положительных диссеминированных опухолевых клеток в лимфатических узлах является независимым индикатором плохого прогноза [59]. Обнаружение в безметастатических лимфатических узлах ЕрСМ-положительных диссеминированных опухолевых клеток также было независимым прогностическим фактором снижения выживаемости при раке желудка [74].

ЕрСМ в метастазах

Данные об экспрессии ЕрСМ в метастазах противоречивы. Экспрессия ЕрСМ в метастазах при раке почки была ниже по сравнению с первичными опухолями [75]. При РМЖ и простаты, наоборот, более высокая экспрессия ЕрСМ наблюдалась в метастатических поражениях по сравнению с первичными опухолями [76, 77]. В рецидивных и метастатических опухолях карцином яичника наблюдались более высокие уровни экспрессии ЕрСМ по сравнению с первичными опухолями [78]. Экспрессия ЕрСМ в метастазах карциномы толстой кишки зависела от величины метастаза: небольшие метастазы были ЕрСМ-негативными, в больших метастазах определялся такой же уровень экспрессии, как и в первичной опухоли [79].

Обсуждение

Таким образом, многочисленные исследования позволяют считать, что ЕрСМ играет заметную роль в канцерогенезе и прогрессировании опухоли, включая развитие метастазов при различных типах карцином. ЕрСМ служит основным маркером ЦОК, позволяющим выделять и изучать их. Многие в механизмах участия ЕрСМ-положительных ЦОК остается недостаточно изученным. Однако еще меньше информации о слабо экспрессирующих или вовсе не экспрессирующих ЕрСМ ЦОК.

Обобщение известных фактов дает представление о множественности ситуаций, при которых в разных компартментах клеток карцином могут

обнаруживаться различные домены ЕрСАМ или молекула в целом. Результат зависит от специфичности антител и метода исследования. Возможности исследования ЕрСАМ ограничены, поскольку используемые антитела, как правило, специфичны к внеклеточному домену ЕрСАМ [9].

Многие из используемых против ЕрСАМ антител не имеют идентифицированного сайта связывания антигена. Вследствие этого затруднительна интерпретация результатов обнаружения ЕрСАМ внутри клеток при иммуногистохимических исследованиях и при использовании проточной цитометрии с предварительной пермеабиллизацией клеток. Нормальным является наличие в клетке ЕрICD вследствие RIP опосредованного протеолиза ЕрСАМ. Однако описано наличие внеклеточного и трансмембранного доменов, при отсутствии в клетках ЕрICD. Предполагают, что отсутствие ЕрСАМ в цитоплазме и ядре клетки может быть обусловлено двумя процессами: отсутствием RIP-опосредованного протеолиза ЕрСАМ, вследствие чего нет внутриклеточного ЕрICD, или RIP-независимой деградацией ЕрICD. При RIP-независимой активации ЕрСАМ, которая приводит к избирательной деградации ЕрICD, на клеточной поверхности сохраняется ЕрEX [13].

Поскольку активация ЕрСАМ-связанных функций сопряжена с протеолизом, который сопровождается, в частности, отщеплением внеклеточного домена, важно понимание механизма этого процесса. Становится понятным, что клетка с активацией ЕрСАМ временно может определяться как ЕрСАМ-отрицательная.

В связи с множественностью механизмов потери мембранной экспрессии ЕрСАМ, во-первых, без достаточной глубины исследования затруднительна правильная интерпретация результатов, во-вторых, в части случаев множественность механизмов объясняет противоречивость результатов исследований. Можно назвать шесть причин отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ. Существование части из них не вызывает сомнения, наличие других скорее предполагается, наконец, третья группа включает мнимое отсутствие мембранной экспрессии ЕрСАМ, связанное с методами определения. К первым относятся RIP, ЭМП, эндоцитоз и подавление транскрипции гена ЕрСАМ из-за гиперметилирования его промотора. Скорее, предполагаемым является подавление экспрессии ЕрСАМ при интравазации. Третья группа причин связана либо с экспрессией изоформ ЕрСАМ, либо с изменением эпитопов ЕрСАМ под влиянием химиотерапии. В результате используемые антитела теряют аффинность к антигенам и не могут связываться с эпитопами антигена ЕрСАМ.

Имеются косвенные аргументы в пользу возможности потери экспрессии ЕрСАМ при интравазации. Несмотря на гетерогенность экспрессии ЕрСАМ в ЦОК от гипер- до слабовыраженной и полного отсутствия, следует обратить внимание

на исследования, демонстрирующие снижение по сравнению с первичной опухолью степени экспрессии белка как в ЦОК, так и в диссеминированных опухолевых клетках. Эти результаты вместе со знанием о наличии среди ЦОК ЕрСАМ^{low} и ЕрСАМ^{loss} клеток можно рассматривать как аргумент в пользу высокой вероятности того, что по крайней мере у части клеток опухоли при интравазации уменьшается количество молекул ЕрСАМ на мембране. Хотя данные об уровне экспрессии ЕрСАМ в метастазах по сравнению с первичной опухолью неоднозначны, имеются данные, которые тоже можно отнести в пользу возможности потери ЕрСАМ при интравазации. Это касается наблюдения, в котором экспрессия ЕрСАМ в метастазах карциномы толстой кишки зависела от величины метастаза: в небольших метастазах она отсутствовала, а в больших была такой же, как и в первичной опухоли.

Все механизмы потери мембранной экспрессии ЕрСАМ, с которой связана вероятность локализации доменов в цитоплазме и ядре, можно разделить на две группы: имеющие патогенетическое значение для прогрессирования карцином и не влияющие на ее развитие. К патогенетически значимым относятся механизмы, реализуемые при RIP, ЭМП, эндоцитозе и подавлении транскрипции гена ЕрСАМ. Реализация этих механизмов будет способствовать или препятствовать выполнению основных биологических функций ЕрСАМ (регуляция генов, пролиферация, участие в ЭМП, приобретение стволовых свойств и взаимодействие с молекулами клеточной адгезии).

Результаты изучения клинического значения отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ противоречивы. Наряду с данными об отсутствии его значимой связи с клиническими проявлениями, есть указания на ассоциацию ЕрСАМ отрицательных ЦОК со значительно сниженной общей выживаемостью при раке молочной железы и у пациентов с метастазами в головной мозг при тройном негативном РМЖ.

Кроме названных механизмов/причин отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ при интерпретации результатов изучения ЕрСАМ в клетках карцином, следует учитывать aberrantный характер его экспрессии. Если в нормальных эпителиальных тканях ЕрСАМ экспрессируется на базолатеральной мембране, то в карциномах наблюдается мембранная экспрессия на всей поверхности клетки, часто также сочетающаяся с цитоплазматическим окрашиванием. Остается неизвестным, насколько aberrантно экспрессируемый ЕрСАМ способен выполнять функции, связанные с опухолевым прогрессированием.

Чтобы понять значение исчезновения мембранной экспрессии ЕрСАМ, как и обнаружения его доменов внутри клеток, полезно было бы знать механизм потери в каждом случае. Это позволило бы понять, способен ли он выполнять одну или

нескольких вышеуказанных функций EpCAM. Такой подход помог бы объяснить противоречивость результатов, характеризующих роль EpCAM в прогрессировании при разных карциномах.

Из приведенного в обзоре материала следует, что имеются факты, связывающие с плохим или более благоприятным прогнозом течения карцином либо повышенную экспрессию EpCAM в целом, либо ядерную локализацию EpICD. Анализ этих фактов выявляет ассоциации, которые вряд ли являются случайными, между плохим или благоприятным прогнозом и повышенной экспрессией EpCAM в карциномах, с одной стороны, и выраженностью экспрессии EpCAM в нормальных тканях – источниках карцином – с другой. Из 5 карцином, при которых гиперэкспрессия EpCAM связана с плохим прогнозом, – четыре (РМЖ, яичников, поджелудочной железы и мочевого пузыря) возникают в органах с низкой экспрессией EpCAM в условиях нормы и только карцинома желчного пузыря развивается в ткани с высоким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани.

В противоположность этому из 4 карцином с более благоприятным прогнозом при гиперэкспрессии EpCAM три (рак почек, щитовидной железы, колоректальная карцинома) возникают в органах с высоким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани. Исключение – рак желудка, который развивается в ткани с низким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани. Можно допустить, что aberrантно высокая экспрессия EpCAM в карциномах, ассоциированная с плохим прогнозом, связана с патогенетически значимыми для прогрессирования функциями EpCAM (пролиферация, участие в ЭМП, способствование стволости клеток, взаимодействие с молекулами клеточной адгезии, инвазия).

Благоприятный же прогноз гиперэкспрессии EpCAM для карцином с исходно высоким уровнем его экспрессии в нормальных тканях может быть сопряжен с более высоким уровнем дифференцировки в этих случаях, маркером которой и является сохранение способности к экспрессии EpCAM. Предотвращение дедифференцировки в этих случаях, по-видимому, имеет большее значение для

прогноза, чем неблагоприятные патогенетические функции, связанные с гиперэкспрессией EpCAM. Остается не понятной ассоциация экспрессии EpCAM с лучшей выживаемостью при HER2-позитивном РМЖ.

В то же время транслокация EpICD в ядра клеток карцином (при РМЖ, раке полости рта, холангиоцеллюлярной карциноме, карциномах щитовидной железы и толстой кишки), сопряженная с развитием ЭМП и обеспечивающая сигнал для пролиферации, стволости, якорь-независимого роста и инвазивности, независимо от уровня экспрессии EpCAM в нормальных тканях ассоциирована с плохим прогнозом.

С частичным развитием ЭМП связана и низкая степень или потеря экспрессии EpCAM. EpCAM^{low} ЦОК не выделяются при использовании технологии «CellSearch», в связи с чем они плохо изучены [34, 35].

Видимо, поэтому имеющиеся данные о клиническом значении таких ЦОК противоречивы. Указывают, что наличие EpCAM^{low} ЦОК было связано с глубиной прорастания опухоли и метастазами в лимфатические узлы при раке желудка и эндометрия.

При использовании EpCAM как индикатора ЦОК и исследовании его патогенетической и клинической роли необходимо, чтобы дизайн исследований включал методы, позволяющие выделять EpCAM^{high}, EpCAM^{low} и EpCAM^{loss} клетки. Непременно нужно отмечать мембранную, цитоплазматическую и ядерную локализацию EpCAM, учитывая специфичность используемых антител к доменам молекулы. Наиболее информативными являются методы одновременного иммуногистохимического определения мембранной и внутриклеточной экспрессии EpCAM и метод проточной цитометрии с выделением клеток с мембранной экспрессией и после пермеабилзации – с внутриклеточной. Несомненно, появление на рынке антител с высокой специфичностью к EpEX и EpICD и их более широкое использование будут способствовать значительному успеху в понимании места EpCAM в канцерогенезе, прогрессировании и в качестве терапевтической мишени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown T.C., Sankpal N.V., Gillanders W.E. Functional Implications of the Dynamic Regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 956. doi: 10.3390/biom11070956.
2. Perelmuter V.M., Grigoryeva E.S., Savelieva O.E., Alifanov V.V., Andrukhova E.S., Zavyalova M.V., Bragina O.D., Garbukov E.Y., Menyailo M.E., Khozyainova A.A., Denisov E.V., Cherdynseva N.V., Tashireva L.A. EpCAM-CD24+ circulating cells associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Sci Rep*. 2024; 14(1). doi: 10.1038/s41598-024-61516-2.
3. Yahyazadeh Mashhadi S.M., Kazemianesh M., Arashkia A., Azadmanesh K., Meshkat Z., Golichenari B., Sahebkar A. Shedding light on the EpCAM: An overview. *J Cell Physiol*. 2019; 234(8): 12569–80. doi: 10.1002/jcp.28132.
4. Nicolazzo C., Raimondi C., Francescangeli F., Ceccarelli S., Trenta P., Magri V., Marchese C., Zeuner A., Gradilone A., Gazzaniga P. EpCAM-expressing circulating tumor cells in colorectal cancer. *Int J Biol Markers*. 2017; 32(4): 415–20. doi: 10.5301/ijbm.5000284.
5. Mohtar M.A., Syafruddin S.E., Nasir S.N., Low T.Y. Revisiting the Roles of Pro-Metastatic EpCAM in Cancer. *Biomolecules*. 2020; 10(2). doi: 10.3390/biom10020255.
6. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) [Internet]. Center for Cancer Genomics at the National Cancer Institute. [cited 2024 Sep 2]. URL: <https://www.cancer.gov/tcga>.
7. Hatami R., Siuwerwerts A.M., Izadmehr S., Yao Z., Qiao R.F., Papa L., Look M.P., Smid M., Ohlssen J., Levine A.C., Germain D., Burstein D., Kirschenbaum A., DiFeo A., Foekens J.A., Narla G. KLF6-SV1 drives breast cancer metastasis and is associated with poor survival. *Sci Transl Med*. 2013; 5(169). doi: 10.1126/scitranslmed.3004688.
8. Schnell U., Cirulli V., Giepmans B.N. EpCAM: structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1828(8): 1989–2001. doi: 10.1016/j.bbame.2013.04.018.
9. Raimondi C., Nicolazzo C., Gradilone A. Circulating tumor cells isolation: the “post-EpCAM era”. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(5): 461–70. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.02.

10. Esclami-SZ, Cortés-Hernández L.E., Alix-Panabières C. Epithelial Cell Adhesion Molecule: An Anchor to Isolate Clinically Relevant Circulating Tumor Cells. *Cells*. 2020; 9(8). doi: 10.3390/cells9081836.
11. Paschowsky S., Hsiao J.M., Young J.C., Munter L.M. The discovery of proteases and intramembrane proteolysis 1. *Biochem Cell Biol*. 2019; 97(3): 265–9. doi: 10.1139/bcb-2018-0186.
12. Liang K.H., Tso H.C., Hung S.H., Kuan I.I., Lai J.K., Ke F.Y., Chuang Y.T., Liu I.J., Wang Y.P., Chen R.H., Wu H.C. Extracellular domain of EpCAM enhances tumor progression through EGFR signaling in colon cancer cells. *Cancer Lett*. 2018; 433: 165–75. doi: 10.1016/j.canlet.2018.06.040.
13. Gires O., Stoecklein N.H. Dynamic EpCAM expression on circulating and disseminating tumor cells: causes and consequences. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(22): 4393–402. doi: 10.1007/s00018-014-1693-1.
14. Huang Y., Chanou A., Kranz G., Pan M., Kohlbaumer V., Ettinger A., Gires O. Membrane-associated epithelial cell adhesion molecule is slowly cleaved by γ -secretase prior to efficient proteasomal degradation of its intracellular domain. *J Biol Chem*. 2019; 294(9): 3051–64. doi: 10.1074/jbc.M118.005874.
15. Gerlach J.C., Foka H.G., Thompson R.L., Gridelli B., Schmelzer E. Epithelial cell adhesion molecule fragments and signaling in primary human liver cells. *J Cell Physiol*. 2018; 233(6): 4841–51. doi: 10.1002/jcp.26286.
16. Schnell U., Kuipers J., Giepmans B.N. EpCAM proteolysis: new fragments with distinct functions? *Biosci Rep*. 2013; 33(2). doi: 10.1042/BSR20120128.
17. Ralhan R., Cao J., Lim T., Macmillan C., Freeman J.L., Walfish P.G. EpCAM nuclear localization identifies aggressive thyroid cancer and is a marker for poor prognosis. *BMC Cancer*. 2010; 10. doi: 10.1186/1471-2407-10-331.
18. Hachmeister M., Bobowski K.D., Hogl S., Dislich B., Fukumori A., Eggert C., Mack B., Kremling H., Sarrach S., Coscia F., Zimmermann W., Steiner H., Lichtenhaler S.F., Gires O. Regulated intramembrane proteolysis and degradation of murine epithelial cell adhesion molecule mEpCAM. *PLoS One*. 2013; 8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0071836.
19. Fong D., Moser P., Kasal A., Seebach A., Gastl G., Martowicz A., Wurm M., Mian C., Obrist P., Mazzoleni G., Spizzo G. Loss of membranous expression of the intracellular domain of EpCAM is a frequent event and predicts poor survival in patients with pancreatic cancer. *Histopathology*. 2014; 64(5): 683–92. doi: 10.1111/his.12307.
20. Winter M.J., Nagelkerken B., Mertens A.E., Rees-Bakker H.A., Briaire-de Bruijn I.H., Litvinov S.V. Expression of Ep-CAM shifts the state of cadherin-mediated adhesions from strong to weak. *Exp Cell Res*. 2003; 285(1): 50–8. doi: 10.1016/s0014-4827(02)00045-9.
21. van der Gun B.T., Melchers L.J., Rutgers M.H., de Leij L.F., McLaughlin P.M., Rots M.G. EpCAM in carcinogenesis: the good, the bad or the ugly. *Carcinogenesis*. 2010; 31(11): 1913–21. doi: 10.1093/carcin/bgq187.
22. Chaves-Perez A., Mack B., Maetzel D., Kremling H., Eggert C., Harreus U., Gires O. EpCAM regulates cell cycle progression via control of cyclin D1 expression. *Oncogene*. 2013; 32(5): 641–50. doi: 10.1038/onc.2012.75.
23. Maaser K., Borlak J. A genome-wide expression analysis identifies a network of EpCAM-induced cell cycle regulators. *Br J Cancer*. 2008; 99(10): 1635–43. doi: 10.1038/sj.bjc.6604725.
24. Pan M., Schinke H., Luxenburger E., Kranz G., Shakhtour J., Libl D., Huang Y., Gaber A., Pavšič M., Lenarčič B., Kitz J., Jakob M., Schwenk-Ziegler S., Canis M., Hess J., Unger K., Baumeister P., Gires O. EpCAM ectodomain EpEX is a ligand of EGFR that counteracts EGF-mediated epithelial-mesenchymal transition through modulation of phospho-ERK1/2 in head and neck cancers. *PLoS Biol*. 2018; 16(9). doi: 10.1371/journal.pbio.2006624.
25. Lin C.W., Liao M.Y., Lin W.W., Wang Y.P., Lu T.Y., Wu H.C. Epithelial cell adhesion molecule regulates tumor initiation and tumorigenesis via activating reprogramming factors and epithelial-mesenchymal transition gene expression in colon cancer. *J Biol Chem*. 2012; 287(47): 39449–59. doi: 10.1074/jbc.M112.386235.
26. Driemel C., Kremling H., Schumacher S., Will D., Wolters J., Lindenlauf N., Mack B., Baldus S.A., Hoya V., Pietsch J.M., Panagiotidou P., Raba K., Vay C., Vallböhmer D., Harreus U., Knoefel W.T., Stoecklein N.H., Gires O. Context-dependent adaption of EpCAM expression in early systemic esophageal cancer. *Oncogene*. 2014; 33(41): 4904–15. doi: 10.1038/onc.2013.441.
27. Martowicz A., Spizzo G., Gastl G., Untergasser G. Phenotype-dependent effects of EpCAM expression on growth and invasion of human breast cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-501.
28. Gosens M.J., van Kempen L.C., van de Velde C.J., van Krieken J.H., Nagtegaal I.D. Loss of membranous Ep-CAM in budding colorectal carcinoma cells. *Mod Pathol*. 2007; 20(2): 221–32. doi: 10.1038/modpathol.3800733.
29. Shi R., Liu L., Wang F., He Y., Niu Y., Wang C., Zhang X., Zhang X., Zhang H., Chen M., Wang Y. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cell Signal*. 2020; 76. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109810.
30. Huang H.P., Chen P.H., Yu C.Y., Chuang C.Y., Stone L., Hsiao W.C., Li C.L., Tsai S.C., Chen K.Y., Chen H.F., Ho H.N., Kuo H.C. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) complex proteins promote transcription factor-mediated pluripotency reprogramming. *J Biol Chem*. 2011; 286(38): 33520–32. doi: 10.1074/jbc.M111.256164.
31. Zhang D., Yang L., Liu X., Gao J., Liu T., Yan Q., Yang X. Hypoxia modulates stem cell properties and induces EMT through N-glycosylation of EpCAM in breast cancer cells. *J Cell Physiol*. 2020; 235(4): 3626–33. doi: 10.1002/jcp.29252.
32. Nicolazzo C., Massimi I., Lotti L.V., Vespa S., Raimondi C., Pulcinelli F.M., Gradilone A., Gazzaniga P. Impact of chronic exposure to bevacizumab on EpCAM-based detection of circulating tumor cells. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(5): 491–6. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.09.
33. Lu T.Y., Lu R.M., Liao M.Y., Yu J., Chung C.H., Kao C.F., Wu H.C. Epithelial cell adhesion molecule regulation is associated with the maintenance of the undifferentiated phenotype of human embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2010; 285(12): 8719–32. doi: 10.1074/jbc.M109.077081.
34. Gorges T.M., Tinhofer I., Drosch M., Röse L., Zollner T.M., Krahn T., von Ahsen O. Circulating tumour cells escape from EpCAM-based detection due to epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-178.
35. Königsberg R., Obermayr E., Bises G., Pfeiler G., Gneist M., Wrba F., de Santis M., Zeillinger R., Hudc M., Dittrich C. Detection of EpCAM positive and negative circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2011; 50(5). doi: 10.3109/0284186X.2010.549151.
36. Alberti S., Ambrogio F., Boracchi P., Fornili M., Querzoli P., Pedriali M., La Sorda R., Lattanzio R., Tripaldi R., Piantelli M., Biganzoli E., Coradini D. Cytoplasmic Trop-1/Ep-CAM overexpression is associated with a favorable outcome in node-positive breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(12): 1128–37. doi: 10.1093/jcco/hys159.
37. Rao C.G., Chianese D., Doyle G.V., Miller M.C., Russell T., Sanders R.A., Jr., Terstappen L.W. Expression of epithelial cell adhesion molecule in carcinoma cells present in blood and primary and metastatic tumors. *Int J Oncol*. 2005; 27(1): 49–57.
38. Seebach A., Untergasser G., Spizzo G., Terracciano L., Lugli A., Kasal A., Kocher F., Steiner N., Mazzoleni G., Gastl G., Fong D. Predominant expression of truncated EpCAM is associated with a more aggressive phenotype and predicts poor overall survival in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016; 139(3): 657–63. doi: 10.1002/ijc.30099.
39. The human protein atlas. [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000119888-EPCAM/tissue>.
40. Bantikassegn A., Song X., Politi K. Isolation of epithelial, endothelial, and immune cells from lungs of transgenic mice with oncogene-induced lung adenocarcinomas. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015; 52(4): 409–17. doi: 10.1165/rcmb.2014-0312MA.
41. Hattoum A., Rubin E., Orr A., Michalopoulos G.K. Expression of hepatocyte epidermal growth factor receptor, FAS and glypican 3 in EpCAM-positive regenerative clusters of hepatocytes, cholangiocytes, and progenitor cells in human liver failure. *Hum Pathol*. 2013; 44(5): 743–9. doi: 10.1016/j.humpath.2012.07.018.
42. Litvinov S.V., van Driel W., van Rhijn C.M., Bakker H.A., van Krieken H., Fleuren G.J., Warnaar S.O. Expression of Ep-CAM in cervical squamous epithelia correlates with an increased proliferation and the disappearance of markers for terminal differentiation. *Am J Pathol*. 1996; 148(3): 865–75.
43. Went P., Vasei M., Bubendorf L., Terracciano L., Tornillo L., Riede U., Kononen J., Simon R., Sauter G., Baueerle P.A. Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. *Br J Cancer*. 2006; 94(1): 128–35. doi: 10.1038/sj.bjc.6602924.
44. Poczek R.B., Myers R.B., Manne U., Oelschlager D.K., Weiss H.L., Bostwick D.G., Grizzle W.E. Ep-Cam levels in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 1999; 162(4): 1462–6.
45. Gabriel M.T., Calleja L.R., Chalopin A., Ory B., Heymann D. Circulating Tumor Cells: A Review of Non-EpCAM-Based Approaches for Cell Enrichment and Isolation. *Clin Chem*. 2016; 62(4): 571–81. doi: 10.1373/clinchem.2015.249706.
46. Yanamoto S., Kawasaki G., Yoshitomi I., Iwamoto T., Hirata K., Mizuno A. Clinicopathologic significance of EpCAM expression in squamous cell carcinoma of the tongue and its possibility as a potential target for tongue cancer gene therapy. *Oral Oncol*. 2007; 43(9): 869–77. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.010.
47. Went P.T., Lugli A., Meier S., Bundi M., Mirlacher M., Sauter G., Dirnhofer S. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol*. 2004; 35(1): 122–8. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.026.
48. Assi J., Srivastava G., Matta A., MacMillan C., Ralhan R., Walfish P.G. Nuclear Ep-ICD expression is a predictor of poor prognosis in “low risk” prostate adenocarcinomas. *PLoS One*. 2015; 10(2). doi: 10.1371/journal.pone.0107586.

49. Ralhan R, He H.C., So A.K., Tripathi S.C., Kumar M., Hasan M.R., Kaur J., Kashat L., MacMillan C., Chauhan S.S., Freeman J.L., Walfish P.G. Nuclear and cytoplasmic accumulation of Ep-ICD is frequently detected in human epithelial cancers. *PLoS One*. 2010; 5(11). doi: 10.1371/journal.pone.0014130.
50. Fan Q., Cheng J.C., Qiu X., Chang H.M., Leung P.C. EpCAM is up-regulated by EGF via ERK1/2 signaling and suppresses human epithelial ovarian cancer cell migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 457(3): 256–61. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.097.
51. Spizzo G., Went P., Dirnhofer S., Obrist P., Simon R., Spichtin H., Maurer R., Metzger U., von Castelberg B., Bart R., Stopatschinskaya S., Köchli O.R., Haas P., Mross F., Zuber M., Dietrich H., Bischoff S., Mir-lacher M., Sauter G., Gastl G. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 86(3): 207–13. doi: 10.1023/B:BREA.0000036787.59816.01.
52. Spizzo G., Went P., Dirnhofer S., Obrist P., Moch H., Baeuerle P.A., Mueller-Holzner E., Marth C., Gastl G., Zeimet A.G. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(2): 483–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.035.
53. Somasundaram R.T., Kaur J., Leong I., MacMillan C., Witterick I.J., Walfish P.G., Ralhan R. Subcellular differential expression of Ep-ICD in oral dysplasia and cancer is associated with disease progression and prognosis. *BMC Cancer*. 2016; 16. doi: 10.1186/s12885-016-2507-7.
54. Kunavisarut T., Kak I., Macmillan C., Ralhan R., Walfish P.G. Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-523.
55. Srivastava G., Assi J., Kashat L., Matta A., Chang M., Walfish P.G., Ralhan R. Nuclear Ep-ICD accumulation predicts aggressive clinical course in early stage breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014; 14. doi: 10.1186/1471-2407-14-726.
56. Songun I., Litvinov S.V., van de Velde C.J., Pals S.T., Hermans J., van Krieken J.H. Loss of Ep-CAM (CO17-1A) expression predicts survival in patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92(9): 1767–72. doi: 10.1038/sj.bjc.6602519.
57. Kim Y., Kim H.S., Cui Z.Y., Lee H.S., Ahn J.S., Park C.K., Park K., Ahn M.J. Clinicopathological implications of EpCAM expression in adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2009; 29(5): 1817–22.
58. Kimura H., Kato H., Faried A., Sohma M., Nakajima M., Fukai Y., Miyazaki T., Masuda N., Fukuchi M., Kuwano H. Prognostic significance of EpCAM expression in human esophageal cancer. *Int J Oncol*. 2007; 30(1): 171–9.
59. Stoecklein N.H., Siegmund A., Scheunemann P., Luebke A.M., Erbersdobler A., Verde P.E., Eisenberger C.F., Peiper M., Rehders A., Esch J.S., Knoefel W.T., Hosch S.B. Ep-CAM expression in squamous cell carcinoma of the esophagus: a potential therapeutic target and prognostic marker. *BMC Cancer*. 2006; 6. doi: 10.1186/1471-2407-6-165.
60. Osta W.A., Chen Y., Mikhitarian K., Mitas M., Salem M., Hannun Y.A., Cole D.J., Gillanders W.E. EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res*. 2004; 64(16): 5818–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0754.
61. Soysal S.D., Muenst S., Barbie T., Fleming T., Gao F., Spizzo G., Oertli D., Viehl C.T., Obermann E.C., Gillanders W.E. EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2(+), basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(7): 1480–7. doi: 10.1038/bjc.2013.80.
62. de Wit S., Manicone M., Rossi E., Lampignano R., Yang L., Zill B., Rengel-Puertas A., Ouhlen M., Crespo M., Berghuis A.M.S., Andree K.C., Vidotto R., Trapp E.K., Tzschaschel M., Colomba E., Fowler G., Flohr P., Rescigno P., Fontes M.S., Zamarchi R., Fehm T., Neubauer H., Rack B., Alunni-Fabbroni M., Farace F., De Bono J., Uzman M.J., Terstappen L.W.M.M. EpCAM^{high} and EpCAM^{low} circulating tumor cells in metastatic prostate and breast cancer patients. *Oncotarget*. 2018; 9(86): 35705–16. doi: 10.18632/oncotarget.26298.
63. Frederick B.A., Helfrich B.A., Coldren C.D., Zheng D., Chan D., Bunn P.A. Jr. Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(6): 1683–91. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0138.
64. Santisteban M., Reiman J.M., Asiedu M.K., Behrens M.D., Nasar A., Kalli K.R., Haluska P., Ingle J.N., Hartmann L.C., Manjili M.H., Radisky D.C., Ferrone S., Knutson K.L. Immune-induced epithelial to mesenchymal transition in vivo generates breast cancer stem cells. *Cancer Res*. 2007; 67(7): 2887–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3343.
65. de Wit S., van Dalum G., Lenferink A.T., Tibbe A.G., Hiltermann T.J., Groen H.J., van Rijn C.J., Terstappen L.W. The detection of EpCAM(+) and EpCAM(-) circulating tumor cells. *Sci Rep*. 2015; 5. doi: 10.1038/srep12270.
66. Nicolazzo C., Gradilone A., Loreni F., Raimondi C., Gazzaniga P. EpCAM^{low} Circulating Tumor Cells: Gold in the Waste. *Dis Markers*. 2019. doi: 10.1155/2019/1718920.
67. Miki Y., Yashiro M., Okuno T., Kitayama K., Tamura T., Toyokawa T., Tanaka H., Muguruma K., Hirakawa K., Ohira M. Clinical significance of EpCAM-negative and CEA-positive circulating tumor cells in gastric carcinoma. *Cancer Research*. 2017; 77(13). doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-3791.
68. Wen K.C., Sung P.L., Chou Y.T., Pan C.M., Wang P.H., Lee O.K., Wu C.W. The role of EpCAM in tumor progression and the clinical prognosis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(2): 383–92. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.033.
69. Gazzaniga P., Raimondi C., Gradilone A., Di Seri M., Longo F., Cortesi E., Frati L. Circulating tumor cells, colon cancer and bevacizumab: the meaning of zero. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1929–30. doi: 10.1093/annonc/mdr292.
70. Mezo M., De Giorgi U., Dawood S., Wang X., Valero V., Andreopoulou E., Handy B., Ueno N.T., Reuben J.M., Cristofanilli M. Characterization of metastatic breast cancer patients with nondetectable circulating tumor cells. *Int J Cancer*. 2011; 129(2): 417–23. doi: 10.1002/ijc.25690.
71. Lustberg M.B., Balasubramanian P., Miller B., Garcia-Villa A., Deighan C., Wu Y., Carothers S., Berger M., Ramaswamy B., Macrae E.R., Wesolowski R., Layman R.M., Mrozek E., Pan X., Summers T.A., Shapiro C.L., Chalmers J.J. Heterogeneous atypical cell populations are present in blood of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(2). doi: 10.1186/bcr3622.
72. Satelli A., Brownlee Z., Mitra A., Meng Q.H., Li S. Circulating tumor cell enumeration with a combination of epithelial cell adhesion molecule- and cell-surface vimentin-based methods for monitoring breast cancer therapeutic response. *Clin Chem*. 2015; 61(1): 259–66. doi: 10.1373/clinchem.2014.228122.
73. Steinert G., Schölch S., Niemietz T., Iwata N., Garcia S.A., Behrens B., Voigt A., Kloor M., Benner A., Bork U., Rahbari N.N., Büchler M.W., Stoecklein N.H., Weitz J., Koch M. Immune escape and survival mechanisms in circulating tumor cells of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2014; 74(6): 1694–704. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1885.
74. Scheunemann P., Stoecklein N.H., Hermann K., Rehders A., Eisenberger C.F., Knoefel W.T., Hosch S.B. Occult disseminated tumor cells in lymph nodes of patients with gastric carcinoma. A critical appraisal of assessment and relevance. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(1): 105–13. doi: 10.1007/s00423-008-0369-4.
75. Went P., Dirnhofer S., Salvisberg T., Amin M.B., Lim S.D., Die-nen P.A., Moch H. Expression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-Cam) in renal epithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(1): 83–8. doi: 10.1097/01.pas.0000.146028.70868.7a.
76. Cimino A., Halushka M., Illei P., Wu X., Sukumar S., Argani P. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is overexpressed in breast cancer metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(3): 701–8. doi: 10.1007/s10549-009-0671-z.
77. Massoner P., Thomm T., Mack B., Untergasser G., Martowicz A., Bobowski K., Klocker H., Gires O., Puhr M. EpCAM is overexpressed in local and metastatic prostate cancer, suppressed by chemotherapy and modulated by MET-associated miRNA-200c/205. *Br J Cancer*. 2014; 111(5): 955–64. doi: 10.1038/bjc.2014.366.
78. Bellone S., Siegel E.R., Cocco E., Cargnelutti M., Silasi D.A., Azodi M., Schwartz P.E., Rutherford T.J., Pecorelli S., Santin A.D. Over-expression of epithelial cell adhesion molecule in primary, metastatic, and recurrent/chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: implications for epithelial cell adhesion molecule-specific immunotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19(5): 860–6. doi: 10.1111/IGC.0b013e318a8331f.
79. Jojović M., Adam E., Zangemeister-Wittke U., Schumacher U. Epithelial glycoprotein-2 expression is subject to regulatory processes in epithelial-mesenchymal transitions during metastases: an investigation of human cancers transplanted into severe combined immunodeficient mice. *Histochem J*. 1998; 30(10): 723–9. doi: 10.1023/a:1003486630314.

Поступила/Received 17.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.10.2024

Принята к публикации/Accepted 23.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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.

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

Алифанов Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, 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.

Пудова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Бузенкова Ангелина Владиславовна, кандидат медицинских наук, 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: 7187-6449. Researcher ID (WOS): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

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

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Таширева Любовь Александровна: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Григорьева Евгения Сергеевна: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Алифанов Владимир Валерьевич: подбор и анализ литературы, оформление текста статьи.

Пудова Елена Сергеевна: редактирование и оформление текста статьи

Бузенкова Ангелина Владиславовна: подбор и анализ литературы.

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Чердынцева Надежда Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00135.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора. Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

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

Liubov 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.

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

Vladimir V. Alifanov, MD, PhD, 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.

Elena S. Pudova, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Angelina V. Buzenkova, MD, PhD, 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): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

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

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir M. Perelmutter: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Liubov A. Tashireva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Evgeniya S. Grigoryeva: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir V. Alifanov: data collection and analysis, study conception and design.

Elena S. Pudova: editing and design of the manuscript.

Angelina V. Buzenkova: data collection and analysis.

Marina V. Zavyalova: conception and design, final editing and approval of the the manuscript.

Nadezhda V. Cherdyntseva: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00135.

Conflict of interests

Prof. Perelmutter V.M. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Cherdyntseva N.V. is Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Участие ретроэлементов в хромоанагенезе при развитии злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 146–156. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156
For citation: *Mustafin R.N.* Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 146–156. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156

УЧАСТИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ХРОМОАНАГЕНЕЗЕ ПРИ РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Цель исследования – определить роль ретроэлементов в механизмах хромоанагенеза при развитии злокачественных новообразований. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с февраля 2002 г. по декабрь 2023 г. Из 864 найденных научных статей об эпигенетических и молекулярно-генетических механизмах хромоанагенеза 64, содержащие информацию о вовлеченности в эти процессы ретроэлементов, были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Согласно полученным результатам оригинальных работ и метаанализов, причиной комплексных хромосомных перестроек при развитии злокачественных новообразований может служить патологическая активация ретроэлементов. Описаны механизмы участия в хромоанагенезе LINE1, SVA, Alu, HERV, которые вызывают двуцепочечные разрывы ДНК, инсерции в области генов супрессоров опухолей с их инактивацией и образуют мостики дистальных фрагментов ДНК. Последовательности ретроэлементов используются в качестве «молекулярных пластырей» при негомологичных соединениях концов и как промоторы. Наблюдаемые при хромоанагенезе глобальные структурные перестройки хромосом могут быть последствиями активации ретроэлементов, которые участвуют в специфическом для хромотриписа и хромоплексии неаллельной гомологичной рекомбинации и в характерном для хромоанасинтеза опосредованном микрогомологией соединении концов. Для определенных типов неоплазм, таких как рак толстой кишки, характерен одновременно высокий уровень хромотриписа и активности ретроэлементов. При плоскоклеточном раке головы и шеи специфична хромоплексия, причинами разрывов ДНК при которой служат ретроэлементы. При хромоанагенезе наблюдается активация протоонкогенов и инактивация генов супрессоров опухолей, что также является следствием патологической экспрессии ретроэлементами. Это обусловлено наличием последовательностей ретроэлементов в промоторных областях и интронах протоонкогенов (которые становятся основой для формирования химерного онкогена) и горячих точек инсерционного мутагенеза в генах супрессоров опухолей (транспозиции в данные области инактивируют данные гены). **Заключение.** Полученные результаты о драйверном влиянии ретроэлементов в механизмах хромотриписа, хромоплексии и хромоанасинтеза, являющихся основой для формирования клональной эволюции опухолей, свидетельствуют о перспективности таргетной терапии, направленной на подавление активности специфических ретроэлементов, участвующих в онкогенезе, в комплексном лечении больных. Для этого возможно использование в качестве инструментов комплементарных ретроэлементам микроРНК, также вовлеченных в развитие опухолей.

Ключевые слова: ретроэлементы, канцерогенез, комплексные хромосомные перестройки, транспозиции, хромоанагенез, хромоплексия, хромотриписис.

PARTICIPATION OF RETROELEMENTS IN CHROMOANAGENESIS IN CANCER DEVELOPMENT

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Purpose of the study: to determine the role of retroelements in chromoanagenesis mechanisms in cancer etiopathogenesis. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary systems, including publications from February 2002 to December 2023. Of the 864 scientific articles found, 60 were used to write a systematic review. **Results.** According to original works and meta-analyses results, the cause of complex chromosomal rearrangements during cancer development may be retroelement pathological activation. Chromoanagenesis involves LINE1, SVA, Alu, HERV, which cause double-stranded DNA breaks, insertions in tumor suppressor genes region, the formation of chimeric oncogenes due to retroelement use as new promoters, and function as molecular “band-aids” in non-homologous end junctions and form bridges of distal DNA fragments. Global structural rearrangements of chromosomes observed during chromoanagenesis may be consequences of retroelements activation, which participate in non-allelic homologous recombination and in microhomology-mediated joining of ends characteristic. Certain types of neoplasms, such as colon cancer, are characterized by both high levels of chromothripsis and retroelement activity. In head and neck squamous cell carcinoma, chromoplexy is specific, the sources of sequences at the breakpoints of which are retroelements. During chromoanagenesis, activation of proto-oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes are observed, which is also a consequence of retroelement activation. This is due to the presence of retroelement sequences in proto-oncogenes promoter regions and introns (which become the basis for chimeric oncogene formation) and hot spots of insertional mutagenesis in tumor suppressor genes (transpositions into these regions inactivate these genes). **Conclusion.** The results obtained on the driver effect of retroelements in chromothripsis, chromoplexy and chromoanagenesis mechanisms, which are the basis for the formation of clonal evolution of tumors, indicate promise of targeted therapy aimed at silencing the activity of retroelements in cancer patients treatment. For this purpose, it is possible to use microRNAs complementary to retroelements, which are also involved in tumor development, as tools.

Key words: retroelements, carcinogenesis, complex chromosomal rearrangements, transpositions, chromoanagenesis, chromoplexy, chromothripsis.

Введение

Современные возможности секвенирования генома человека в злокачественных новообразованиях (ЗНО) позволили выявить наличие комплексных хромосомных перестроек, к которым относится хромотрипсис (ХТ) [1]. Термин был введен в 2011 г. P.J. Stephens et al. для характеристики комплексных хромосомных перестроек (КХП) при хроническом лимфолейкозе [2]. ХТ характеризуется развитием сложных структурных вариаций [3] с обширными изменениями в геноме и с различным количеством копий ДНК, которые ограничены одной или несколькими хромосомами. В процессе ХТ могут происходить фрагментация и последующая сборка одной хроматиды из аберрантной ядерной структуры (микроядра) [1]. В результате образуются новые мозаичные хромосомы, в которых отдельные фрагменты вновь соединены между собой в случайном порядке и ориентации. Наблюдаются также слияния теломер с последующим образованием хромосомного моста [3] при экзогенных и эндогенных повреждениях ДНК [4].

Для характеристики КХП был предложен термин «хромоанагенез», который включает в себя не только ХТ, но и хромоанасинтез (ХА) и хромоплексию (ХП) [5]. Механизмами образования КХП являются негомологичные соединения концов (НГСК), неаллельная гомологичная рекомбинация (НАГР), остановка вилки репликации, переключение матрицы (fork stalling and template switching – FoSTeS) и опосредованная микрогомологией, индуцированная разрывами репликация

(microhomology-mediated break-induced replication – MMBIR) [6]. Данные механизмы относятся к системам репарации ДНК, которые в норме необходимы для поддержания целостности и стабильности генома. Они направлены на защиту генома от различных повреждений, таких как несоответствие А-Г или Т-С, образование пиримидиновых димеров, одноцепочечные или двуцепочечные разрывы ДНК [4]. Предполагается, что ХТ происходит из-за физической изоляции хромосом в микроядрах. Эти события ограничиваются ошибочно сегрегированной хромосомой в пределах одного клеточного деления [1]. Однако есть данные о том, что при заключении хромосомы в микроядро ХТ-подобные перестройки могут возникать за три клеточных цикла, так как микроядро является последствием ошибок сегрегации хромосом при митозе [7].

Сборка фрагментов ДНК при ХТ может сопровождаться удалением части из них, тогда как дупликация практически полностью отсутствует. Для ХТ характерны множественные разрывы хромосом. В результате чередуются участки генома, сохранившие и утратившие гетерозиготность вследствие перестроек, затрагивающих один гаплотип (одну из двух гомологичных хромосом). Характерны также случайный порядок и ориентация фрагментов ДНК в производных хромосомах и возможность восстановления производной хромосомы путем соединения точек разрыва [4]. При ХТ определяются незначительная микрогомология или ее отсутствие в местах соединения двуцепочечных разрывов ДНК [8]. Расположение двуцепочечных

разрывов в высокоповторяющихся последовательностях обнаружено только в отдельных случаях конституционального ХТ [9, 10].

Частота встречаемости ХТ при разных типах ЗНО значительно отличается. Например, исследование рака толстой кишки с помощью полногеномного секвенирования и профилирования массива SNP показало наличие ХТ почти в каждом образце рака [11]. ХТ определяется более чем в 33 % случаев остеосарком и глиобластом [3]. Проведенное в 2020 г. полногеномное секвенирование 2 658 различных ЗНО человека показало наличие ХТ более чем в 50 % образцов опухолей. При этом было отмечено, что ХТ способствует амплификации онкогенов и инактивации генов репарации ДНК [12]. Помимо ХТ, ограниченного главным образом одной хромосомой, в ЗНО наблюдаются более широкомасштабные структурные перестройки генома с вовлечением большого количества хромосом, названные ХП [13]. Они характерны для 90 % образцов рака предстательной железы и представляют собой КХП между хромосомами и внутри них в виде замкнутых цепей. При этом происходят несколько последовательных КХП (от 3 до 40, с участием 6 и более хромосом) в виде множественных соединений разрывов, зависящих от последовательностей нуклеотидов, которые формируются скоординированно [14]. Нужно от-

метить, что при ХП происходит активация онкогенов и инактивация генов супрессоров опухолей (ГСО) [13]. Однако, в отличие от ХТ (для которого характерно преимущественное поражение одной хромосомы, хотя могут происходить нарушения и в нескольких [15]), при ХП происходит одновременное нарушение регуляции многочисленных генов в нескольких хромосомах [16] (рис. 1).

Для ЗНО характерен также ХА – образование кластеров перестроек с изменением числа копий ДНК путем ММВIR во время репликации ДНК. После распада участков хромосом при ХА или их разрушения при ХТ происходит сшивание фрагментов хромосом в случайном порядке и ориентации. При ХП же сохраняется первоначальная ориентация участков хромосом, а новые сшивки характеризуются низкой микрогомологией или ее отсутствием. После ХА и ХП места соединений могут быть фланкированы областями с микрогомологией и вырезанием значительного участка в точке разрыва с инсерцией последовательностей, не соответствующих матричной ДНК. При ХТ этот ответ преимущественно обусловлен НГСК [17].

Отличием различных типов хромоанагенеза является также то, что точки разрывов при ХП группируются в активно транскрибируемой ДНК с высоким содержанием GC и связаны с областями генома, содержащими активно транскрибируемые

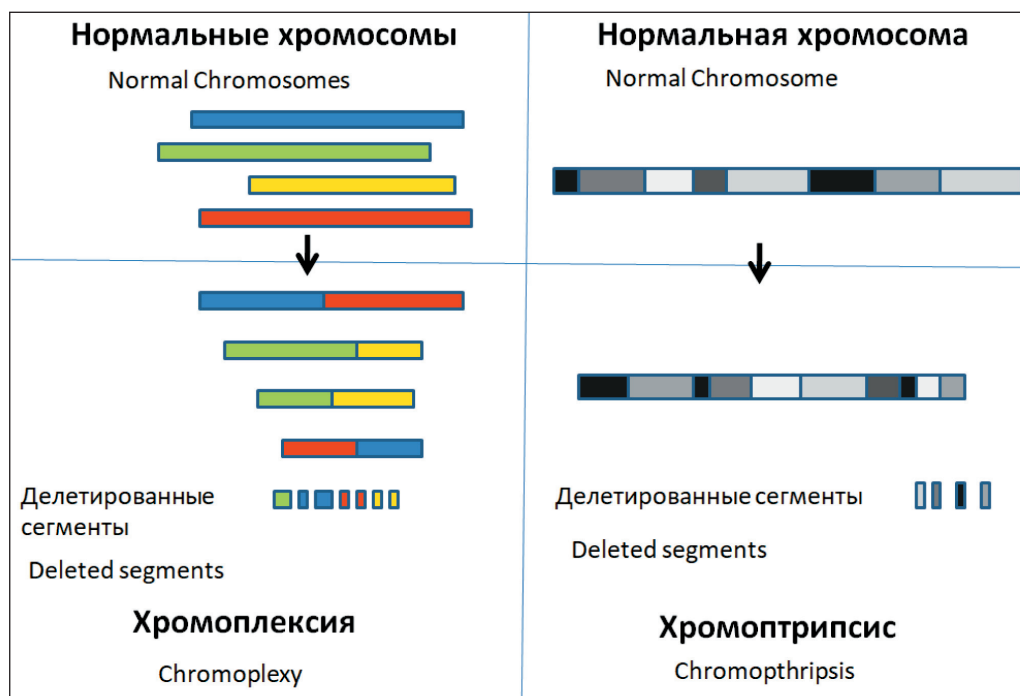


Рис. 1. Схема механизмов хромоптрипсиса и хромоплексии. При хромоплексии происходят широкомасштабные структурные перестройки генома с вовлечением большого количества хромосом и сохранением первичной ориентации их участков. При хромоптрипсисе сложные структурные вариации затрагивают одну хромосому с фрагментацией и последующей сборкой одной хроматиды из микроядра (абerrантной ядерной структуры). Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 1. Scheme of chromothripsis and chromoplexy mechanisms. Chromoplexy involves large-scale structural rearrangements of the genome involving a large number of chromosomes and preservation of the primary orientation of their loci. In chromothripsis, complex structural variations affect one chromosome with fragmentation and subsequent assembly of one chromatid from a micronucleus (aberrant nuclear structure). Note: created by the author

гены, и открытой конфигурацией хроматина [3]. ХП и ХТ характеризуются случайными делециями и слиянием сегментов хромосом с низким числом копий, опосредованных НГСК, но при ХТ происходят сотни разрывов в пределах одной или нескольких хромосом [15]. При ХП последовательные перестройки не кластеризованы и исчисляются десятками, с вовлечением нескольких хромосом. Кроме того, ХТ возникает как единичное клональное событие, т.е. комплексные перестройки возникают однократно в клетке, которая становится источником целого клона с измененными хромосомами при развитии ЗНО. При хромоплексии же КХП возникают более одного раза на разных стадиях развития опухоли в клетках, которые становятся источниками клонов клеток с измененными хромосомами (в некоторых из них может также возникать ХП, что приводит к образованию субклонов) [13]. В табл. 1 представлены отличительные особенности ХТ, ХП и ХА.

Помимо ЗНО, хромоанагенез, в особенности ХТ, может возникать в половых клетках, зиготах и в раннем эмбриогенезе, приводя к формированию врожденных пороков развития [11]. В клетках пациентов с наследственными болезнями, обусловленными нарушениями репарации ДНК (атаксия-телеангиэктазия, синдромы Неймеген и Блума), наблюдается хромосомная нестабильность в виде множества последовательных событий [4]. Несмотря на значительные изменения структуры хромосом при таких КХП, геном человека может проявлять толерантность к экстремальным хромосомным перестройкам без заметных фенотипических эффектов. Встречаются случаи, когда герминальный ХТ обнаруживали у людей без признаков патологии с развитием тяжелых врожденных пороков развития у их детей [18, 19]. Причинами такого феномена могут быть отсутствие очевидных фенотипических проявлений генов, содержащих CNV (copy number variation – вариация

Таблица 1/ Table 1

Дифференциальные характеристики различных типов хромоанагенеза
Differential characteristics of different types of chromoanagenesis

Название процесса/ Designation	Характер изменений/ CHANGES nature	Вовлеченные хромосомы/ Involved chromosomes	Особенности процесса/ Features of the process	Результат процесса/ Result
Хромотриписис/ Chromothripsis	Сложные структурные вариации, сотни разрывов/ Complex structural variations, hundreds of gaps	Одна, реже несколько хромосом/ One, rarely several chromosomes	Однократная фрагментация и последующая случайная сборка одной хроматиды из aberrантной ядерной структуры (микроядра)/ Single fragmentation and subsequent random assembly of one chromatid from an aberrant nuclear structure (micronucleus)	Образование новой мозаичной хромосомы, хромосомного моста/ Formation of a new mosaic chromosome, a chromosomal bridge
Хромоплексия/ Chromoplexia	Широкомасштабные структурные перестройки генома, десятки разрывов/ Largescale structural rearrangements of the genome, dozens of gaps	Большое количество хромосом/ large number of chromosomes	Несколько последовательных скоординированных перестроек хромосом с сохранением первичной ориентации участков хромосом/ Several successive coordinated rearrangements of chromosomes with preservation of the primary orientation of chromosome regions	Нарушение регуляции многих генов в разных хромосомах/ Dysregulation of multiple genes on different chromosomes
Хромоанасинтез/ Chromoanagenesis	Изменение числа копий ДНК путем MMBIR во время репликации ДНК/ Change in DNA copy number by MMBIR during DNA replication	Несколько хромосом/ Several chromosomes	Распад участков хромосом с их сшиванием в случайном порядке и ориентации, образование кластеров перестроек хромосом/ Disintegration of chromosome sections with their stitching together in random order and orientation, formation of chromosome rearrangement clusters	Образование новых мозаичных хромосом/ Formation of new mosaic chromosomes
Хромоанагенез/ Chromoanagenesis	Структурные перестройки хромосом/ Structural rearrangements of chromosomes	От одной до нескольких хромосом/ From one to tens of chromosomes	Единовременные или многократные перестройки хромосом/ Single or multiple chromosome rearrangements	Формирование новых мозаичных хромосом с нарушением регуляции генов/ Formation of new mosaic chromosomes with disruption of gene regulation

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

ция числа копий), компенсация функций генов с помощью механизмов изменения транскрипции с использованием транскрипционных факторов или эпигенетических процессов (метилование ДНК и модификации гистонов). Одним из возможных объяснений отсутствия клинических проявлений ХТ в описанных случаях является также компенсация структурно-функциональных изменений в геноме, обусловленная участием в данных перестройках транспозонов [19].

Роль ретроэлементов в развитии злокачественных опухолей

Транспозоны – это специфические участки ДНК, которые способны перемещаться в новые локусы генома. Они классифицируются на ретроэлементы (РЭ), транспозиция которых происходит с помощью промежуточной РНК и обратной транскриптазы, и ДНК-транспозоны, перемещающиеся путем «вырезания и вставки» или «катящегося кольца» с участием транспозазы. В геноме человека РЭ занимают более 35 % всех последовательностей ДНК: 8 % составляют содержащие LTR (long terminal repeats) РЭ и 27 % – не содержащие LTR (nonLTR-РЭ). Последние классифицируют на автономные LINE1 и неавтономные (SINE и SVA) ретроэлементы. LTR-РЭ включают в себя эндогенные ретровирусы HERV (human endogenous retroviruses) [20]. Компенсация структурно-функциональных изменений в геноме, обусловленная участием РЭ в хромосомных перестройках при ХТ, может быть связана с тем, что на протяжении эволюции РЭ играли ключевую роль в геномной регуляции и преобразованиях геномов под действием стрессоров, что отражалось в адаптивных фенотипических изменениях организмов [20]. Поэтому индуцированные РЭ события могут быть компенсированы геномными сетями, находящимися под регуляторным влиянием РЭ, что на уровне целого организма не вызывает существенных изменений. Более того, имеются примеры, когда преобразования геномов, вызванные активностью РЭ, используются для регуляции функции клеток в онтогенезе. Так, отдельные нейроны головного мозга здорового человека отличаются наличием множества вставок РЭ, которые влияют на особенности их функционирования. При этом ассоциированные с LINE1 соматические варианты нейронов обусловлены как MMBIR, так и инсерциями, т.е. LINE1-ассоциированные области перестройки генома являются горячими точками для соматического мозаицизма, которые влияют на 44–63 % нейронов ЦНС [21].

Подобно хромоаногенезу [12], характерной особенностью более половины различных ЗНО является активация РЭ, которые вызывают образование химерных онкогенов и инактивируют ГСО [22], что наблюдается также при ХТ [12] и ХП [13] и может быть обусловлено влиянием РЭ. Действительно, в среднем для различных типов

ЗНО определена практически идентичная частота встречаемости ХТ (50 %) [12] и вовлечения РЭ в онкоэкзаптацию (активацию РЭ, вызывающую образование химерных онкогенов и инактивацию ГСО) (49,7 %) [23]. При онкоэкзаптации мутации, обусловленные влиянием РЭ, становятся драйверными, приводя к образованию клона клеток для дальнейшего онкогенеза. Данное свойство можно использовать для планирования таргетной терапии ЗНО с использованием РЭ в качестве объектов воздействия. Это позволило бы предотвратить клональную эволюцию ЗНО вследствие приобретения ими адаптивных свойств при участии РЭ [22], что связано с ролью РЭ не только в патологических процессах, но также в адаптации к различным условиям внешней среды, в том числе и к стрессу [20]. Соответственно, РЭ могут стать основой для образования клонов опухолевых клеток с новыми свойствами, способствующими прогрессированию ЗНО. Необходимо отметить, что эволюционно молодые эндогенные ретровирусы HERV-K (HML-2) при их активации в ЗНО экспрессируются в онкогенные белки, такие как Np9, коактиватор β-катенина, ERK, Akt и Notch [24].

Образование химерных онкогенов в результате инсерции РЭ в области протоонкогенов обусловлено их использованием в качестве альтернативных промоторов без нарушения открытой рамки считывания новых последовательностей, полученных от РЭ [25–27], расположенных в интронах. В результате новые белковые продукты характеризуются иницирующим и усиливающим воздействием на канцерогенез [28–31]. Помимо этого, РЭ являются инструментами для возникновения ретрогенов с онкогенными свойствами, поскольку для данного процесса используются обратная транскриптаза и эндонуклеаза РЭ. Например, из гена *NANOG* в эволюции возник таким способом ретроген *NANO-GP8*, который в геноме человека стимулирует рост и размножение опухолевых клеток [32].

Примером химерных генов, сформированных в результате аномальной экспрессии из областей РЭ, инсертированных в интрон нормального протоонкогена, являются *LTR2-FABP7* (из протоонкогена *FABP7*) [29], *LTR-ALK* (из гена *ALK*) [31], *LTR-ERBB4* [30], *LINE1-MET*. Анализ генома человека позволил обнаружить около 1 000 различных генов, содержащих в своем составе остатки последовательностей инсертированных в эволюции LINE, обладающих потенциалом образования альтернативных промоторов, с которых могут транскрибироваться аномальные химерные онкогены [28]. При метастазирующем колоректальном раке были выявлены такие свойства для генов *MET*, *RAB3IP*, *CHRM3* [26]. При лимфоме Ходжкина сходные механизмы образования онкогенов описаны для инсерций эндогенных ретровирусов в область гена *CSF1R* [27] и *IRF5* [25].

РЭ являются сенсорами экзогенных и эндогенных воздействий, в том числе гормональных изменений. Такая активация РЭ может объяснить механизмы прогрессирования рака простаты, характеризующегося слиянием гена эритробластного трансформирующего онкогена *ERG* с геном изоформы 2 трансмембранной сериновой протеазы *TMPRSS2*. Слияние происходит вследствие разрыва двухцепочечной ДНК, индуцированного стимуляцией рецепторов андрогенов и генотоксическим стрессом [33]. Описанные изменения могут быть охарактеризованы как комплексные хромосомные перестройки, активное участие в которых принимают РЭ [34–40], НГСК [41, 42] и MMBIR [21, 36], которые являются основными механизмами всех форм хромоанагенеза [3, 4]. Необходимо остановиться на рассмотрении перечисленных данных более подробно.

Роль транспозонов в развитии хромоанагенеза

Доказано, что активированные non-LTR РЭ могут приводить к развитию конституционального ХТ. Потенциальный сайт расщепления эндонуклеазы LINE1 способствует двуцепочечным разрывам, вызывая в последующем репарацию посредством гомологичной рекомбинации внутри данных областей. При этом обнаруживаются инсерции 5'-усеченных SVA в одном из соединений точек разрыва в области, напоминающей консенсусный сайт расщепления LINE1 эндонуклеазы (5'-TTTT/AA-3'). Была определена микрогомология 5'-конца вставки SVA с последовательностью в области точки разрыва дистального фрагмента [10]. Поскольку обратная транскрипция SVA при помощи продуктов экспрессии ORF2p LINE1-элементов может функционировать как «молекулярный пластырь» [43] двуцепочечных разрывов (соединять их с помощью своих транскриптов), а опосредованные LINE1 инсерции вызывают делеции протяженных участков генома, данные РЭ являются источниками ХТ [21].

Роль РЭ в формировании ХТ обусловлена генерированием двуцепочечных разрывов ДНК. При этом характерна ориентация фрагментов ДНК для воздействия на производную хромосомную структуру (инверсии, опосредованные рекомбинацией РЭ, происходят при ошибочном спаривании Alu), в противоположной ориентации с последующей рекомбинацией. Кроме того, РЭ функционируют в качестве «молекулярных пластырей», поскольку их РНК посредством микрогомологичных взаимодействий могут использоваться для соединения фрагментов ДНК. РЭ способны образовывать мостики дистальных фрагментов ДНК (РНК ретрозлемента с помощью микрогомологичных взаимодействий может служить средством связывания для дистальных последовательностей нуклеотидов ДНК) [44]. Необходимо отметить также, что активация

РЭ наблюдается в те же периоды онтогенеза (эмбриональное развитие) [45] и при патологических состояниях (ЗНО) [22, 23], что и ХТ. В большинстве образцов колоректального рака [11] обнаруживают ХТ, для которого ранним событием, ассоциированным с плохим прогнозом, является гипометилирование LINE1. При этом значительное снижение уровней метилирования LINE1 наблюдается при развитии опухолей в более молодом возрасте [46]. Проведенный в 2014 г. метаанализ показал характерное гипометилирование LINE1 и при других ЗНО человека [47].

При ХТ индуцированных LINE1-элементами двуцепочечных разрывов ДНК больше, чем инсерций РЭ в области этих разрывов, что свидетельствует об их роли в развитии ХТ. Кроме того, активированные РЭ способствуют крупным хромосомным перестройкам, как это было показано для LINE1 и SVA, т.е. эндонуклеазная активность РЭ может служить инициатором хромосомных перестроек при ХТ. В постмитотических соматических клетках [43] (т.е. в высокодифференцированных, не способных к дальнейшему делению клетках, таких как нейроны головного мозга) LINE способствуют образованию CNV за счет НГСК [17]. При этом НГСК, опосредованное РЭ, играет роль не только в репарации патологических двунитевых разрывов ДНК при хромосомных транслокациях, но также в работе иммунной системы – в V(D)J рекомбинации при ранней дифференцировке лимфоцитов для формирования антител и Т-клеточных рецепторов [48].

Причинами КХП при хромоанагенезе являются активации РЭ, вызывающих транслокации и другие события геномной нестабильности, наблюдаемые при ЗНО. Об этом свидетельствует роль LINE в НГСК [41], характерном для ХТ [4]. Кроме того, при плоскоклеточном раке головы и шеи происходят КХП в хромосомах 12p, 8p, 3q, 14q, 6p, 4q, Xq, 8q, в точках разрыва которых располагаются главным образом LINE и SINE [39]. В клетках млекопитающих инвертированные Alu-повторы служат горячими точками КХП [40]. В геномах приматов за последние 40 млн лет происходили массивные экспансии Alu, приводящие к значительным КХП, в том числе с вовлечением генов онкосупрессоров, таких как BRCA1 [38]. Так, в тридцати локусах на 12 хромосомах человека выявлены комплексные LTR-РЭ, являющиеся источниками крупных геномных преобразований и сегментарных дупликаций [37]. РЭ могут служить потенциальными источниками для MMBIR, как это было показано в отношении Alu-Alu-опосредованных изменений в локусе 17p12 человека при болезни Шарко–Мари–Тута [36]. В развитии MMBIR описано также участие LINE1 [21].

В экспериментах на опухолевых клеточных культурах человека HeLa, линиях клеток кур с нокдауном по LINE1 и на рыбках данио было показано,

что дефицит белков НГСК снижает частоту ретро-транспозиций, так как НГСК участвует в механизмах перемещений LINE1 [41]. Данные особенности также указывают на вовлечение ретроэлементов в ХТ, для которого характерно соединение точек разрывов с незначительной микрогомологией или без нее [4]. В эксперименте при переносе человеческих LINE1 и интронов группы II в бактерии количество этих РЭ увеличивалось путем репарации ДНК в механизмах НГСК [42]. Кластеризованные CNV, обнаруживаемые с помощью анализа хромосомных

микрочипов, часто регистрируются как герминальный ХТ. Это связано с тем, что большинство зарегистрированных CNV, опосредованных Alu, представлено простыми делециями и дупликациями, а опосредованные Alu-Alu перестройки обусловлены НАГР (характерного механизма ХТ). С помощью полногеномного секвенирования было показано, что данные перестройки могут быть опосредованы элементами Alu и LINE [4]. Действительно, Alu вносят значительный вклад в нестабильность генома, генерируя Alu-опосредованные

Таблица 2/Table 2

Роль ретроэлементов в развитии злокачественных новообразований с участием механизмов хромоанагенеза

The role of retroelements in cancer development involving the mechanisms of chromoanagenesis

Механизм канцерогенеза/ Mechanism of carcinogenesis	Вовлеченность хромоанагенеза [43]/ Involvement of chromoanagenesis [43]	Роль ретроэлементов/ Role of retroelements
Двухцепочечные разрывы ДНК/ DNA double-strand breaks	Причина хромотрипсиса [43]/ Cause of chromothripsis [43]	Вызывают разрывы ДНК [43], которых больше, чем инсерций [47]/ Cause DNA [43] breaks, which are more numerous than insertions [47]
Инактивация генов супрессоров опухолей/ Inactivation of tumor suppressor genes	Геномные перестройки при хромотрипсисе [12] и хромоплексии [13]/ Genomic rearrangements in chromothripsis [12] and chromoplexy [13]	Инсерция в области генов с образованием дефектного продукта гена [22, 23]/ Insertion in a gene region with defective gene product formation [22, 23]
Активация онкогенов/ Activation of oncogenes	Геномные перестройки при хромотрипсисе [12] и хромоплексии [13]/ Genomic rearrangements in chromothripsis [12] and chromoplexy [13]	Инсерция в протоонкоген с образованием химерного онкогена [22, 23, 25–31]/ Insertion into the proto-oncogene region with chimeric oncogene formation [22, 23, 25–31] Экспрессия онкогенных белков из собственных генов ERV [24]/ Expression of oncogenic proteins from ERV self-genes [24]
Комплексные хромосомные перестройки/ Complex chromosomal rearrangements	Являются причинами хромотрипсиса, хромоплексии и хромоанасинтеза [1, 3, 8, 13, 14, 17]/ Are the causes of chromothripsis, chromoplexy and chromoanasyntesis [1, 3, 8, 13, 14, 17]	Драйверы перестроек вследствие наличия множества копий в геноме с комплементарными последовательностями [34–40, 43]/ Drivers of rearrangements due to the presence of multiple copies in the genome with complementary sequences [34–40, 43]
Неаллельная гомологичная рекомбинация/ Nonallelic homologous recombination	Причина хромотрипсиса [6]/ cause of chromothripsis [6]	LINE1, SVA [10] и Alu [49] являются источниками последовательностей для этого механизма/ LINE1, SVA [10] and Alu [49] are sequences source for this mechanism
Негомологичные соединения концов/ Nonhomologous end joining	Причина хромотрипсиса [4]/ Cause of chromothripsis [4]	Используются как «молекулярные пластыри» двухцепочечных разрывов ДНК [21, 41, 42]/ Used as “molecular band-aid” for double-stranded DNA breaks [21, 41, 42]
Репликация, опосредованная микрогомологией, индуцированная разрывами/ Microhomology-mediated break-induced replication	Причина хромоанасинтеза [17] и хромотрипсиса [6]/ Cause of chromoanasyntesis [17] and chromothripsis [6]	LINE1 [21] и Alu [36] являются источниками последовательностей для данных механизмов/ LINE1 [21] and Alu [36] are sources of sequences for these mechanisms
Кластеризованные CNV/Clustered CNVs	Результат хромотрипсиса [4]/ Result of chromothripsis [4]	Образуются с помощью последовательностей LINE и Alu [4]/ Formed using LINE and Alu sequences [4]

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

CNV. Большинство из них представляет собой простые делеции и дупликации, происходящие за счет НАГР [49]. В основе формирования CNV могут лежать и другие механизмы образования хромосомных перестроек, такие как НГСК, НАГР, FoSteS, MMBIR [6]. В таблице 2 представлены механизмы канцерогенеза с участием ХТ, ХП и ХА, в которых играют роль ретроэлементы.

Влияние хромоанагенеза и ретроэлементов на супрессоры опухолей

Активация РЭ при развитии ЗНО вызывает геномную нестабильность не только вследствие образования химерных онкогенов [22, 23, 25–31], экспрессии онкогенных белков [24], но также из-за инсерций в горячие точки мутагенеза ГСО [50–54], белковые продукты которых подавляют активность РЭ [55–58]. Кроме того, LINE1 контролирует транскрипцию гена *WT1* [59], а герминальные мутации гена *TP53* вызывают ХТ [4, 17] в развитии опухолей при наследственных опухолевых синдромах. В то же время РЭ инициируют ХТ и канцерогенез вследствие их влияния на ГСО, которые отличаются наличием горячих точек мутагенеза для РЭ [50–54]. Роль ХТ в инициировании образования опухолей при наследственных опухолевых синдромах можно объяснить активацией РЭ вследствие герминальной мутации одного аллеля онкосупрессорного гена, который в норме вызывает сайленсинг РЭ. Например, при синдроме Ли–Фраумени герминальная мутация в гене *TP53* служит причиной ХТ [17]. Для гена *TP53* доказана также роль в инактивации РЭ, что обусловлено ингибирующим воздействием его белкового продукта p53 в качестве транскрипционного фактора на сайты связывания РЭ [58]. Это свидетельствует о косвенной взаимосвязи ретроэлементов с ХТ, поскольку в случае синдрома Ли–Фраумени мутация в гене *TP53* является первостепенным событием и может привести к активации РЭ. Регуляторная область 5'UTR элементов LINE1 взаимодействует с белковым продуктом гена *RBI*, приводя к сайленсингу данного РЭ [57]. Белковые продукты ГСО *BRCA1* [56] и *ATM* [55] подавляют экспрессию LINE1.

Можно предположить, что регуляторное влияние ГСО на ретроэлементы обусловлено их филогенетической взаимосвязью. Этим же объясняется и наличие горячих точек инсерционного мутагенеза в ГСО в связи с наличием комплементарных последовательностей. Например, в эволюции приматов за последние 40 млн лет произошло 8 крупных комплексных перестроек вокруг гена *BRCA1* в локусе 17q21. Данные изменения были обусловлены массивными экспансиями Alu в геномах приматов [34]. Горячая точка мутагенеза для инсерций Alu выявлена в экзоне 5 ГСО *PTEN* при синдроме Коудена, в гене *STK11* – при синдроме Пейтца–Йегерса [60]. Причиной 20–30 % случаев синдрома

Гиппеля–Линдау [53] и 10–20 % синдрома Линча [54] являются крупные делеции, обусловленные гомологичными рекомбинациями между Alu. При туберозном склерозе также описаны герминальные делеции онкосупрессорного гена *TSC2*, связанные с гомологичной рекомбинацией, обусловленной Alu-элементами, расположенными в интронах гена [52]. Для семейной ретинобластомы описаны унаследованные мутации вследствие инсерцией LINE1 в интрон 14 ГСО *RBI*. В результате был сформирован неканонический акцепторный сайт сплайсинга с образованием патологического мРНК продукта и дефектного белка [60]. Поскольку герминальные мутации в ГСО могут служить причиной ХТ [10], описанная выше взаимосвязь РЭ с протоонкогенами и ГСО свидетельствует о механизме взаимного потенцирования в канцерогенезе. Герминальная инактивация одного аллеля ГСО ведет к усиленной экспрессии РЭ [55–58], которые инсертируют в различные ГСО, содержащих горячие точки инсерционного мутагенеза [50–53]. Помимо устранения сайленсинга РЭ вследствие утраты контроля со стороны белков супрессоров опухолей, активация РЭ происходит под влиянием других факторов. К ним относится старение, ассоциированное с развитием ЗНО и характеризующееся прогрессирующим повышением экспрессии РЭ [61]. Также при различных ЗНО происходят глобальные эпигенетические изменения с гипометилированием, что также стимулирует РЭ [46, 47]. Кроме того, РЭ являются высокочувствительными структурами генома, активируемыми на стрессовые воздействия [20].

Заключение

ХТ, ХА и ХП являются одними из драйверных событий опухолевой эволюции. В отличие от традиционных взглядов на последовательное накопление мутаций, способствующих развитию ЗНО, крупномасштабные структурные изменения при хромоанагенезе способствуют прерывистой эволюции опухоли. Причиной данных явлений, согласно описанным в статье свидетельствам, служит активация РЭ. Действительно, РЭ обладают всеми свойствами, необходимыми для хромоанагенеза (рис. 2). Доказана роль активации ретроэлементов (под влиянием эпигенетических и средовых факторов, старения и инактивации ГСО) в качестве драйверов геномной нестабильности при опухолевом прогрессировании, способность РЭ вызывать крупные делеции ДНК и хромосомные перестройки, роль РЭ в развитии КХП, НГСК, MMBIR, которые являются ключевыми причинами хромоанагенеза. В связи с этим перспективным направлением в изучении механизмов ХТ, ХА и ХП может стать определение роли РЭ в данных процессах, поскольку возможно таргетное воздействие на активность транспозонов с помощью некодирующих РНК. Данное направление иссле-

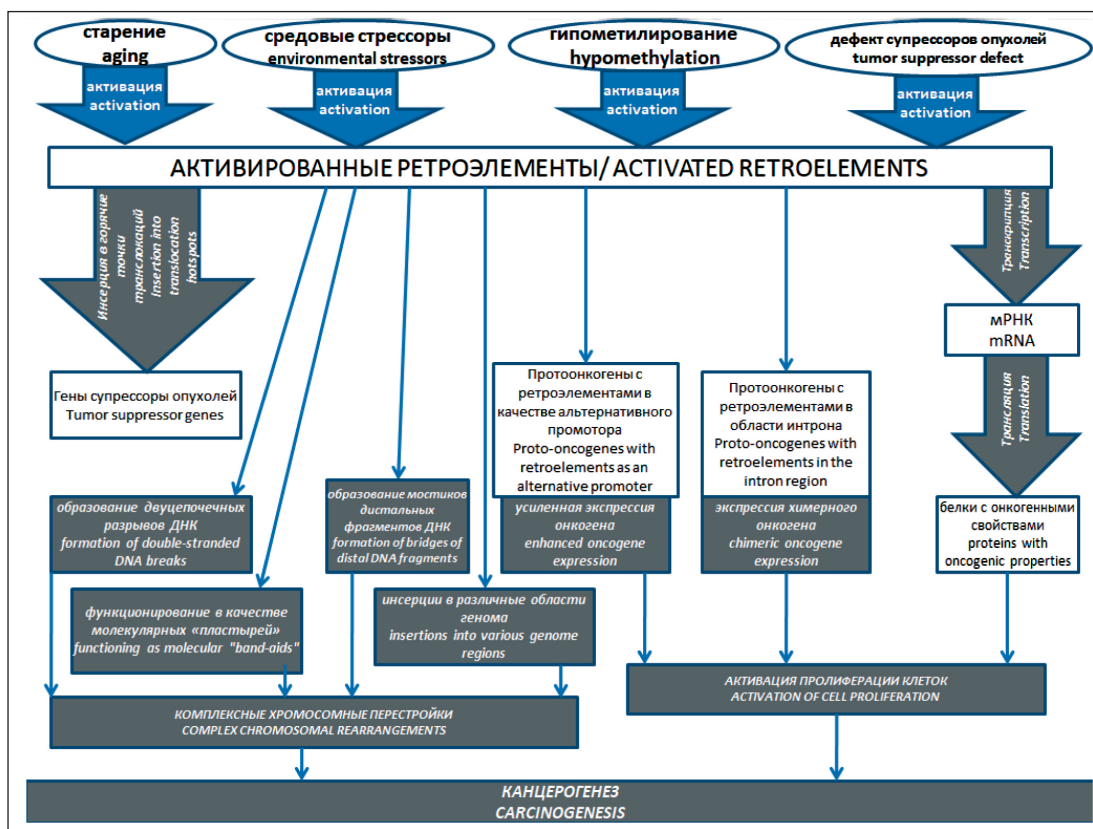


Рис. 2. Потенциальные механизмы участия ретроэлементов в комплексных хромосомных перестройках.

Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 2. Potential mechanisms of the influence of retroelements on complex chromosomal rearrangements. Note: created by the author

дований злокачественных новообразований может стать основой для обнаружения новых методов эффективной противоопухолевой терапии, по-

скольку позволит предотвратить прогрессирование развития ЗНО вследствие клональной эволюции, вызванной активацией РЭ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang C.Z., Spector A., Cornils H., Francis J.M., Jackson E.K., Liu S., Meyerson M. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature*. 2015; 522(7555): 179–84. doi: 10.1038/nature14493.
2. Stephens P.J., Greenman C.D., Fu B., Yang F., Bignell G.R., Mudie L.J., Pleasance E.D., Lau K.W., Beare D., Stebbings L.A., McLaren S., Lin M.L., McBride D.J., Varela I., Nik-Zainal S., Leroy C., Jia M., Menzies A., Butler A.P., Teague J.W., Quail M.A., Burton J., Swerdlow H., Carter N.P., Morsberger L.A., Iacobuzio-Donahue C., Follows G.A., Green A.R., Flanagan A.M., Stratton M.R., Futreal P.A., Campbell P.J. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*. 2011; 144(1): 27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
3. Marozzi A., Pellestor F., Kloosterman W.P. The Genomic Characteristics and Origin of Chromothripsis. *Methods Mol Biol*. 2018; 1769: 3–19. doi: 10.1007/978-1-4939-7780-2_1.
4. Nazaryan-Petersen L., Bjerregaard V.A., Nielsen F.C., Tommerup N., Tümer Z. Chromothripsis and DNA Repair Disorders. *J Clin Med*. 2020; 9(3). doi: 10.3390/jcm9030613.
5. Holland A.J., Cleveland D.W. Chromatinogenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med*. 2012; 18(11): 1630–8. doi: 10.1038/nm.2988.
6. Hastings P.J., Ira G., Lupski J.R. A microhomology-mediated break-induced replication model for the origin of human copy number variation. *PLoS Genet*. 2009; 5(1). doi: 10.1371/journal.pgen.1000327.
7. Ly P., Cleveland D.W. Rebuilding Chromosomes After Catastrophe: Emerging Mechanisms of Chromothripsis. *Trends Cell Biol*. 2017; 27(12): 917–30. doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.005.
8. Slamova Z., Nazaryan-Petersen L., Mehrjouy M.M., Drabova J., Hancarová M., Marikova T., Novotná D., Vlckova M., Vlckova Z., Bak M., Zemanova Z., Tommerup N., Sedlacek Z. Very short DNA segment can be detected and handled by the repair machinery during germline chromothriptic chromosome reassembly. *Hum Mutat*. 2018; 39(5): 709–16. doi: 10.1002/humu.23408.

9. Nazaryan L., Stefanou E.G., Hansen C., Kosyakova N., Bak M., Sharkey F.H., Mantziou T., Papanastasiou A.D., Velissariou V., Liehr T., Syrrou M., Tommerup N. The strength of combined cytogenetic and mate-pair sequencing techniques illustrated by a germline chromothripsis rearrangement involving FOXP2. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22(3): 338–43. doi: 10.1038/ejhg.2013.147.
10. Nazaryan-Petersen L., Bertelsen B., Bak M., Jønson L., Tommerup N., Hancks D.C., Tümer Z. Germline Chromothripsis Driven by L1-Mediated Retrotransposition and Alu/Alu Homologous Recombination. *Hum Mutat*. 2016; 37(4): 385–95. doi: 10.1002/humu.22953.
11. Kloosterman W.P., Hoogstraal M., Paling O., Tavakoli-Yaraki M., Renkens I., Vermaat J.S., van Roosmalen M.J., van Lieshout S., Nijman I.J., Roessingh W., van 't Slot R., van de Belt J., Gurjev V., Koudijs M., Voest E., Cuppen E. Chromothripsis is a common mechanism driving genomic rearrangements in primary and metastatic colorectal cancer. *Genome Biol*. 2011; 12(10). doi: 10.1186/gb-2011-12-10-r103.
12. Cortés-Ciriano I., Lee J.J., Xi R., Jain D., Jung Y.L., Yang L., Gordin D., Klimczak L.J., Zhang C.Z., Pellman D.S.; PCAWG Structural Variation Working Group; Park P.J.; PCAWG Consortium. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet*. 2020; 52(3): 331–41. doi: 10.1038/s41588-019-0576-7. Erratum in: *Nat Genet*. 2023; 55(5): 893. doi: 10.1038/s41588-020-0634-1. Erratum in: *Nat Genet*. 2023; 55(6): 1076. doi: 10.1038/s41588-023-01315-z.
13. Shen M.M. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell*. 2013; 23(5): 567–9. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.025.
14. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S., Mosquera J.M., Romanel A., Drier Y., Park K., Kitabiyashi N., MacDonald T.Y., Ghandi M., van Allen E., Kryukov G.V., Sboner A., Theurillat J.P., Soong T.D., Nickerson E., Auclair D., Tewari A., Beltran H., Onofrio R.C., Boysen G., Guiducci C., Barbieri C.E., Cibulskis K., Sivachenko A., Carter S.L., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Winckler W., Cipicchio M., Ardlie K., Kantoff P.W., Ber-

- ger M.F., Gabriel S.B., Golub T.R., Meyerson M., Lander E.S., Elemento O., Getz G., Demicheli F., Rubin M.A., Garraway L.A. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013; 153(3): 666–77. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
15. Rausch T., Jones D.T., Zapatka M., Stütz A.M., Zichner T., Weischenfeldt J., Jäger N., Remke M., Shih D., Northcott P.A., Pfaff E., Tica J., Wang Q., Massimi L., Witt H., Bender S., Pleier S., Cin H., Hawkins C., Beck C., von Deimling A., Hans V., Brors B., Eils R., Scheurle W., Blake J., Benes V., Kulozik A.E., Witt O., Martin D., Zhang C., Porat R., Merino D.M., Wasserman J., Jabado N., Fontebasso A., Bullinger L., Rücker F.G., Döhner K., Döhner H., Köster J., Molenaar J.J., Versteeg R., Kool M., Tabori U., Malkin D., Korshunov A., Taylor M.D., Lichter P., Pfister S.M., Korb J.O. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell*. 2012; 148(1–2): 59–71. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.013.
16. Wang K., Wang Y., Collins C.C. Chromoplexy: a new paradigm in genome remodeling and evolution. *Asian J Androl*. 2013; 15(6): 711–2. doi: 10.1038/aja.2013.109.
17. Poot M. Genes, Proteins, and Biological Pathways Preventing Chromothripsis. *Methods Mol Biol*. 2018; 1769: 231–51. doi: 10.1007/978-1-4939-7780-2_15.
18. Pagter M.S., Roostmalen M.J., Baas A.F., Renkens I., Duran K.J., van Binsbergen E., Yarak M.T., Hochstenbach R., Veken L.T., Cuppen E., Kloosterman W.P. Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *Am J Hum Genet*. 2015; 96(4): 651–6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.005.
19. Bertelsen B., Nazaryan-Petersen L., Sun W., Mehrjouy M.M., Xie G., Chen W., Hjerfild L.E., Taschner P.E.M., Tumer Z. A germline chromothripsis event stably segregating in 11 individuals through three generations. *Genet Med*. 2016; 18(5): 454–500. doi: 10.1038/gim.2015.112.
20. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under the influence of stress. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019; 23(4): 380–89. doi: 10.18699/VJ19.506.
21. Erwin J.A., Paquola A.C., Singer T., Gallina I., Novotny M., Quayle C., Bedrosian T.A., Alves F.L., Butcher C.R., Herdy J.R., Sarkar A., Lasken R.S., Muotri A.R., Gage F.H. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci*. 2016; 19(12): 1583–91. doi: 10.1038/nn.4388. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2017; 20(10): 1427. doi: 10.1038/nn.1017-1427a. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2018; 21(7): 1016. doi: 10.1038/s41593-018-0131-3.
22. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A., Zamora J., Supek F., Demeulemeester J., Santamarina M., Ju Y.S., Temes J., Garcia-Souto D., Detering H., Li Y., Rodriguez-Castro J., Dueso-Barroso A., Bruzos A.L., Dentre S.C., Blanco M.G., Contino G., Ardeljan D., Tojo M., Roberts N.D., Zumalave S., Edwards P.A., Weischenfeldt J., Puiggròs M., Chong Z., Chen K., Lee E.A., Wala J.A., Raine K.M., Butler A., Waszak S.M., Navarro F.C.P., Schumacher S.E., Monlong J., Maura F., Bolli N., Bourque G., Gerstein M., Park P.J., Wedge D.C., Beroukhim R., Torrents D., Korb J.O., Martincorena I., Fitzgerald R.C., Van Loo P., Kazanian H.H., Burns K.H.; PCAWG Structural Variation Working Group; Campbell P.J., Tubio J.M.C.; PCAWG Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet*. 2020; 52(3): 306–19. doi: 10.1038/s41588-019-0562-0. Erratum in: *Nat Genet*. 2023; 55(6): 1080. doi: 10.1038/s41588-023-01319-9.
23. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y., Dailey Z.Z., Pehrsson E.C., Godoy P.M., Zhang D., Li D., Xing X., Kim S., O'Donnell D., Gordon J.I., Wang T. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancers. *Nat Genet*. 2019; 51(4): 611–7. doi: 10.1038/s41588-019-0373-3. Erratum in: *Nat Genet*. 2019; 51(5): 920. doi: 10.1038/s41588-019-0416-9.
24. Chen T., Meng Z., Gan Y., Wang X., Xu F., Gu Y., Xu X., Tang J., Zhou H., Zhang X., Gan X., Van Ness C., Xu G., Huang L., Zhang X., Fang Y., Wu J., Zheng S., Jin J., Huang W., Xu R. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating β -catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia*. 2013; 27(7): 1469–78. doi: 10.1038/leu.2013.8.
25. Babaian A., Romanish M.T., Gagnier L., Kuo L.Y., Karimi M.M., Steidl C., Mager D.L. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives IRF5 expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene*. 2016; 35(19): 2542–46. doi: 10.1038/ncr.2015.308.
26. Hur K., Cejas P., Feliu J., Moreno-Rubio J., Burgos E., Boland C.R., Goel A. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut*. 2014; 63(4): 635–46. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304219.
27. Lamprecht B., Walter K., Kreher S., Kumar R., Hummel M., Lenze D., Köchert K., Bouhrel M.A., Richter J., Soler E., Stadhouers R., Jöhrens K., Würster K.D., Callen D.F., Harte M.F., Giefing M., Barlow R., Stein H., Anagnostopoulos I., Janz M., Cockerill P.N., Siebert R., Dörken B., Bonifer C., Mathas S. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med*. 2010; 16(5): 571–9. doi: 10.1038/nm.2129.
28. Cervantes-Ayala A., Esparza-Garrido R.R., Velazquez-Flores M.A. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): The chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet*. 2020; 241: 1–11. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.11.004.
29. Lock F.E., Rebollo R., Miceli-Royer K., Gagnier L., Kuah S., Babaian A., Sistiaga-Poveda M., Lai C.B., Nemirovsky O., Serrano I., Steidl C., Karimi M.M., Mager D.L. Distinct isoform of FAP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(34): 3534–43. doi: 10.1073/pnas.1405507111. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(33): 4630. doi: 10.1073/pnas.1512789112.
30. Scarfò I., Pellegrino E., Mereu E., Kwee I., Agnelli L., Bergaggio E., Garaffo G., Vitale N., Caputo M., Machiorlatti R., Circosta P., Abate F., Barreca A., Novero D., Mathew S., Rinaldi A., Tiacchi E., Serra S., Deaglio S., Neri A., Falini B., Rabadan R., Bertoni F., Inghirami G., Piva R.; European T-Cell Lymphoma Study Group. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood*. 2016; 127(2): 221–32. doi: 10.1182/blood-2014-12-614503.
31. Wiesner T., Lee W., Obenaus A.C., Ran L., Murali R., Zhang Q.F., Wong E.W., Hu W., Scott S.N., Shah R.H., Landa I., Button J., Lailier N., Sboner A., Gao D., Murphy D.A., Cao Z., Shukla S., Hollmann T.J., Wang L., Borsu L., Merghoub T., Schwartz G.K., Postow M.A., Ariyan C.E., Fagin J.A., Zheng D., Ladanyi M., Busam K.J., Berger M.F., Chen Y., Chi P. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature*. 2015; 526(7573): 453–7. doi: 10.1038/nature15258.
32. Fairbanks D.J., Fairbanks A.D., Ogden T.H., Parker G.J., Maughan P.J. NANOGp8: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)*. 2012; 2(11): 1447–57. doi: 10.1534/g3.112.004366.
33. Haffner M.C., Aryee M.J., Toubaji A., Esopi D.M., Albadine R., Gurel B., Isaacs W.B., Bova G.S., Liu W., Xu J., Meeker A.K., Netto G., De Marzo A.M., Nelson W.G., Yegnasubramanian S. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010; 42(8): 668–75. doi: 10.1038/ng.613.
34. Symer D.E., Connelly C., Szak S.T., Caputo E.M., Cost G.J., Parmigiani G., Boeke J.D. Human L1 retrotransposition is associated with genetic instability in vivo. *Cell*. 2002; 110(3): 327–38. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00839-5.
35. Vogt J., Bengesser K., Claes K.B., Wimmer K., Mautner V.F., van Minkelen R., Legius E., Brems H., Upadhyaya M., Högel J., Lazarro C., Rosenbaum T., Bammert S., Messiaen L., Cooper D.N., Kehrer-Sawatzki H. SVA retrotransposon insertion-associated deletion represents a novel mutational mechanism underlying large genomic copy number changes with non-recurrent breakpoints. *Genome Biol*. 2014; 15(6). doi: 10.1186/gb-2014-15-6-r80.
36. Choi B.O., Kim N.K., Park S.W., Hyun Y.S., Jeon H.J., Hwang J.H., Chung K.W. Inheritance of Charcot-Marie-Tooth disease 1A with rare nonrecurrent genomic rearrangement. *Neurogenetics*. 2011; 12(1): 51–8. doi: 10.1007/s10048-010-0272-3.
37. Ji X., Zhao S. DA and Xiao-two giant and composite LTR-retrotransposon-like elements identified in the human genome. *Genomics*. 2008; 91(3): 249–58. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.10.014.
38. Jin H., Sefle J., Whitehouse C., Morris J.R., Solomon E., Roberts R.G. Structural evolution of the BRCA1 genomic region in primates. *Genomics*. 2004; 84(6): 1071–82. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.08.019.
39. Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L., Caramelo F., Liehr T., Melo J.B. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics*. 2020; 112(1): 297–303. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009.
40. Wang H., Li Y., Truong L.N., Shi L.Z., Hwang P.Y., He J., Do J., Cho M.J., Li H., Negrete A., Shiloach J., Berns M.W., Shen B., Chen L., Wu X. CtIP maintains stability at common fragile sites and inverted repeats by end resection-independent endonuclease activity. *Mol Cell*. 2014; 54(6): 1012–21. doi: 10.1016/j.molcel.2014.04.012.
41. Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M., Ichiyanagi K., Adachi N., Koyama H., Takeda S., Okada N. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet*. 2009; 5(4). doi: 10.1371/journal.pgen.1000461.
42. Lee G., Sherer N.A., Kim N.H., Rajic E., Kaur D., Urriola N., Martini K.M., Xue C., Goldenfeld N., Kuhlman T.E. Testing the retroelement invasion hypothesis for the emergence of the ancestral eukaryotic cell. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(49): 12465–70. doi: 10.1073/pnas.1807791115.
43. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретрозлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 8(4): 42–52. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(4): 42–52. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52.
44. Hancks D.C. A Role for Retrotransposons in Chromothripsis. *Methods Mol Biol*. 2018; 1769: 169–81. doi: 10.1007/978-1-4939-7780-2_11.

45. *Mustafin R.N.* The role of transposable elements in the differentiation of stem cells. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2019; 34: 67–74. doi: 10.17116/molgen20193702151.
46. *Baba Y., Huttenhower C., Noshio K., Tanaka N., Shima K., Hazra A., Schernhammer E.S., Hunter D.J., Giovannucci E.L., Fuchs C.S., Ogino S.* Epigenomic diversity of colorectal cancer indicated by LINE-1 methylation in a database of 869 tumors. *Mol Cancer.* 2010; 9: 125. doi: 10.1186/1476-4598-9-125.
47. *Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M., Agodi A.* LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(10). doi: 10.1371/journal.pone.0109478.
48. *Lieber M.R.* The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem.* 2010; 79: 181–211. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131.
49. *Gu S., Yuan B., Campbell I.M., Beck C.R., Carvalho C.M., Nagamani S.C.S., Erez A., Patel A., Bacino C.A., Shaw C.A., Stankiewicz P., Cheung S.W., Bi W., Lupski J.R.* Alu-mediated diverse and complex pathogenic copy-number variants within human chromosome 17 at p13.3. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(14): 4061–77. doi: 10.1093/hmg/ddv146.
50. *Borun P., de Rosa M., Nedoszytko B., Walkowiak J., Plawski A.* Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer.* 2015; 14(3): 455–61. doi: 10.1007/s10689-015-9800-5.
51. *Crivelli L., Bubien V., Jones N., Chiron J., Bonnet F., Barouk-Simonet E., Couzigou P., Sevenet N., Caux F., Longy M.* Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25(9): 1087–91. doi: 10.1038/ejhg.2017.81.
52. *Dabora S.L., Nieto A.A., Franz D., Jozwiak S., Ouweland A.V.D., Kwiakowski D.J.* Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet.* 2000; 37(11): 877–83. doi: 10.1136/jmg.37.11.877.
53. *Franke G., Bausch B., Hoffmann M.M., Cybulla M., Wilhelm C., Kohlhasse J., Scherer G., Neumann H.P.H.* Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009; 30(5): 776–86. doi: 10.1002/humu.20948.
54. *Hitchins M.P., Burn J.* Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(10): 1527–30. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0417.
55. *Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E., Marchetto M.C.N., Muotri A.R., Mu Y., Carson C.T., Macia A., Moran J.V., Gage F.H.* Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(51): 20382–87. doi: 10.1073/pnas.1100273108.
56. *Mita P., Sun X., Fenyó D., Kahler D.J., Li D., Agmon N., Wudzińska A., Keegan S., Bader J.S., Yun C., Boeke J.D.* BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol.* 2020; 27(2): 179–91. doi: 10.1038/s41594-020-0374-z.
57. *Montoya-Durango D.E., Ramos K.A., Bojang P., Ruiz L., Ramos I.N., Ramos K.S.* LINE-1 silencing by retinoblastoma proteins is effected through the nucleosomal and remodeling deacetylase multiprotein complex. *BMC Cancer.* 2016; 16: 38. doi: 10.1186/s12885-016-2068-9.
58. *Tiwari B., Jones A.E., Caillet C.J., Das S., Royer S.K., Abrams J.M.* P53 directly repress human LINE1 transposons. *Genes Dev.* 2020; 34(21–22): 1439–51. doi: 10.1101/gad.343186.120.
59. *Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I., Nanez A., Stribinskis V.* Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(8): 693–702. doi: 10.1002/bdra.20786.
60. *Мустафин Р.Н.* Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. Современная онкология. 2021; 23(4): 666–73. [*Mustafin R.N.* Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2021; 23(4): 666–73. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201199.
61. *Gorbunova V., Seluanov A., Mita P., McKerrow W., Fenyó D., Boeke J.D., Linker S.B., Gage F.H., Kreiling J.A., Petrashen A.P., Woodham T.A., Taylor J.R., Helfand S.L., Sedivy J.M.* The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature.* 2021; 596(7870): 43–53. doi: 10.1038/s41586-021-03542-y.

Поступила/Received 25.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.10.2024

Принята к публикации/Accepted 21.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

ВКЛАД АВТОРА

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи. Автор выразил 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 заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Rustam N. Mustafin: development of the concept of scientific work, data collection, writing of the manuscript. The author 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 author declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Петроченко Д.В., Саламатина А.Ю., Иоутси В.А., Фурман Ю.В., Лысоволенко Н.Л., Ермилов И.В. Фундаментальные аспекты биохимии селена и селенопротеинов: прикладное значение в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 157–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169

For citation: Stanoevich I.V., Khvostovoy V.V., Petrochenko D.V., Salamatina A.Yu., Ioutsi V.A., Furman Yu.V., Lysovolenko N.L., Ermilov I.V. Fundamental aspects of selenium and selenoprotein biochemistry: applied value in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 157–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БИОХИМИИ СЕЛЕНА И СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ: ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОНКОЛОГИИ

И.В. Станоевич^{1,2}, В.В. Хвостовой^{1,3}, Д.В. Петроченко^{1,3}, А.Ю. Саламатина⁴,
В.А. Иоутси², Ю.В. Фурман¹, Н.Л. Лысоволенко³, И.В. Ермилов⁴

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

³ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова»
Россия, 305524, Курская обл., Курский р-он, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, 1

⁴ОБУ «Курская областная ветеринарная лаборатория»
Россия, 305003, г. Курск, пер. Верхнеказачий, 9

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе об эссенциальности селена в биологических системах и значении селенопротеинов в онкогенезе. **Материал и методы.** При подготовке обзора проведен поиск публикаций в информационных базах Scopus (415), PubMed (521), Web of Science (139), eLibrary.ru (240). Для получения полнотекстовых документов использованы электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, eLibrary.ru. **Результаты.** Необходимость применения соединений селена с целью профилактики и лечения злокачественных новообразований носит неоднозначный характер, а некоторые селенопротеины продемонстрировали перmissive роль в онкогенезе, что требует дальнейшего углубленного изучения вопроса. **Заключение.** Необходимо продолжать комплексные молекулярные исследования биоорганических соединений селена на морфологическом, ультраструктурном и биохимическом уровнях при опухолях различных локализаций в зависимости от генетических особенностей изучаемой популяции и геохимических характеристик региона.

Ключевые слова: селен, селенопротеины, онкогенез, опухоль, химиотерапия.

FUNDAMENTAL ASPECTS OF SELENIUM AND SELENOPROTEIN BIOCHEMISTRY: APPLIED VALUE IN ONCOLOGY

I.V. Stanoevich^{1,2}, V.V. Khvostovoy^{1,3}, D.V. Petrochenko^{1,3}, A.Yu. Salamatina⁴,
V.A. Ioutsi², Yu.V. Furman¹, N.L. Lysovolenko³, I.V. Ermilov⁴

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
3, Karl Marx St., Kursk, 305004, Russia

²Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia
113, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

³G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center
1, Eliseeva, Kursk, 305524, Russia

⁴Kursk Regional Veterinary Laboratory
9, Verkhnekazatsky per., Kursk, 305003, Russia

Abstract

The purpose of the study was to carry out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the essentiality of selenium in biological systems and the importance of selenoproteins in oncogenesis. **Material and Methods.** The publications were analyzed using Scopus (415), PubMed (521), Web of Science (139), eLibrary.ru (240) databases. To obtain full-text documents, the electronic resources PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, eLibrary.ru were used. **Results.** The need to use selenium compounds for the prevention and treatment of malignant neoplasms is controversial, and some selenoproteins have demonstrated a permissive role in oncogenesis, thus requiring further in-depth study in neoplasms of various histogenesis. **Conclusion.** It is necessary to continue comprehensive molecular studies of bioorganic selenium compounds at the morphological, ultrastructural and biochemical levels in tumors of various localizations, depending on the genetic characteristics of the studied population and the geochemical characteristics of the region.

Key words: selenium, selenoproteins, oncogenesis, tumor, chemotherapy.

Введение

Представления о роли селена (^{74}Se) в живых системах после его открытия в 1817 г. шведским химиком Й.Я. Берцелиусом претерпели кардинальные изменения: от рассмотрения данного микроэлемента как исключительно токсичного до осознания его незаменимой роли в ключевых гомеостатических механизмах млекопитающих [1]. Se входит в активные центры ряда ферментов, структурных и транспортных белков представителей различных видов одноклеточных и многоклеточных организмов. Несмотря на широкий спектр оказываемых эффектов – от антиоксидантных до противовоспалительных свойств (особенно семейства глутатионпероксидаз (GPxs) и тиоредоксинредуктаз (TrxR), – функция некоторых селенопротеинов продолжает уточняться. В настоящее время уже проведено большое количество исследований, посвященных вопросам взаимосвязи Se, селенопротеинов и различных заболеваний, в том числе онкологических, однако результаты их неоднозначны. Мнения исследователей относительно влияния концентрации Se в организме на риск развития и смертность от злокачественных опухолей в зависимости от локализации, его роли в профилактике рака и модуляции токсических эффектов противоопухолевого лечения значительно расходятся, включая обратные, прямые ассоциации, а также их отсутствие. Однако большинство экспертов согласны с необходимостью инициации дальнейших эпидемиологических исследований с целью разрешения спорных вопросов и минимизации ограничений уже полученных данных. Таким образом, не вызывает сомнений значение органических и неорганических соединений Se в онкогенезе как типовом свойстве многоклеточных живых систем [2], причем негативные последствия может иметь как субоптимальное, так и избыточное его поступление.

Селенопротеины возможно условно подразделить на три группы: первая группа – содержащие Se в составе селеноцистеина (Sec), вторая группа – белки, в которых Se ошибочно заменил серу в сульфогруппе ввиду схожести их химических свойств, и третья группа – белки с не установленным точно

механизмом присоединения Se – селеносвязывающий протеин 1-го типа (SBP1), содержащий химическую связь Se-S в 57 позиции цистеина [3, 4].

Имеющийся на данный момент объем знаний в различных фундаментальных и прикладных науках заставляет еще раз обратиться к анализу накопленных данных для выбора наиболее перспективных аспектов изучения Se и селенопротеинов в онкологии.

Распространение селена

в неживой природе. Поступление селена в живые системы. Субоптимальное потребление селена у жителей России

Концентрация Se в продуктах питания и воде определяется геохимическими особенностями региона и антропогенными факторами, связанными с использованием минеральных удобрений и кормовых добавок в сельском хозяйстве, поступлением неорганического Se в окружающую среду при добыче серы и медной руды. Среднее содержание Se в земной коре и мировом океане неравномерное, что обуславливает существование селенодефицитных регионов [5]. Основные черты гео- и биохимии рассматриваемого халькогена определяются близостью его ионного радиуса к ионному радиусу серы.

Большая часть территории России характеризуется субоптимальным природным содержанием селена в почве и воде, а ряд областей – крайне низким, что в совокупности с его низкой биодоступностью для растений на кислых и болотистых почвах приводит к высокой распространенности недостаточности (до 80 %) данного микроэлемента среди населения нашей страны. Среднее потребление селена в России составляет 15–130 мкг/сут, что реализуется в средней концентрации в сыворотке крови 67–106 мкг/л [6]. Другими причинами, приводящими к недостатку Se в организме, могут быть названы заболевания печени, дисбиоз желудочно-кишечного тракта, интоксикация органическими веществами, мышьяком, металлами, полное парентеральное питание или полусинтетические диеты, не содержащие природных белков, а также однообразное питание [7, 8].

Клинические проявления недостаточности поступления (Se) (восприимчивость к инфекционным заболеваниям, признаки кардиомиопатии, мышечная слабость, эндокринные расстройства, снижение фертильности) зависят от ее степени и сочетания с дефицитом других микроэлементов, а также от генетических особенностей индивида. Недостаточность Se устанавливается при снижении его концентрации в сыворотке крови ниже 60 мкг/л [9, 10].

Номенклатура и краткая функциональная характеристика селенопротеинов

Значительный интерес исследователей к изучению различных аспектов биохимии, молекулярной биологии, эволюционной генетики белковых соединений Se привел к разработке и утверждению Номенклатуры генов селеносодержащих белков [11]. Селенопротеины с установленной ферментативной активностью называются соответственно катализируемым реакциям: тиоредоксинредуктаза (TXNRD) 1, 2 и 3-го типа; глутатионпероксидаза (GPX) 1, 2, 3, 4 и 6-го типа; дейодиназа (DIO) 1, 2 и 3-го типа; метионин сульфоксидредуктаза B1 (MSRB1); селенофосфатсинтаза 2-го типа (SPHS2). Селенопротеины с не уточненными функциями в соответствии с утвержденной унифицированной номенклатурой имеют буквенное обозначение, которое следует за обобщающим термином SELENO (Sel) [12]. Краткая функциональная характеристика селенопротеинов человека представлена на рис. 1.

Основная функция селена в животных клетках

Синтез селеноцистеина

В настоящее время основную роль Se в животном мире рассматривается его участие в поддержании редокс-статуса клеток в составе неклассической аминокислоты селеноцистеина (Sec) – важной структурной единицы активного центра

оксидоредуктаз, а также тиреоидного статуса за счет тканевого метаболизма тироксина под действием селеносодержащих дейодиназ [13]. Se в составе GPX выступает синергистом витамина E по ограничению окисления липидов. Исследования на животных показывают, что Se и витамин E, как правило, взаимно дополняют друг друга, так что селен может предотвратить некоторые повреждения, вызванные дефицитом витамина E, в моделях окислительного стресса [14, 15]. Кроме того, TRXR поддерживает антиоксидантную функцию витамина C за счет активизации его регенерации из окисленной формы – дегидроаскорбиновой кислоты [16].

В обычных условиях основным источником Se для человека и травоядных является растительная пища. Растения аккумулируют Se из почвы и, в отличие от животных, способны синтезировать селенометионин (SelMet), который, поступая в организм человека, включается в синтез белков при трансляции tРНК на рибосомах [1].

Синтез Sec *de novo* у животных приобретает большое значение и подразумевает строгую специфичность его встраивания в пептидную цепочку будущего зрелого белка. Sec кодируется стоп-кодоном UGA, а его «прочтение» как «селеноцистеина» обеспечивается SECIS-элементом (Selenocystein insertion sequence) мРНК, локализованным у эукариот в 3'-нетранслируемой области мРНК [17].

К еще одним облигатным факторам биосинтеза селенопротеинов относятся селеноцистеин-тРНК^{[Ser]Sec} (Sec-тРНК^{[Ser]Sec}), Sec-специфичный фактор элонгации (EFsec) и Sec-связывающий белок 2-го типа (SBP2). Биомолекулярных участников сложной цепочки синтеза селенопротеинов возможно рассматривать в качестве потенциальных мишеней противоопухолевой терапии или преодоления ее токсичности ввиду чрезвычайно высокой метаболической активности опухолевых клеток по

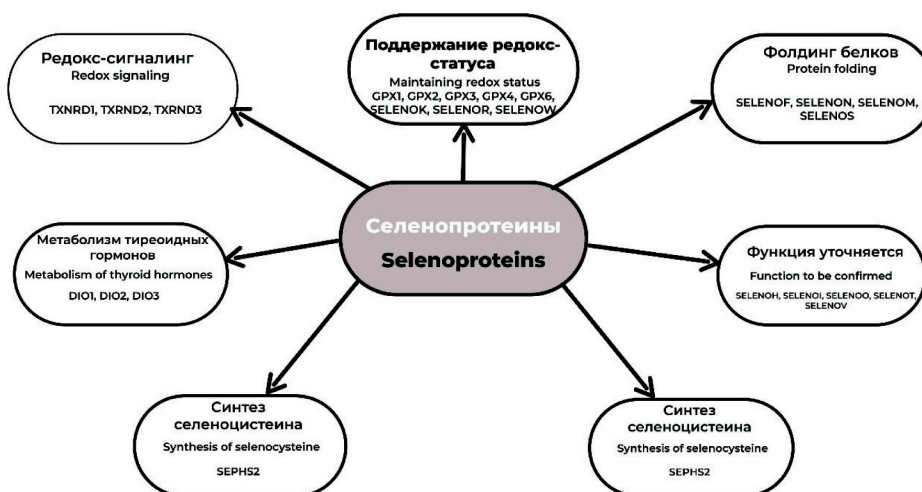


Рис. 1. Селенопротеины человека (по W.B. Minich, 2022) [5]. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Human selenoproteins (according to W.B. Minich, 2022) [5]. Note: created by the authors

мере увеличения пролиферации, что закономерно приводит к активации перекисного окисления липидов и необходимости постоянного эффективного преодоления окислительного стресса, который может как усиливать онкогенез из-за нестабильности генома и мутаций, так и индуцировать, в конечном счете, гибель опухолевых клеток при избыточном накоплении продуктов окисления [17].

Химические свойства селена как основа его эссенциальности в биологических системах. Механизмы всасывания, транспорта и выведения

Se – микроэлемент со свойствами неметалла и металла, относящийся к группе халькогенов; в зависимости от внешних условий легко изменяющий аллотропные модификации, весьма реакционно-способный и проявляющий преимущественно степени окисления (-2), + 4, + 6. Данные химические особенности Se определяют его двойное биологическое действие: выраженные токсические свойства его соединений даже в умеренных концентрациях и эссенциальность для значительного количества биохимических реакций ввиду вхождения в активные центры специализированных ферментов [18].

Всасывание Se происходит преимущественно в верхних отделах тонкой кишки, причем механизм всасывания его органических и неорганических соединений различается: так, селеносодержащие аминокислоты абсорбируются с помощью Na^+ – зависимого канала, селенаты – через $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -зависимый, а селениты – путем пассивной диффузии. Под действием тиоредоксина поступающие с пищей селенат- и селенит-анионы быстро восстанавливаются до селеноводорода. Необходимым кофактором данного процесса является восстановленный глутатион, возможно, в виде селенодиглутатиона [19]. Небольшой пул селеноводорода связывается со специфическим селенсвязывающим белком, а несвязанный – медленно подвергается ферментативному метилированию с образованием метанселенола, диметилселенида и катиона триметилселенония [5]. Данные соединения Se экскретируются с мочой, а диметилселенид – в больших количествах также и с потом. Строго определенное количество Se, входящего в состав пула селеноводорода, через стадию селенофосфата включается в высокоспецифический процесс синтеза селенопротеинов. При избыточном поступлении в организм в форме неорганических соединений Se в форме свободного гидроселенида аниона кумулируется в тканях, оказывая выраженное токсическое действие [20].

Основным транспортным белком Se служит SelP плазмы крови, который секретируется печенью и составляет около 80 % селена плазмы. Его средняя концентрация колеблется около 5,6 мг/л. В качестве рецепторов SelP в тканях выступает рецептор

аполипопротеина E (APO-E), экспрессируемый преимущественно в клетках центральной нервной системы и яичках, а также мегалин (также рецептор липопротеинов), обнаруженный в проксимальных почечных канальцах. В эксперименте на мегалин-нокаутированных мышах показана его функция – предотвращение потери Se с мочой [21]. Транспорт Se возможен и с помощью малых молекул, однако в подобном случае он носит неселективный характер. Экспрессия SelP подавляется инсулином через PI3K/Akt/FoxO1a – сигнальный путь, в то время как глюкокортикоиды повышают его экспрессию посредством активации PGC-1 α [22]. Описанные особенности экспрессии SelP служат одним из объяснений связи между нарушением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией и повышением концентрации основной транспортной молекулы Se в крови, а также повышенным риском сахарного диабета 2-го типа при назначении добавок Se [23].

Роль оптимального потребления селена в профилактике злокачественных новообразований

Генетический полиморфизм селенопротеинов, пол, особенности пищевого поведения и регион проживания показали связь с риском онкогенеза [24]. Индивиды с аллельными вариантами определенных селенопротеинов, таких как SelP, SelF, GPX4 и GPX1 и др., на фоне субоптимального потребления Se с пищей демонстрируют повышенный риск развития злокачественных новообразований. В качестве основных механизмов действия Se, тормозящих онкогенез, рассматривались эпигенетические механизмы, блокада клеточного цикла, стимуляция апоптоза, повышение активности GPX и TRXR, модуляция ответа на повреждение эндоплазматического ретикулума, стимуляция репарации ДНК, участие в основных процессах онтогенеза и иммунного ответа [3, 14, 16, 25–30]. Механизмы эпигенетической регуляции экспрессии генов с участием Se включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и регуляцию синтеза малых некодирующих РНК. Se оказывает свой эпигенетический эффект через метионин-гомоцистеиновый цикл, зависящий от потребления фолатов и цианкобаламина [18].

Однако систематический обзор, включивший 27 232 человека из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), распределенных на группы в зависимости от назначения добавок селена или плацебо, продемонстрировал следующие результаты. Анализ трех РКИ с низким риском предвзятости (n=19 475) показал с высокой достоверностью общий риск развития для любой локализации злокачественного новообразования 1,01 (95 % ДИ 0,93–1,10). Риск смерти, согласно одному исследованию (17 444 участника), составил 1,02 (95 % ДИ 0,80–1,30). Для наиболее часто исследуемых локализаций рака исследователи не

обнаружили убедительных доказательств какого-либо эффекта добавок Se. РКИ продемонстрировали отсутствие влияния Se на риск развития колоректального рака (2 исследования; $n=19\,009$; $OR=0,99$; 95 % ДИ 0,69–1,43), немеланомных опухолей кожи (2 исследования; $n=2\,027$; $OR=1,16$; 95 % ДИ 0,03–4,42), рака легких (2 исследования; $n=19\,009$; $OR=1,16$; 95 % ДИ 0,89–1,50), рака молочных желез (1 исследование; $n=802$; $OR=2,04$; 95 % ДИ 0,44–9,55), рака мочевого пузыря (2 исследования; $n=19\,009$; $OR=1,07$; 95 % ДИ 0,76–1,52) и предстательной железы (4 исследования; $n=18\,942$; $OR=1,01$; 95 % ДИ 0,90–1,14). РКИ с низким уровнем предвзятости показали увеличение риска развития меланомы у лиц, принимавших добавки Se. РКИ, включенные в метаанализ вне зависимости от оценки уровня предвзятости, показали сходные результаты по исходам заболевания. Добавки Se не уменьшали как общий риск возникновения злокачественного новообразования (5 исследований; $n=21\,860$; $OR=0,99$; 95 % ДИ 0,86–1,14), так и смертность (2 исследования; $n=18\,698$; $OR=0,81$; 95 % ДИ 0,49–1,32). Суммарная оценка OR по определенным локализациям не отличалась от OR отдельных исследований высокого уровня достоверности за исключением первичного рака печени, продемонстрировавшего противоположный результат. Крупнейшее исследование по изучению добавок Se и витамина E при раке обнаружило, что Se увеличивает риск алопеции и дерматита. Кроме того, добавка Se увеличивает риск рака предстательной железы у лиц с исходным верхненормальным потреблением данного микроэлемента. Ввиду абсолютного преобладания мужчин в РКИ (88 %), что не позволяло анализировать влияние пола, авторы обратились к анализу наблюдательных 70 когортных исследований, включивших 2 360 000 человек. По результатам обнаружено, что участники с наибольшим потреблением Se по сравнению с наименьшим характеризуются уменьшением заболеваемости злокачественными новообразованиями (7 исследований; $n=76\,239$; $OR=0,72$; 95 % ДИ 0,59–0,97) и уменьшением смертности (7 исследований; $n=183\,863$; $OR=0,76$; 95 % ДИ 0,59–0,97). Обнаружено большее влияние добавок Se для мужчин по снижению заболеваемости раком по сравнению с женщинами: $OR=0,72$ и 0,90; 95 % ДИ 0,46–1,14 и 0,45–1,77 соответственно. Полученные данные показали снижение риска возникновения рака желудка, толстой кишки, легких, молочных желез, мочевого пузыря и предстательной железы. Однако авторы указывают на меньшую достоверность результатов, полученных при анализе, ввиду дизайна исследований, неучтенных особенностей образа жизни и др. [23].

По данным метаанализа A. Kuria et al. (2020), регулярное потребление Se в дозе более 55 мкг в день уменьшает риск злокачественных новообразований ($OR=0,94$; 95 % ДИ 0,90–0,98). Селеносодер-

жащие пищевые добавки оказывают протективный эффект в дозе не ниже 55 мкг в день ($OR=0,89$; 95 % ДИ 0,82–0,97). Обнаружена обратная нелинейная связь (уровень значимости $p=0,020$) между потреблением Se и общим онкологическим риском с поправкой на возраст, индекс массы тела, курение, что свидетельствует о неодинаковой силе защитного эффекта для различных типов неоплазий [31].

По данным зонтичного обзора метаанализов P. Wang et al. (2023), направленного на оценку уровня достоверности, валидности, предвзятости исследований по оценке связи между уровнем потребления Se и исходами, связанными со здоровьем, большинство исследований классифицированы как низкой степени доказательности. По результатам исследования, добавки Se не рекомендованы к использованию в общей популяции и у лиц, чей селеновый статус уже достиг нормативных показателей. Таким образом, становится очевидным клинический вывод о необходимости исследования селенового статуса у групп риска, например, у пациентов онкологического профиля с диагностированной нутриционной недостаточностью [9].

При субоптимальном поступлении Se доставляется в клетки центральной нервной системы, эндокринных органов, гонад и направляется на синтез строго определенных селенопротеинов (например, GPX4, TRXR1, SelW и SelT) за счет подавления трансляции мРНК другим фактором eIF4a3 [5, 32]. Концентрация Se в сыворотке крови ниже 45 мкг/л считается предрасполагающим фактором развития неоплазий, а селенизация продуктов питания рассматривается как важный элемент первичной профилактики [33–36]. Примером популяционной профилактики злокачественных новообразований на государственном уровне является законодательно введенная в Финляндии в 1984 г. селенизация хлебобулочных изделий [5].

Se проявляет свой химиопрофилактический эффект в основном благодаря селенопротеинам GPXs, TRXRs и SelP, предотвращая окислительный мутагенный стресс ДНК и обеспечивая безошибочный фолдинг белков [37]. Однако, с другой стороны, обнаружена способность GPX2 поддерживать пролиферацию и метастазирование опухоли [38]. Подобная способность обнаружена и у SelH как *in vitro*, так и *in vivo*. SelH в своем составе имеет ДНК-связывающий домен и избирательно стимулирует экспрессию генов синтеза глутатиона и ферментов II фазы детоксикации. Его экспрессия чувствительна к уровню потребления Se, а также повышается при увеличении концентрации меди. SelH отводится регуляторная роль в ответе на изменения редокс-статуса [39].

В 1966 г. R.J. Shamberger, G. Rudolph показали, что селенид натрия значительно уменьшает частоту развития индуцированного рака кожи у мышей [40]. На мышинной модели развития рака пищевода китайские исследователи пришли к

заклучению, что положительный эффект Se при данной неоплазии связан со стимулированием апоптоза, ингибированием пролиферации клеток, предотвращением окислительного стресса и уменьшением количества воспалительных Т-клеток (CD45, CD4, CD8). Впервые показано, что Se замедляет прогрессирование рака пищевода за счет уменьшения воспаления и окислительного повреждения ДНК [41].

В исследовании K. Zyambo et al. (2022) по типу «случай-контроль», включившем 159 человек и направленном на изучение плазменной концентрации Se при предраке, раке желудка в сравнении со здоровыми лицами, не выявлено значимых различий между тремя группами: 0,33; 0,38 и 0,28 ммоль/л соответственно ($p=0,35$ и $0,34$). У 140 (88 %) человек, включенных в исследование, диагностирован дефицит Se [42].

Крупное многоцентровое слепое плацебо-контролируемое исследование L.C. Clark et al. (1996), посвященное изучению роли добавок Se в профилактике рака кожи и включившее 1 312 пациентов с немеланомными опухолями, выявило, что назначение 200 мкг Se в сут не снижает риск развития базальноклеточного (OR=1,10; 95 % ДИ 0,95–1,28) и плоскоклеточного рака (OR=1,14; 95 % ДИ 0,93–1,39), однако снижает общую смертность (OR=0,83; 95 % ДИ 0,63–1,08), смертность от злокачественных новообразований (OR=0,5; 95 % ДИ 0,31–0,80), общую онкологическую заболеваемость (OR=0,63; 95 % ДИ 0,47–0,85), а также заболеваемость раком легких, предстательной железы и толстой кишки [41].

Польское исследование, проведенное в группе из 671 пациента с колоректальным раком, обнаружило снижение риска смерти от аденокарциномы толстой кишки в группе с более высоким потреблением Se с пищей ($\geq 48,8$ мкг/день, среднее значение для группы – 63,9 мкг/день) по сравнению с более низким потреблением Se с пищей ($< 48,8$ мкг/день, среднее значение – 38,5 мкг/день) (OR=0,73; 95 % ДИ 0,54–0,98) [35].

Недавний метаанализ 18 исследований случай-контроль, включивший 3 374 больных раком молочных желез и 3 582 здоровые женщины, показал, что концентрация Se в тканях отрицательно коррелировала с риском рака молочных желез [43]. В этом контексте исследование, посвященное раку молочных желез при сопутствующем ожирении, показало, что сниженный уровень селенопротеинов в жировой ткани приводил к развитию и поддержанию провоспалительной реакции, ассоциированной с промоцией онкогенеза [44].

После предварительного определения средних сывороточных концентраций Se, меди методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и их соотношения у 480 здоровых представителей польской популяции исследователи сравнили данные показатели у 100 пациентов с

раком поджелудочной железы и 100 здоровых лиц, проживающих в одном регионе. Ввиду полученных различий в средних показателях содержания Se, меди и их соотношения между группами (снижение Se и повышение меди) авторы пришли к заключению об участии данных микроэлементов в патогенезе рака поджелудочной железы. Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии более высоких концентраций Se в сыворотке крови на выживаемость [33]. Метаанализ китайских ученых, включивший 1 424 больных, показал снижение риска развития аденокарциномы поджелудочной железы при более высоком потреблении Se по сравнению с недостаточным (6 исследований, $n=1\,424$; OR=0,659; 95 % ДИ 0,489–0,889) [45]. Помимо этого, более высокие уровни Se оказались защитными для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы как с «диким», так и мутантным геном *KRAS* [46].

В исследовании «случай-контроль», включившем 306 женщин (153 больных раком эндометрия и 153 здоровых), обнаружены более низкие концентрации Se в основной группе, чем в контрольной (60,63 vs 78,74 мкг/л соответственно). Авторы предлагают использовать оценку сывороточной концентрации Se для формирования групп риска по раку эндометрия с проведением соответствующих диагностических мероприятий [47].

Таким образом, на данный момент нет единого мнения и достоверных данных о необходимости назначения добавок селена даже при его выявленном низком содержании в крови. В то же время его нормальные или даже повышенные значения за счет SelP не говорят об отсутствии органного дефицита. Требуется проведение дополнительных исследований с учетом полиморфизмов селенопротеинов, энзимов антиоксидантной системы, а также в совокупности других микроэлементов, участвующих в клеточной защите от окислительного стресса, и целого ряда других факторов для решения вопроса о роли Se в профилактике рака и его влиянии на прогноз онкологических заболеваний.

Тканевая и субклеточная специфичность селенопротеинов и их роль в онкогенезе

Наряду с SelP еще одним плазматическим селенопротеином является GPX3, продуцируемая клетками проксимальных собирательных канальцев нефрона. Подавление экспрессии GPX3 наблюдается при многих злокачественных новообразованиях [1]. В отличие от GPX3 GPX1, 2 и 4 являются клеточными глутатионпероксидазами. На мышечных моделях показано, что выключение экспрессии GPX1 приводит к повышенной чувствительности печени и легких к оксидативному стрессу [48]. Другое исследование показало вовлеченность GPX1 в активацию аутофагии в клетках протоковой аденокарциномы поджелудочной железы на фоне субстратной гипоксии [49]. Синтез GPX2 повы-

шен при колоректальном раке (КРР), пищеводе Барретта, клетках плоскоклеточного рака *in vitro*, аденокарциноме легких у курильщиков [1]. Мышинные модели с совместным подавлением экспрессии генов *GPX1* и *GPX2* используются для изучения спонтанного колита и ассоциированного с ним канцерогенеза [48]. *GPX4* может быть представлена одной из трех изоформ: цитоплазматической, митохондриальной и ядерной (в сперматозоидах) и обеспечивает защиту липидных мембран от перекисного окисления, а также выступает в качестве структурного белка мужских половых клеток.

Основная функция *TXNRD* – восстановление окисленного тиоредоксина, однако данная группа ферментов может использовать в качестве субстрата перекись водорода, селиниты, липоевую и аскорбиновую кислоту, убихинон.

Self выступает в качестве сигнального пептида эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Данные по изменению данного селенопротеина в опухолях различной локализации носят неоднозначный характер: так, гепатоцеллюлярный рак и рак предстательной железы характеризуются снижением его экспрессии, обратные данные получены при КРР. Более того, целенаправленное подавление его экспрессии в клетках аденокарциномы толстой кишки приводило к угнетению опухолевого роста [1].

К селенопротеинам ЭПР также относят *SelS*, *SelK* и *SelN*. Функция *SelS* детально не установлена, однако описана его преимущественная экспрессия в клетках иммунной системы. *SelN*, наряду с *SelW* и *SelV*, участвует в антиоксидантной защите мышечных клеток. У *SelK in vitro* обнаружено свойство подавлять клетки хорионкарциномы человека благодаря негативной регуляции экспрессии β -субъединицы хорионического гонадотропина, что позволяет рассматривать данный селенопротеин в качестве перспективной молекулярной мишени при данной неоплазии [50].

Важными селеносодержащими белками являются *SBP1* и *SBP2*. *SBP2* выступает как элемент собственно биосинтеза и ауторегуляции синтеза селенопротеинов. Обнаружено, что селен в составе *SBP1* обеспечивает его взаимодействие с ферментом *VDU1*, регулирующим убиквитинизацию-деубиквитинизацию белков, необходимую для их протеосомной деградации и детоксикации. Обнаружены реципрокная связь между экспрессией *SBP1* и ферментативной активностью *GPX1* в HCT116-клеточной линии колоректального рака, человеческих клетках печени и простаты, что указывает на их непосредственное химическое взаимодействие [3]. Сниженная экспрессия *SBP1* ассоциирована с ухудшением показателей выживаемости больных. Некоторые авторы предлагают использовать количественную оценку белка *SBP1* как предиктивный и прогностический маркер опухолевого роста и прогрессирования [51, 52]. Исследование китайских ученых осветило роль

SBP1 в управлении микроокружением клеток через регуляцию концентрации внеклеточного глутатиона. Выключение *SBP1* с помощью микро-РНК приводило к увеличению чувствительности к Se через повышение внеклеточной концентрации глутатиона, который обеспечивал захват и высокоаффинный транспорт Se. В исследовании продемонстрирована цитотоксичность супрафизиологических доз Se на клетки опухоли, в том числе химиорезистентные [3].

Группа европейских исследователей впервые оценила экспрессию 17 селенозависимых генов попарно у 167 пациентов из Чехии и Ирландии: ткань неоплазии – окружающая ткань без признаков опухолевого роста, в зависимости от обеспеченности Se. Неопластическая ткань была представлена колоректальной аденомой или аденокарциномой. *GPX2* и *TXNRD3* продемонстрировали повышение экспрессии, а *GPX3*, *SelP*, *SelS* и *SEPHS2* ее снижение в аденомах и аденокарциномах. У пациентов из Чехии наблюдались повышения *GPX1*, *SelH*, *SOD2* и снижение *SBP1*, *SelN* и *SelK*. В ирландской группе больных проведена оценка корреляции экспрессии генов с селеновым статусом, оцениваемым по содержанию Se и *SelP*: *SelF*, *SelK* и *TXNRD1* положительно коррелировали с концентрацией Se, *TXNRD2* и *TXNRD3* отрицательно – с *SelP*. Сох-регрессионный анализ данных чешской группы пациентов показал связь между повышением экспрессии *Self* и ухудшением общей и безрецидивной выживаемости больных. Ряд селенопротеинов характеризовались отличиями уровня экспрессии между неопластическими и окружающими тканями [52].

На примере рака мочевого пузыря показана новая функция белка *SBP1*: P53-независимая транскрипционная индукция экспрессии P21 посредством ослабления фосфорилирования *c-Jun* и *STAT1*, что приводит к остановке клеточного цикла G_0/G_1 [53].

Потенциал соединений селена и их биологических антагонистов в качестве химиотерапевтических средств

Сведения об использовании Se или селеносодержащих молекул в лечении злокачественных новообразований преимущественно основаны на его прооксидантной активности в супрафизиологических дозах. Например, в группе из 45 женщин с диагнозами рака яичников, маточных труб или мезотелиомы брюшины пациентки получали Se в виде селенистой кислоты в дополнение к химиотерапии карбоплатином и паклитаксолом. Безопасная и хорошо переносимая доза до 5 000 мкг рекомендована для II фазы клинических испытаний. Высказано предположение, что Se в указанной дозе может выступать синергистом с цитотоксическими препаратами, обычно используемыми в качестве химиотерапевтических средств [54]. Кроме того,

некоторые исследователи выявили уменьшение тяжести нефро- и гематологической токсичности препаратов платины на фоне дополнительного назначения препаратов Se [55].

Нетоксичная конъюгированная молекула олигосахарида хитозана и Se (COS-Se) недавно продемонстрировала значительный потенциал в качестве функционального пищевого ингредиента в профилактике прогрессирования неопластических процессов. Добавление данного соединения значительно подавляет рост аденокарциномы желудка за счет снижения уровня белка CD34, VEGF и MMP9. Дальнейшие эксперименты показали, что COS-Se проявляет иммуностимулирующие эффекты на мышинных моделях [34].

Ряд исследований продемонстрировали повышение радиационной устойчивости нормальных клеток без снижения чувствительности неопластических в процессе лучевой терапии на фоне использования производных Se, что в клиническом аспекте проявляется лучшими гематологическими показателями токсичности и меньшей потребностью в использовании колониестимулирующих средств. Более того, за счет взаимодействия с глутатионом Se способен предотвращать развитие химиорезистентности [56].

Перспективным противоопухолевым соединением Se является метилселеновая кислота (МСК). Ее основными эффектами рассматриваются ингибирование ангиогенеза за счет подавления b-3-интегрина, ингибирование JAK/STAT3-сигнального пути, HIF-1a и 2a, подавление образования дисульфидных связей на поверхности опухолевых клеток, активация глутатион-зависимого перекисного окисления липидов, дифференцированное влияние

на экспрессию селенопротеинов ЭПР, активация каспазозависимого апоптоза, подавление активности деацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Отечественные ученые продемонстрировали дифференцированный эффект применения МСК в отношении экспрессионного профиля селенопротеинов эндоплазматического ретикула на клеточных линиях рака предстательной железы (DU145), молочных желез (MCF7) и фибросаркомы (HT-1080). МСК вызывала стимуляцию апоптоза во всех клеточных линиях. Обнаружены разнонаправленные эффекты соединения на экспрессию SelM и SelT/SelF; стимуляция экспрессии DIO2, SelN, SelK и SelS при применении наибольших концентраций МСК [57].

Ряд опухолей, например рак яичников, характеризуются резистентностью к одному из механизмов запуска апоптоза – ферроптозу. Данная способность реализуется через увеличение поглощения Se, высокий уровень экспрессии фермента поддержания редокс-статуса клетки – GPX4, а также рецептора SelP – APO E (синоним – LRP8) и цистеин-глутаматного антипортера – xCT (синоним – SLC7A11), снижение активности GPX и TXNRD. В нормальных клетках ферроптоз запускается при накоплении продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в то время как имеющие более высокий уровень оксидативного стресса опухоли увеличивают экспрессию различных селеносодержащих участников антиоксидантного каскада, противостоящих клеточной гибели [58]. Схематично механизм развития резистентности к ферроптозу в клетках злокачественных опухолей и основные селенопротеины, участвующие в данном процессе, показаны на рис. 2. В ситуациях



Рис. 2. Механизм развития резистентности к ферроптозу в клетках злокачественных опухолей. Примечания: GSR – глутатионредуктаза; TXNRD – тиоредоксинредуктаза; Sec – селеноцистеин; LRP8 – протеин 8, связанный с рецептором ЛПНП; SelP – селенопротеин P; GSH – глутатион, GSSG – дисульфид глутатиона; АФК – активные формы кислорода; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Mechanism of ferroptosis resistance in cancer cells. Notes: GSR – glutathione reductase; TXNRD – thioredoxin reductase; Sec – selenocysteine; LRP8 – LDL receptor-related protein 8; SelP – selenoprotein P; GSH – glutathione, GSSG – glutathione disulfide; ROS – reactive oxygen species; created by the authors

с раковыми клетками с подобной перестройкой метаболизма дополнительное назначение добавок селена или изначально высокое его содержание в организме несет пациенту скорее «зло», чем пользу, и может выступать одним из вероятных факторов прогрессирования онкологического заболевания.

Таким образом, существуют два направления преодоления подобной резистентности. Первое – ингибирование хСТ эрастином в условиях интенсификации дыхания; второе – ингибирование поступления субстратов путем использования антагонистов GLUT1 (мембранный переносчик глюкозы 1-го типа), PDK4 (пируватдегидрогеназа 4-го типа) или глутаминазы, что в идеале требует оценки метаболомного профиля опухоли с целью персонификации терапии [59]. Кроме того, непосредственное подавление синтеза или ингибирование GPX4 с целью активации ферроптоза также рассматривается некоторыми авторами перспективным направлением фармакологического изысканий [60]. K.R. Sekhar et al. (2022) на клеточных линиях дифференцированного рака щитовидной железы (K1, MDA-T68, MDA-T32, TPC1) продемонстрировали подавляющий эффект низкомолекулярного ингибитора GPX4 – (1S,3R)-RSL3. Авторами обнаружено резкое увеличение концентрации свободных радикалов, усиление ферроптоза, подавление миграции клеток и сигнального пути mTOR, а также активация репарации ДНК, что делает (1S,3R)-RSL3 перспективной субстанцией для изучения при распространенном раке щитовидной железы [61].

Еще одной молекулярной мишенью в терапии злокачественных неоплазий рассматривается TXNRD1 ввиду повышенной экспрессии данного селенопротеина в ряде опухолей [62] и корреляции с плохим прогнозом при первичном раке печени, легких и молочных желез благодаря обеспечению оптимального редокс-статуса в клетках [63]. Среди исследованных ингибиторов TXNRD1 – ауранофин, сантамирин и цинаропикрин [58].

Помимо прямого ингибирования TXNRD1, внимание исследователей направлено на изучение положительного регулятора его экспрессии Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). В клетках гепатоцеллюлярной карциномы обнаружена повышенная экспрессия одного из ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксикиназы, что приводит к активации свободнорадикальных реакций со стимуляцией экспрессии Nrf2 и TXNRD1 [64]. Клетки немелкоклеточного рака легких с повышенным ядерным накоплением Nrf2 характеризуются стимуляцией экспрессии TXNRD1, развитием химиорезистентности и плохим прогнозом заболевания [65]. Таким образом, Nrf2-зависимая экспрессия TXNRD1 служит еще одной перспективной мишенью противоопухолевой терапии. Однако, несмотря на значительное

количество молекул, обладающих необходимыми свойствами, разработка и применение лекарственного средства затруднительны ввиду отсутствия средств адресной доставки в неопластические клетки [66].

Заключение

Благодаря своим химическим свойствам Se входит в состав многих ферментов поддержания окислительно-восстановительного статуса клеток, структурных белков, а также дейодиназ, что обуславливает его эссенциальность и несколько «степеней защиты от потерь» в случае недостаточного потребления. Концентрация Se в сыворотке крови ниже 45 мкг/л считается предрасполагающим фактором развития неоплазий, а селенизация продуктов питания рядом авторов рассматривается как важный элемент первичной профилактики рака. В то же время необходимость применения соединений селена с целью профилактики и лечения новообразований неоднозначна, что требует дальнейшего углубленного изучения вопроса при злокачественных опухолях различного гистогенеза, что может внести существенный вклад в понимание эпидемиологии опухолей, вариантов течения и прогрессирования.

Также на современном этапе накоплены достоверные данные о возможности применения Se на различных этапах комбинированного и комплексного лечения онкологических пациентов: в определенной дозе он может выступать синергистом с цитотоксическими химиопрепаратами, увеличивая их эффективность. В ряде случаев Se может выступать как модификатор биологических реакций и радиопротектор – уменьшать тяжесть нефро- и гематологической токсичности препаратов платины, повышать радиационную устойчивость нормальных клеток без снижения чувствительности неопластических в процессе лучевой терапии. За счет взаимодействия с глутатионом Se способен предотвращать развитие химиорезистентности опухолей. Некоторых биомолекулярных участников сложной цепочки синтеза селенопротеинов можно рассматривать в качестве потенциальных мишеней противоопухолевой терапии или преодоления ее токсичности ввиду чрезвычайно высокой метаболической активности опухолевых клеток по мере увеличения пролиферации, что закономерно приводит к активации перекисного окисления липидов и необходимости постоянного эффективного преодоления окислительного стресса.

Таким образом, необходимо продолжать комплексные молекулярные исследования биоорганических соединений Se на морфологическом, ультраструктурном и биохимическом уровне при опухолях различных локализаций в зависимости от генетических особенностей изучаемой популяции и геохимических характеристик региона.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kurokawa S., Berry M.J. Selenium. Role of the essential metalloids in health. *Met Ions Life Sci.* 2013; 13: 499–534. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_16.
2. Kozlov A.P. Evolution by Tumor Neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney and Tokyo: Academic Press/Elsevier; 2014. 248 p.
3. Elhoadaky M., Diamond A.M. Selenium-Binding Protein 1 in Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): 3437. doi: 10.3390/ijms19113437.
4. Ying Q., Ansong E., Diamond A.M., Yang W. A Critical Role for Cysteine 57 in the Biological Functions of Selenium Binding Protein-1. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(11): 27599–608. doi: 10.3390/ijms161126043.
5. Minich W.B. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochemistry (Mosc.)*. 2022; 87(s1). doi: 10.1134/S0006297922140139.
6. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М., 1991. С. 126–44. [Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Human microelementoses. Moscow, 1991. P. 126–44. (in Russian)].
7. Kieliszek M. Selenium. Chapter Eleven. *Advances in food and nutrition research.* 2021; 96: 417–29. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.019.
8. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е издание. СПб., 2017. 1104 с. [Baranovsky A.Yu. Dietetics. 5th ed. St. Petersburg, 2017. 1104 p. (in Russian)].
9. Wang P., Chen B., Huang Y., Li J., Cao D., Chen Z., Li J., Ran B., Yang J., Wang R., Wei Q., Dong Q., Liu L. Selenium intake and multiple health-related outcomes: an umbrella review of meta-analyses. *Front Nutr.* 2023; 10. doi: 10.3389/fnut.2023.1263853.
10. Rayman M.P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64(4): 527–42. doi: 10.1079/pns2005467.
11. Povey S., Lovering R., Bruford E., Wright M., Lush M., Wain H. The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). *Hum Genet.* 2001; 109(6): 678–80. doi: 10.1007/s00439-001-0615-0.
12. Gladyshev V.N., Arnér E.S., Berry M.J., Brigelius-Flohé R., Bruford E.A., Burk R.F., Carlson B.A., Castellano S., Chavatte L., Conrad M., Copeland P.R., Diamond A.M., Driscoll D.M., Ferreira A., Flohé L., Green F.R., Guigó R., Handy D.E., Hatfield D.L., Hesketh J., Hoffmann P.R., Holmgren A., Hondal R.J., Howard M.T., Huang K., Kim H.Y., Kim I.Y., Köhrle J., Krol A., Kryukov G.V., Lee B.J., Lee B.C., Lei X.G., Liu Q., Lescure A., Lobanov A.V., Loscalzo J., Maiorino M., Mariotti M., Sandeep Prabhu K., Rayman M.P., Rozovsky S., Salinas G., Schmidt E.E., Schomburg L., Schweizer U., Simonović M., Sunde R.A., Tsuji P.A., Tweedie S., Ursini F., Whanger P.D., Zhang Y. Selenoprotein Gene Nomenclature. *J Biol Chem.* 2016; 291(46): 24036–40. doi: 10.1074/jbc.M116.756155.
13. Голубкина Н.А., Папаян Т.Т. Селен в питании: растения, животные, человек. М., 2006. 254 с. [Golubkina N.A., Papayan T.T. Selenium in nutrition: plants, animals, humans. Moscow, 2006. 254 p. (in Russian)].
14. Sword J.T., Pope A.L., Hoekstra W.G. Endotoxin and lipid peroxidation in vitro in selenium- and vitamin E-deficient and -adequate rat tissues. *J Nutr.* 1991; 121(2): 258–64. doi: 10.1093/jn/121.2.258.
15. Shreenath A.P., Hashmi M.F., Dooley J. Selenium Deficiency. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
16. Burk R.F., Olson G.E., Hill K.E. Deletion of selenoprotein P gene in the mouse. Selenium: its molecular biology and role in human health. Eds D.L. Hatfield, M.J. Berry, V.N. Gladyshev. 2nd ed. N.Y.: Springer, 2006. P. 111–122.
17. Варламова Е.Г., Голтышев М.В., Новоселов С.В., Новоселов В.И., Фесенко Е.Е. Биосинтез и механизм встраивания селеноцистеина в синтезируемые белки. Молекулярная биология. 2013; 47(4): 558–67. [Varlamova E.G., Goltyshev M.V., Novoselov S.V., Novoselov V.I., Fesenko E.E. Biosynthesis and mechanism of selenocysteine incorporation into synthesized proteins. *Mol Biol (Mosc.)*. 2013; 47(4): 558–67. (in Russian)]. doi: 10.7868/S0026898413040137.
18. Genchi G., Lauria G., Catalano A., Sinicropi M.S., Carocci A. Biological Activity of Selenium and Its Impact on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2633. doi: 10.3390/ijms24032633.
19. Seko Y., Saito Y., Kitahara J., Imura N. Active Oxygen Generation by the Reaction of Selenite with Reduced Glutathione in Vitro. In: *Selenium in Biology and Medicine*. Eds. Wendel A. Heidelberg. Springer, 1989: 70–73.
20. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М., 2007. 544 с. [Kudrin A.V., Gromova O.A. Microelements and immunology and oncology. Moscow, 2007. 544 p. (in Russian)].
21. Chiu-Ugalde J., Theilig F., Behrends T., Drebes J., Sieland C., Subbarayal P., Köhrle J., Hammes A., Schomburg L., Schweizer U. Mutation of megalin leads to urinary loss of selenoprotein P and selenium deficiency in serum, liver, kidneys and brain. *Biochem J.* 2010; 431(1): 103–11. doi: 10.1042/BJ20100779.
22. Русецкая Н.Ю. Гипотетическая связь между метаболизмом селена и углеводным обменом. Современные проблемы науки и образования. 2014; (2): 488. [Rusetskaya N.Yu. Hypothetical connection between selenium metabolism and carbohydrate metabolism. *Modern Problems of Science and Education.* 2014; (2): 488. (in Russian)].
23. Vinceti M., Filippini T., Del Giovane C., Denner G., Zwahlen M., Brinkman M., Zeegers M.P., Horneber M., D'Amico R., Crespi C.M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1). doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub4.
24. Kadkol S., Diamond A.M. The Interaction between Dietary Selenium Intake and Genetics in Determining Cancer Risk and Outcome. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2424. doi: 10.3390/n12082424.
25. Ursini F., Heim S., Kiess M., Maiorino M., Roveri A., Wissling J., Flohé L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science.* 1999; 285(5432): 1393–6. doi: 10.1126/science.285.5432.1393.
26. Mustacich D., Powis G. Thioredoxin reductase. *Biochem J.* 2000; 346 Pt 1(Pt 1): 1–8.
27. Bianco A.C., Larsen P.R. Selenium, deiodinases and endocrine function. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health. Eds D.L. Hatfield, M.J. Berry, V.N. Gladyshev. 2nd ed. N.Y.: Springer, 2006. P. 207–219. doi: 10.1007/0-387-33827-6_19.
28. Arteel G.E., Briviba K., Sies H. Protection against peroxynitrite. *FEBS Lett.* 1999; 445(2–3): 226–30. doi: 10.1016/S0014-5793-(99)00073-3.
29. Kiousi C., Whanger P.D. Selenoprotein W in development and oxidative stress. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health. Eds D.L. Hatfield, M.J. Berry, V.N. Gladyshev. 2nd ed. N.Y.: Springer, 2006. P. 135–140.
30. Gu Q.P., Beilstein M.A., Vendeland S.C., Lugade A., Ream W., Whanger P.D. Conserved features of selenocysteine insertion sequence (SECIS) elements in selenoprotein W cDNAs from five species. *Gene.* 1997; 193(2): 187–96. doi: 10.1016/S0378-1119(97)00113-3.
31. Kuria A., Fang X., Li M., Han H., He J., Aaseth J.O., Cao Y. Does dietary intake of selenium protect against cancer? A systematic review and meta-analysis of population-based prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60(4): 684–94. doi: 10.1080/10408398.2018.1548427.
32. Bösl M.R., Takaku K., Oshima M., Nishimura S., Taketo M.M. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse selenocysteine tRNA gene (Trsp). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(11): 5531–34. doi: 10.1073/pnas.94.11.5531.
33. Lener M.R., Scott R.J., Wiechowska-Kozłowska A., Serrano-Fernández P., Baszuk P., Jaworska-Bieniek K., Sukienicki G., Marciniak W., Muszyńska M., Kladny J., Gromowski T., Kaczmarek K., Jakubowska A., Lubiński J. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(3): 1056–64. doi: 10.14143/crt.2015.282.
34. Jiang Z., Chi J., Li H., Wang Y., Liu W., Han B. Effect of chitosan oligosaccharide-conjugated selenium on improving immune function and blocking gastric cancer growth. *Eur J Pharmacol.* 2021; 891. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173673.
35. Augustyniak M., Galas A. Selenium dietary intake and survival among CRC patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2023; 93(6): 518–28. doi: 10.1024/0300-9831/a000768.
36. Wang Y., Fang W., Huang Y., Hu F., Ying Q., Yang W., Xiong B. Reduction of selenium-binding protein 1 sensitizes cancer cells to selenite via elevating extracellular glutathione: a novel mechanism of cancer-specific cytotoxicity of selenite. *Free Radic Biol Med.* 2015; 79: 186–96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.11.015.
37. Radomska D., Czarnomysy R., Radomski D., Bielawska A., Bielawski K. Selenium as a Bioactive Micronutrient in the Human Diet and Its Cancer Chemopreventive Activity. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1649. doi: 10.3390/n13051649.
38. Brigelius-Flohé R., Kipp A.P. Glutathione Peroxidase 2, a Selenoprotein Exhibiting a Dual Personality in Preventing and Promoting Cancer. In *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health*, 4th ed. Springer International Publishing: New York, NY, USA, 2016; Chapter 38; P. 451–462. doi: 10.1007/978-3-319-41283-2_38.
39. Bertz M., Kühn K., Koeberle S.C., Müller M.F., Hoelzer D., Thies K., Deubel S., Thierbach R., Kipp A.P. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med.* 2018; 127: 98–107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.010.
40. Shamberger R.J., Rudolph G. Protection against cocarcinogenesis by antioxidants. *Experientia.* 1966; 22(2): 116. doi: 10.1007/BF01900187.
41. Clark L.C., Combs G.F. Jr., Turnbull B.W., Slate E.H., Chalker D.K., Chow J., Davis L.S., Glover R.A., Graham G.F., Gross E.G., Krongrad A.,

- Leshner J.L. Jr., Park H.K., Sanders B.B. Jr., Smith C.L., Taylor J.R. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996; 276(24): 1957–63.
42. Zyambo K., Kelly P., Kayamba V. Evaluation of the association between gastric cancer and plasma selenium in Zambian adults: a case-control study. *Ecancermedicalscience*. 2022; 16: 1351. doi: 10.3332/ecancer.2022.1351.
43. Zhu X., Pan D., Wang N., Wang S., Sun G. Relationship Between Selenium in Human Tissues and Breast Cancer: a Meta-analysis Based on Case-Control Studies. *Biol Trace Elem Res*. 2021; 199(12): 4439–46. doi: 10.1007/s12011-021-02574-9.
44. Bevinakoppamath S., Saleh Ahmed A.M., Ramachandra S.C., Vishwanath P., Prashant A. Chemopreventive and Anticancer Property of Selenoproteins in Obese Breast Cancer. *Front Pharmacol*. 2021; 12. doi: 10.3389/fphar.2021.618172.
45. Wang L., Wang J., Liu X., Liu Q., Zhang G., Liang L. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Biosci Rep*. 2016; 36(5). doi: 10.1042/BSR20160345.
46. Gómez-Tomás Á., Pumarega J., Alguacil J., Amaral A.F.S., Malats N., Pallarès N., Gasull M., Porta M.; PANKRAS II Study Group. Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Environ Mol Mutagen*. 2019; 60(8): 693–703. doi: 10.1002/em.22296.
47. Janowska M., Potocka N., Paszek S., Skrzypa M., Wróbel A., Kluz M., Baszuk P., Marciniak W., Gronwald J., Lubiński J., Zawlik I., Kluz T. An Assessment of Serum Selenium Concentration in Women with Endometrial Cancer. *Nutrients*. 2022; 14(5): 958. doi: 10.3390/nu14050958.
48. Yang W., Diamond A.M. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome. *Biomark Res*. 2013; 1(1): 15. doi: 10.1186/2050-7771-1-15.
49. Meng Q., Xu J., Liang C., Liu J., Hua J., Zhang Y., Ni Q., Shi S., Yu X. GPx1 is involved in the induction of protective autophagy in pancreatic cancer cells in response to glucose deprivation. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 1187. doi: 10.1038/s41419-018-1244-z.
50. Li M., Cheng W., Nie T., Lai H., Hu X., Luo J., Li F., Li H. Selenoprotein K mediates the proliferation, migration, and invasion of human choriocarcinoma cells by negatively regulating human chorionic gonadotropin expression via ERK, P38 MAPK, and Akt signaling pathway. *Biol. Trace Elem. Res*. 2018; 184(1): 47–59. doi: 10.1007/s12011-017-1155-3.
51. Zhang X.Y., Gao P.T., Yang X., Cai J.B., Ding G.Y., Zhu X.D., Ji Y., Shi G.M., Shen Y.H., Zhou J., Fan J., Sun H.C., Yang L.X., Huang C. Reduced selenium-binding protein 1 correlates with a poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma and promotes the cell epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res*. 2018; 10(11): 3567–78.
52. Hughes D.J., Kunická T., Schomburg L., Liška V., Swan N., Souček P. Expression of Selenoprotein Genes and Association with Selenium Status in Colorectal Adenoma and Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1812. doi: 10.3390/nu10111812.
53. Wang Y., Zhu W., Chen X., Wei G., Jiang G., Zhang G. Selenium-binding protein 1 transcriptionally activates p21 expression via p53-independent mechanism and its frequent reduction associates with poor prognosis in bladder cancer. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 17. doi: 10.1186/s12967-020-02211-4.
54. Song M., Kumaran M.N., Gounder M., Gibbon D.G., Nieves-Neira W., Vaidya A., Hellmann M., Kane M.P., Buckley B., Shih W., Caffrey P.B., Frenkel G.D., Rodriguez-Rodriguez L. Phase I trial of selenium plus chemotherapy in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(3): 478–86. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.001.
55. Hu Y.J., Chen Y., Zhang Y.Q., Zhou M.Z., Song X.M., Zhang B.Z., Luo L., Xu P.M., Zhao Y.N., Zhao Y.B., Cheng G. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res*. 1997; 56(3): 331–41. doi: 10.1007/BF02785304.
56. Lanfear J., Fleming J., Wu L., Webster G., Harrison P.R. The selenium metabolite selenodiglutathione induces p53 and apoptosis: relevance to the chemopreventive effects of selenium? *Carcinogenesis*. 1994; 15(7): 1387–92. doi: 10.1093/carcin/15.7.1387.
57. Goltyshev M.V., Maltseva V.N., Varlamova E.G. Expression of ER-resident selenoproteins and activation of cancer cells apoptosis mechanisms under ER-stress conditions caused by methylseleninic acid. *Gene*. 2020; 755. doi: 10.1016/j.gene.2020.144884.
58. Shimada B.K., Swanson S., Toh P., Seale L.A. Metabolism of Selenium, Selenocysteine, and Selenoproteins in Ferroptosis in Solid Tumor Cancers. *Biomolecules*. 2022; 12(11): 1581. doi: 10.3390/biom12111581.
59. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S., Shigetomi H., Imanaka S. A comprehensive overview of recent developments on the mechanisms and pathways of ferroptosis in cancer: the potential implications for therapeutic strategies in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist*. 2023; 6(3): 547–66. doi: 10.20517/cdr.2023.49.
60. Li Z., Ferguson L., Deol K.K., Roberts M.A., Magtanong L., Hendricks J.M., Mousa G.A., Kilinc S., Schaefer K., Wells J.A., Bassik M.C., Goga A., Dixon S.J., Ingolia N.T., Olzmann J.A. Ribosome stalling during selenoprotein translation exposes a ferroptosis vulnerability. *Nat Chem Biol*. 2022; 18(7): 751–61. doi: 10.1038/s41589-022-01033-3.
61. Sekhar K.R., Hanna D.N., Cyr S., Baechle J.J., Kuravi S., Balusu R., Rathmell K., Baregamian N. Glutathione peroxidase 4 inhibition induces ferroptosis and mTOR pathway suppression in thyroid cancer. *Sci Rep*. 2022; 12(1). doi: 10.1038/s41598-022-23906-2.
62. Santesmasses D., Gladyshev V.N. Selenocysteine Machinery Primarily Supports TXNRD1 and GPX4 Functions and Together They Are Functionally Linked with SCD and PRDX6. *Biomolecules*. 2022; 12(8): 1049. doi: 10.3390/biom12081049.
63. Fu B., Meng W., Zeng X., Zhao H., Liu W., Zhang T. TXNRD1 Is an Unfavorable Prognostic Factor for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Res. Int*. 2017. doi: 10.1155/2017/4698167.
64. Tuo L., Xiang J., Pan X., Gao Q., Zhang G., Yang Y., Liang L., Xia J., Wang K., Tang N. PCK1 Downregulation Promotes TXNRD1 Expression and Hepatoma Cell Growth via the Nrf2/Keap1 Pathway. *Front. Oncol*. 2018; 8: 611. doi: 10.3389/fonc.2018.00611.
65. Delgobo M., Gonçalves R.M., Delazeri M.A., Falchetti M., Zandoná A., Nascimento das Neves R., Almeida K., Fagundes A.C., Gelain D.P., Fracasso J.L., Macêdo G.B., Priori L., Bassani N., Bishop A.J.R., Forcelini C.M., Moreira J.C.F., Zanotto-Filho A. Thioredoxin reductase-1 levels are associated with NRF2 pathway activation and tumor recurrence in non-small cell lung cancer. *Free Radic Biol Med*. 2021; 177: 58–71. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.020.
66. Robledinos-Antón N., Fernández-Ginés R., Manda G., Cuadrado A. Activators and Inhibitors of NRF2: A Review of Their Potential for Clinical Development. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. doi: 10.1155/2019/9372182.

Поступила/Received 20.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 06.08.2024

Принята к публикации/Accepted 25.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Станоевич Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия); акушер-гинеколог отдела эндокринной хирургии Института клинической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2977-8789. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Хвостовой Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Петроченко Дмитрий Владимирович, аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 1102-0684. ORCID: 0000-0001-7910-5611.

Саламатина Анна Юрьевна, ведущий инженер химико-токсикологического отдела, ОБУ «Курская областная ветеринарная лаборатория» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0001-7502-6764.

Иоутси Виталий Алексеевич, заведующий лабораторией метаболомных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9734-0997. ORCID: 0000-0001-9002-1662.

Фурман Юрий Васильевич, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Курск, Россия). SPIN-код: 1477-5394. ORCID: 0000-0002-4627-7924.

Лысоволенко Наталья Леонидовна, заведующая отделением функциональной диагностики и кардиотерапевтической помощи, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия). SPIN-код: 3707-5138. ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Ермилов Иван Валерьевич, директор, ОБУ «Курская областная ветеринарная лаборатория» (г. Курск, Россия). ORCID: 0000-0002-3436-377X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Станоевич Ирина Васильевна: разработка концепции и структуры обзора, определение порядка изложения материала, выбор наиболее важных публикаций, редактирование.

Хвостовой Владимир Владимирович: разработка концепции и структуры обзора, определение порядка изложения материала, выбор наиболее важных публикаций, редактирование.

Петроченко Дмитрий Владимирович: работа с литературой, обсуждение опубликованных работ, написание текста статьи, оформление статьи.

Саламатина Анна Юрьевна: обзор литературы по теме статьи.

Иоутси Виталий Алексеевич: выбор наиболее важных публикаций, редактирование.

Фурман Юрий Васильевич: разработка концепции и структуры обзора, определение порядка изложения материала, выбор наиболее важных публикаций, редактирование.

Лысоволенко Наталья Леонидовна: обзор литературы по теме статьи.

Ермилов Иван Валерьевич: обзор литературы по теме статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina V. Stanoevich, MD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia); Obstetrician-gynecologist, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Vladimir V. Khvostovoy, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Dmitry V. Petrochenko, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Oncologist, round-the-clock hospital for antitumor drug therapy, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7910-5611.

Anna Yu. Salamatina, Leading Engineer, Chemical and Toxicological Department, Kursk Regional Veterinary Laboratory (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7502-6764.

Vitaly A. Ioutsi, Head of the Laboratory for Metabolomics Research, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9002-1662.

Yuri V. Furman, DSc, Professor, Senior Researcher, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-4627-7924.

Natalya L. Lysovolenko, Head of the Department of Functional Diagnostics and Cardiac Care, G.E. Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Ivan V. Ermilov, Director, Kursk Regional Veterinary Laboratory (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0002-3436-377X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina V. Stanoevich: development of the concept and structure of the review, selection of the most important publications, editing.

Vladimir V. Khvostovoi: development of the concept and structure of the review, selection of the most important publications, editing.

Dmitry V. Petrochenko: data collection, writing the text of the manuscript, design of the manuscript.

Anna Yu. Salamatina: review of literature on the topic of the manuscript.

Vitaly A. Ioutsi: selection of the most important publications, editing.

Yuri V. Furman: development of the concept and structure of the review, selection of the most important publications, editing.

Natalya L. Lysovolenko: review of literature on the topic of the manuscript.

Ivan V. Ermilov: review of literature on the topic of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-170-175
УДК: 616.-006.311:616.145.6



Для цитирования: Пикин О.В., Молдомусаев Т.С., Дотдаев А.А., Багров В.А. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома непарной вены. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 170–175. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-170-175
For citation: Pikin O.V., Moldomusaev T.S., Dotdaev A.A., Bagrov V.A. Epithelioid Hemangioendothelioma of the Azygos Vein. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 170–175. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-170-175

ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМА НЕПАРНОЙ ВЕНЫ

О.В. Пикин^{1,2}, Т.С. Молдомусаев^{1,3}, А.А. Дотдаев¹, В.А. Багров¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Россия, 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Актуальность. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) относится к злокачественным сосудистым опухолям, имеет мезенхимальное происхождение. В средостении эпителиоидная гемангиоэндотелиома исходит из крупных венозных сосудов системы верхней полой вены. **Цель исследования** – описание редкого клинического случая эпителиоидной гемангиоэндотелиомы непарной вены и анализ данных литературы по диагностике и лечению данного заболевания. **Описание клинического случая.** В МНИОИ им. П.А. Герцена обратился больной, 23 лет, по поводу новообразования заднего средостения, выявленного в августе 2022 г. Из анамнеза: по месту жительства выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия опухоли. Морфологически опухоль представлена эпителиоидной гемангиоэндотелиомой. В МНИОИ им. П.А. Герцена проведено комплексное обследование. При пересмотре гистологических препаратов – картина соответствует ЭГЭ. Компьютерная томография органов грудной клетки: в заднем средостении (в проекции просвета непарной вены), прилежа к задней стенке трахеи на уровне бифуркации, задней стенке правого главного бронха, левой полуокружности пищевода (без признаков инвазии), определяется образование с относительно четкими ровными контурами, размерами 16×14×41 мм. С учетом результатов обследования мультидисциплинарным консилиумом рекомендовано хирургическое лечение. Операция (01.02.23): торакотомия справа, удаление опухоли заднего средостения с резекцией непарной вены, краевой резекции верхней полой вены, тромбэктомией из ее просвета. Продолжительность операции – 180 мин, кровопотеря – 200 мл. При морфологическом исследовании подтверждена ЭГЭ непарной вены. Послеоперационный период протекал без осложнений, больной выписан из стационара на 8-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Эпителиоидная гемангиоэндотелиома непарной вены является крайне редкой сосудистой опухолью. Клинической особенностью ЭГЭ непарной вены является отсутствие патогномичных признаков, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими новообразованиями. Основным методом лечения ЭГЭ является хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, внутрисосудистая опухоль, компьютерная томография, непарная вена, верхняя полая вена.

EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA OF THE AZYGOS VEIN

O.V. Pikin^{1,2}, T.S. Moldomusaev^{1,3}, A.A. Dotdaev¹, V.A. Bagrov¹

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

3, 2nd Botkin passage, Moscow, 125284, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia
Bld 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

³Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia
6, Miklouho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Background. Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a malignant vascular tumor of mesenchymal origin. In the mediastinum, EHE originates from the large venous vessels of the superior vena cava. **The purpose of the study** was to describe a rare clinical case of EHE of the unpaired vein and analyze literature data to improve diagnosis and treatment of this disease. **Case presentation.** We present a rare case of EHE of the unpaired vein in a 23-year-old male patient who admitted to the Herzen Moscow Oncology Research Institute with a posterior mediastinal tumor detected in August 2022. It was known from the medical history that the patient had undergone diagnostic right-sided thoracotomy and tumor biopsy at the place of residence. Morphologically, the tumor was an epithelioid hemangioendothelioma. The histological re-assessment of biopsy specimens at the Herzen Moscow Oncology Research Institute confirmed the diagnosis of EHE. Computed tomography of the chest organs revealed a mass in the posterior mediastinum (in the projection of the lumen of the unpaired vein), measuring 16×14×41 mm, with relatively clear even contours, close to the posterior wall of the trachea at the bifurcation level, the posterior wall of the right main bronchus, the left semicircle of the esophagus (without signs of invasion). Based on the data on the presence of a vascular tumor in the posterior mediastinum on the right, a multidisciplinary medical consilium recommended surgical treatment: right thoracotomy, removal of a posterior mediastinal tumor with resection of the azygos vein, marginal resection of the superior vena cava, and thrombectomy from its lumen. The duration of surgery was 180 minutes, blood loss was 200 ml. Morphological examination confirmed EHE of the unpaired vein. No complications were observed in the postoperative period. The patient was discharged from the hospital on the 8th day after surgery in a satisfactory condition. **Conclusion.** EHE of the unpaired vein is an extremely rare vascular tumor. The clinical feature of EHE of the unpaired vein is the absence of any pathognomonic signs, which complicates differential diagnosis of mediastinal tumors. Surgery is currently the optimal treatment approach.

Key words: epithelioid hemangioendothelioma, intravascular tumor, computed tomography, azygos vein, superior vena cava.

Введение

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) относится к злокачественным сосудистым опухолям, имеет мезенхимальное происхождение [1]. Опухоль может поражать все органы и ткани, где имеются сосуды. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома встречается у детей с частотой 2,6 %, в 70 % наблюдается в области головы и шеи, может вызвать нарушение дыхания и глотания, являющееся угрожающим состоянием для больного, у взрослых частота встречаемости ЭГЭ менее 1 % [2]. Также описаны случаи ЭГЭ с поражением таких структур, как печень, легкие, забрюшинные пространства и органы средостения [3, 4]. В средостении эпителиоидная гемангиоэндотелиома исходит из крупных венозных сосудов системы верхней полой вены [1, 2]. Локализация ЭГЭ в средостении – крайняя редкость. По данным литературы, за последние 30 лет описаны 7 клинических наблюдений ЭГЭ, исходящих из притоков верхней полой вены [4, 5]: непарная вена – 2 [6, 7], плечеголовная вена – 4,

верхняя полая вена – 1 клиническое наблюдение. Таким образом, эпителиоидная гемангиоэндотелиома непарной вены является редким и потенциально агрессивным сосудистым новообразованием. В статье приводится редкое клиническое наблюдение эпителиоидной гемангиоэндотелиомы непарной вены.

Клинический случай

В МНИОИ им. П.А. Герцена обратился больной, 23 лет, по поводу новообразования заднего средостения, выявленного в августе 2022 г. при обращении за медицинской помощью из-за болей и неприятных ощущений в грудной клетке. Из анамнеза известно, что по месту жительства выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия опухоли. Морфологически опухоль представлена эпителиоидной гемангиоэндотелиомой.

В МНИОИ им. П.А. Герцена проведено комплексное обследование. При пересмотре гистологических препаратов – картина соответствует

эпителиоидной гемангиоэндотелиоме. Компьютерная томография органов грудной клетки: в заднем средостении (в проекции просвета непарной вены), прилежа к задней стенке трахеи на уровне бифуркации, задней стенке правого главного бронха, левой полуокружности пищевода (без признаков инвазии) определяется образование с относительно четкими ровными контурами, размерами 16×14×41 мм. По данным инструментального и функциональных методов обследования, включая ЭКГ, спирографию, ЭХО-ЭКГ, не выявлено противопоказаний для хирургического вмешательства.

С учетом данных обследования о наличии сосудистого новообразования в заднем средостении справа мультидисциплинарным консилиумом с участием онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и торакального хирурга рекомендовано хирургическое лечение. Операция (01.02.23): торакотомия справа, удаление опухоли заднего средостения с резекцией непарной вены, краевой резекцией верхней полой вены, тромбэктомией из ее просвета. Выполнена боковая торакотомия в I межреберье справа. При ревизии: диссеминаций по плевре, свободной жидкости в плевральной полости нет, в области устья непарной вены определяется образование мягкоэластичной консистенции, распространяющееся дистально до уровня нижней легочной вены, имеющее на этом уровне кистозный характер на фоне рубцовых изменений. Опухоль прилежит к пищеводу, мембранозной стенке промежуточного и верхнедолевого бронхов без признаков инфильтративного роста. На ограниченном участке вскрыт перикард, выделена и взята на турникет верхняя полая вена выше и ниже устья непарной вены. Выделен диафрагмальный нерв, взят на держалку. Опухоль мобилизована вместе с клетчаткой и лимфатическими узлами бифуркации трахеи (рис. 1). При помощи зажима Сатинского произведено краевое отжатие верхней полой вены. Отступя 1 см от устья непарной вены, вскрыта передняя стенка верхней полой вены. Визуализирован внутрипросветный тромб, исходящий из непарной вены. Выполнена краевая резекция верхней полой вены. Препарат удален вместе с фиксированным тромбом (рис. 2А). Дефект верхней полой вены ушит непрерывным швом. Выделен и на уровне бифуркации трахеи перевязан грудной лимфатический проток. Дренажирование плевральной полости (2 силиконовых дренажа). Ушивание торакотомной раны. Продолжительность операции – 180 мин. Кровопотеря – 200 мл.

При морфологическом исследовании операционного материала подтверждена эпителиоидная гемангиоэндотелиома непарной вены. Микроскопическая картина представлена солидными скоплениями некротических эпителиоидных клеток, с эозинофильной цитоплазмой, нечеткими меж-

клеточными границами, некротическими овальными ядрами, в части которых видны заметные ядрышки. Среди описанных клеток отмечается пролиферация тонкостенных кровеносных сосудов капиллярного типа различного диаметра. Митотическая активность в опухоли не выражена (рис. 2Б). Иммуногистохимическое исследование: исследованы экспрессия следующих антигенов: Виментин (V9); Плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP, клон SP15); Протеин S100 (4C4.9); CD117 (YR45y); Панцитокератины (PCK, клон AE1/AE3); CD45 (PD7/26/16+2B11); MART-1 (A-103); CD56 (123C3.D5); p40; Синаптофизин (SP11); CD30 (BerH2); TTF-1 (8G7G3/1) Thyroid Transcription Factor-1; Хромогранин А (LK2H10); Маркер пролиферативной активности Ki67 (SP6); WT1 (6F-H2) Wilms tumour gene-1; CD31 (JC/70A). Заключение: фрагменты злокачественной мезенхимальной опухоли с умеренным ядерным плеоморфизмом. Опухолевые клетки преимущественно эпителиоидной формы; с округло-овальными ядрами и обильной эозинофильной цитоплазмой; в части клеток визуализируются интрацитоплазматические пустые на светоптическом уровне вакуоли; распределены неравномерно в миксогиалиновом матриксе, с тенденцией к формированию гиперклеточных полей. Клетки опухоли формируют не протяженные тяжи, организованы в гнезда, часть клеток расположена дискогезивно. Фон опухоли содержит кровоизлияния. Внешний и внутренний

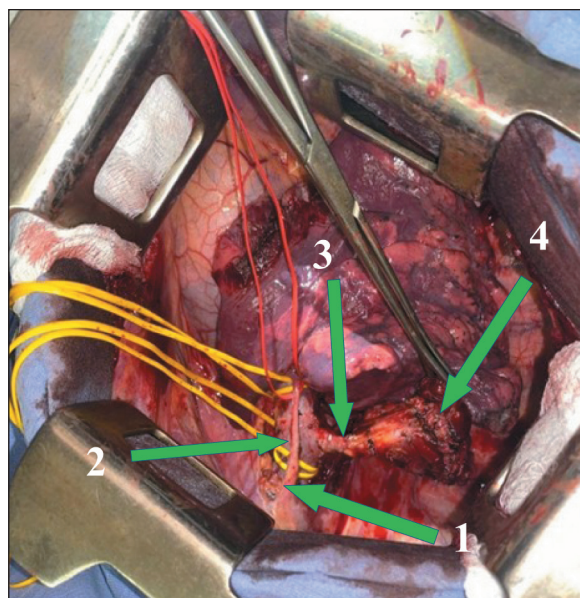


Рис. 1. Операционный вид: 1 – диафрагмальный нерв, выделен и взят на держалку; 2 – верхняя полая вена выделена и взята на держалку; 3 – непарная вена выделена и взята на держалку; 4 – эпителиоидная гемангиоэндотелиома.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Operative view: 1 – phrenic nerve isolated and placed on a tack-up suture; 2 – superior vena cava isolated and taken on a tack-up suture; 3 – azygos vein isolated and taken on a tack-up suture; 4 – epithelioid hemangioendothelioma.

Note: created by the authors

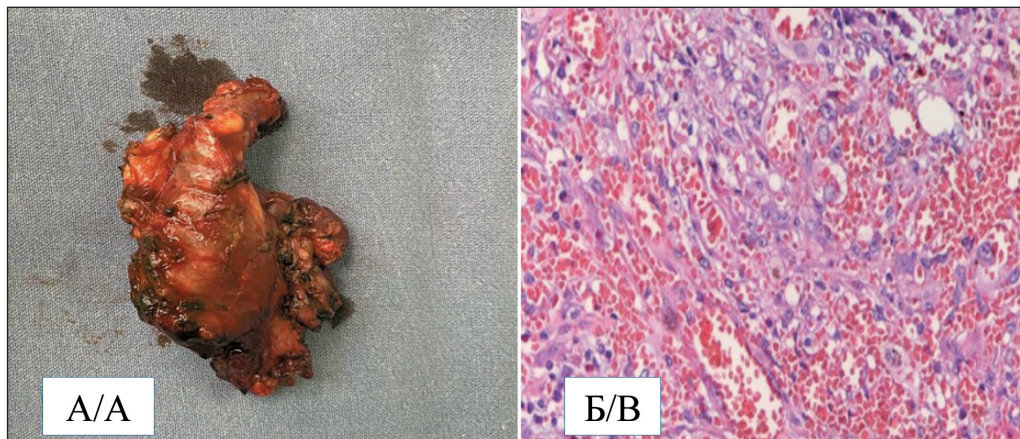


Рис. 2. А – резецированная дуга непарной вены с опухолью; Б – микрофото, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. A – resected arch of the azygos vein with a tumor; B – microscopic view: epithelioid hemangioendothelioma, hematoxylin-eosin staining, $\times 20$. Note: created by the authors

положительные контроли на каждый маркер присутствуют. Опухолевые клетки экспрессируют диффузно и интенсивно виментин, WT-1 (цитоплазматическая и мембранная реакция), CD31. Маркер пролиферативной активности Ki67 распределен неравномерно, в среднем около 20 % опухолевых клеток. Значимой экспрессии опухолевыми клетками остальных исследованных антигенов не обнаружено. Иммунофенотип соответствует эпителиоидной гемангиоэндотелиоме.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан из стационара на 8-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. После выписки больной находился под наблюдением онколога по месту жительства. По результатам контрольного обследования на протяжении 2 лет после операции признаков рецидива заболевания не наблюдалось.

Обсуждение

Первое упоминание об эпителиальной гемангиоэндотелиоме относится к 1975 г., D.H. Dail et al. описали эту опухоль как внутрисосудистую бронхоальвеоларно-клеточную карциному [8]. S.W. Weiss, F.M. Enzinger в 1982 г. пересмотрели ранее представленные гистологические препараты и описали данную опухоль как эпителиоидную гемангиоэндотелиому. Новое название было дано в связи с тем, что опухоль обладала характеристиками, совпадающими с гемангиомой и ангиосаркомой [9].

Были предприняты попытки классифицировать ЭГЭ в зависимости от индолентного или агрессивного течения заболевания. Специфическое

поражение ЭГЭ имеет важное прогностическое значение [10–12]. A. Sardaro et al. при изолированном поражении мягких тканей описывают лучшую общую 5-летнюю выживаемость (87 %), нежели при поражении печени и легких, – 65 и 45 % соответственно [3]. Однако при поражении забрюшинного пространства и средостения прогноз неблагоприятный [3, 11, 12]. Несмотря на корреляцию между локализацией заболевания и общей выживаемостью, сохраняется значительный разброс показателей выживаемости.

Заключение

Значительный разброс показателей выживаемости при ЭГЭ указывает на необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Ранее опубликованные работы, посвященные ЭГЭ сосудов средостения, основаны на небольших количественных когортах, которые не могут отразить весь патогенез заболевания. Для лучшего понимания данной нозологии, изучения наиболее оптимальных вариантов лечения, возможных осложнений и прогноза течения ЭГЭ требуются клинические исследования с большой популяционной численностью и длительным периодом наблюдения. Так или иначе, ЭГЭ непарной вены является крайне редкой сосудистой опухолью. Клинической особенностью эпителиоидной гемангиоэндотелиомы непарной вены является отсутствие патогномоничных признаков, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими опухолями средостения. Основным методом лечения ЭГЭ в настоящее время является хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mansfield S.A., Williams R.F., Jacobas I. Vascular tumors. Semin Pediatr Surg. 2020; 29(5). doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150975.
2. Wildgruber M., Sadick M., Müller-Wille R., Wohlgenuth W.A. Vascular tumors in infants and adolescents. Insights Imaging. 2019; 10(1): 30. doi: 10.1186/s13244-019-0718-6.

3. Sardaro A., Bardoscia L., Petruzzelli M.F., Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. Oncol Rev. 2014; 8(2): 259. doi: 10.4081/oncol.2014.259.
4. Пикин О.В., Глушко В.А., Багров В.А., Александров О.А., Сидоренко В.С. Гемангиоэндотелиома правой плечеголовной вены. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022; (4): 96–100.

[Pikin O.V., Glushko V.A., Bagrov V.A., Aleksandrov O.A., Sidorenko V.S. Hemangioendothelioma of the right innominate vein. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2022; (4): 96–100. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202204196.

5. Константинова А.М., Климашевский В.Ф., Шелехова К.В. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома средостения. Архив патологии. 2013; 75(1): 30–33. [Konstantinova A.M., Klimashevskii V.F., Shelekhova K.V. Epithelioid hemangioendothelioma of the mediastinum. Russian Journal of Archive of Pathology. 2013; 75(1): 30–33. (in Russian)].

6. Nataf P., Regnard J.F., Solvignon F., Bruneval P., Faucher J.N., Levasseur P. Hémangioendothéliome épithélioïde de la grande veine azygos [Epithelioid hemangioendothelioma of the azygos vein]. Arch Mal Coeur Vaiss. 1989; 82(11): 1919–22. French.

7. De Palma A., Pagliarulo V., Ardò N., Loizzi D. Surgical treatment of a rare case of epithelioid hemangioendothelioma of the azygos vein. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 14(1): 91–93. doi: 10.1093/icvts/ivr064.

8. Dail D.H., Liebow A.A., Gmelich J.T., Friedman P.J., Miyai K., Myer W., Patterson S.D., Hammar S.P. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT). An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial

tumor. Cancer. 1983; 51(3): 452–64. doi: 10.1002/1097-0142-(19830201)51:3<452::aid-cnrcr2820510317>3.0.co;2-m.

9. Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. Cancer. 1982; 50(5): 970–81. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cnrcr2820500527>3.0.co;2-z.

10. Bagan P., Hassan M., Le Pimpec Barthes F., Peyrard S., Souilamas R., Danel C., Riquet M. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. Ann Thorac Surg. 2006; 82(6): 2010–13. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.06.068.

11. Rosenbaum E., Jadeja B., Xu B., Zhang L., Agaram N.P., Travis W., Singer S., Tap W.D., Antonescu C.R. Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets. Mod Pathol. 2020; 33(4): 591–602. doi: 10.1038/s41379-019-0368-8.

12. Amin R.M., Hiroshima K., Kokubo T., Nishikawa M., Nariai M., Kuroki M., Nakatani Y. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. Respiriology. 2006; 11(6): 818–25. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00923.x.

Поступила/Received 18.06.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 30.09.2024

Принята к публикации/Accepted 07.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры торакальной хирургии Л.К. Богуша, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Молдомусаев Тайжан Сабырбекович, аспирант отдела торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; преподаватель кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0001-6761-1485.

Дотдаев Азнаур Арасулович, аспирант отдела торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0000-6337-0955.

Багров Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, торакальный хирург отдела торакальной хирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0461-1146.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пикин Олег Валентинович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Молдомусаев Тайжан Сабырбекович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

Дотдаев Азнаур Арасулович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Багров Владимир Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.10.24).

ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, L.K. Bogusha Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Taijan S. Moldomusaev, MD, Postgraduate, Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Teacher, V.P. Kharchenko Department of Oncology and X-ray Radiology, Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0001-6761-1485.

Aznaur A. Dotdaev, MD, Postgraduate, Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0000-6337-0955.

Vladimir A. Bagrov, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0461-1146.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Oleg V. Pikin: study conception, supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Taijan S. Moldomusaev: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Aznaur A. Dotdaev: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir A. Bagrov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be 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 journal (date of signing 04/10/2024).

Для цитирования: Ульрих Е.А., Чекина Ю.А., Сафронова К.В., Телетаева Г.М., Джарбаева А.Д., Урманчеева А.Ф. Клинический случай распространенной, резистентной к лечению, герминогенной опухоли яичника (опухоли желточного мешка) с успешно реализованной фертильностью через 20 лет после комбинированного лечения. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 176–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-176-184

For citation: Ulrikh E.A., Chekina Yu.A., Safronova K.V., Teletaeva G.M., Dzharbaeva A.D., Urmancheeva A.F. Advanced treatment-resistant ovarian germ cell tumor (yolk sac tumor) with successful fertility realization 20 years after combined treatment: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 176–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-176-184

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К ЛЕЧЕНИЮ, ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА (ОПУХОЛИ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА) С УСПЕШНО РЕАЛИЗОВАННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ ЧЕРЕЗ 20 ЛЕТ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Ульрих^{1,2,3}, Ю.А. Чекина¹, К.В. Сафронова^{2,3}, Г.М. Телетаева²,
А.Д. Джарбаева¹, А.Ф. Урманчеева^{2,3}

¹НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Актуальность. Опухоли желточного мешка (ОЖМ) относятся к редким злокачественным герминогенным новообразованиям яичников, чаще всего встречающимся у молодых пациенток, заинтересованных в сохранении фертильности. Отличительными особенностями ОЖМ являются большие размеры, преимущественно односторонний характер поражения и повышенная выработка альфа-фетопротеина, который можно использовать в качестве важного диагностического критерия данного заболевания. Из всех герминогенных опухолей ОЖМ характеризуется наименее благоприятным прогнозом. Приоритетными задачами лечения ОЖМ являются не только улучшение прогноза и качества жизни, но и возможность осуществления пациенткой ее репродуктивных планов в будущем. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай агрессивного течения опухоли желточного мешка в яичнике у 15-летней девушки, потребовавшей неоднократных операций, повторных смен курсов лекарственной терапии с применением высокодозных схем и трансплантации костного мозга. **Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует, как, несмотря на агрессивную терапию, использование современных медицинских технологий позволило сохранить репродуктивную функцию с ее реализацией через 20 лет после лечения.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, опухоль желточного мешка, агрессивное заболевание, альфа-фетопротеин, сохранение фертильности, высокодозная химиотерапия, современные медицинские технологии.

ADVANCED TREATMENT-RESISTANT OVARIAN GERM CELL TUMOR (YOLK SAC TUMOR) WITH SUCCESSFUL FERTILITY REALIZATION 20 YEARS AFTER COMBINED TREATMENT: A CASE REPORT

E.A. Ulrikh^{1,2,3}, Yu.A. Chekina¹, K.V. Safronova^{2,3}, G.M. Teletaeva²,
A.D. Dzharbaeva¹, A.F. Urmancheeva^{2,3}

¹World-Class Research Centre for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center

2, Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

²N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Background. Yolk sac tumors (YST) are classified as rare malignant germ cell tumors of the ovaries, most commonly found in young patients interested in preserving fertility. YST is characterized by large size, predominantly unilateral involvement, and increased production of alpha-fetoprotein, which can be used as an important diagnostic criterion for this condition. Among all germ cell tumors, YST has the least favorable prognosis. The primary goals of YST treatment are not only to improve prognosis and quality of life but also to enable the patient to fulfill her reproductive plans in the future. **Description of the clinical case.** We present a clinical case of an aggressive course of yolk sac tumor in the ovary of a 15-year-old girl, requiring multiple surgeries, repeated courses of high-dose drug therapy, and bone marrow transplantation. **Conclusion.** This is a rare case of YST with successful preservation of reproductive function due to modern medical technologies despite aggressive treatment.

Key words: germ cell tumors, yolk sac tumor, aggressive disease, alpha-fetoprotein, fertility preservation, high-dose chemotherapy, medical technologies.

Введение

Герминогенные опухоли яичников (ГОЯ) представляют собой гистологически гетерогенную группу новообразований, происходящих из первичных зародышевых клеток (примордиальных половых клеток) эмбрионального яичника и занимающих 2-е место по частоте встречаемости среди новообразований яичников после опухолей эпителиального происхождения [1]. Примерно 95 % герминогенных опухолей яичников являются доброкачественными (зрелые тератомы), злокачественные же формы встречаются гораздо реже и, по различным данным, составляют лишь 2–3 % от числа всех злокачественных новообразований яичников [2]. Герминогенные опухоли яичников могут встречаться во всех возрастных группах, включая постменопаузальный период, однако пик заболеваемости отмечается у девочек-подростков и женщин в возрасте до 20 лет, поэтому некоторыми авторами рекомендуется в первую очередь исключать именно герминогенные опухоли яичников при обнаружении новообразования в полости малого таза у молодых девушек [3]. Ранняя диагностика и эффективное лечение имеют особенное значение у юных пациенток, так как дают возможность сохранить фертильность, улучшить общий прогноз и качество жизни [4].

Наиболее распространенными гистологическими подтипами злокачественных герминогенных опухолей являются дисгерминомы, к более редким относят незрелые тератомы, опухоли желточного мешка и смешанные опухоли зародышевых клеток; к крайне редким – эмбриональные карциномы, хориокарциномы и струму яичников (зрелую тератому яичника, которая содержит 50 % или более ткани щитовидной железы) [1, 3].

Опухоли желточного мешка (также известные как опухоли эндодермального синуса) составляют 20 % от всех злокачественных герминогенных опухолей яичников и представляют собой примитивную герминогенную опухоль, гистологически отражающую эндодермальную внеэмбриональную дифференцировку (вторичный желточный мешок и аллантоис) или, реже, эндодермальные соматические ткани (кишечник, печень и мезенхиму) [5].

Представлен клинический случай герминогенной опухоли яичника (опухоли желточного мешка) крайне агрессивного течения у 15-летней пациентки с неоднократными рецидивами, резистентностью к лечению, потребовавшей неоднократных операций, системной лекарственной терапии, в том числе высокодозной, с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга, но с сохранением

и дальнейшим осуществлением репродуктивной функции.

Клинический случай

Впервые пациентка Р. обратилась за медицинской помощью в 2001 г. в возрасте 15 лет по поводу болей в эпигастрии. В городской детской больнице было проведено инструментальное обследование в объеме УЗИ и МРТ органов малого таза, при котором выявлено кистозно-солидное образование, исходящее из правого яичника, локализованное в брюшной полости, размерами до 20 см (рис. 1). По данным лабораторных исследований отмечался повышенный уровень АФП – 48 000 нг/мл ($N < 13$ нг/мл). Показатели СА-125 и ХГЧ были в пределах референсных значений.

Пациентка была госпитализирована в детское отделение НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Операция выполнена в июле 2001 г. в объеме лапаротомии, правосторонней аднексэктомии, резекции левого яичника, оментэктомии. В протоколе операции было отмечено, что «... в брюшной полости умеренное количество серозно-геморрагического выпота, правый яичник увеличен до 20 см, левый – кистозно изменен до 6 см, с однокамерной кистой; почки, забрюшинные лимфоузлы без особенностей, в большом сальнике два плотных узла до 1 см...». По результатам гистологического исследования определена опухоль эндодермального синуса правого яичника (желточного мешка) с метастазами в большой сальник.

Далее, с августа по декабрь 2001 г., пациентке проводилось 3 курса лекарственной противоопухолевой терапии по схеме «РЕ1»: этопозид (600 мг), цисплатин (90 мг), ифосфамид (9,6 г). После 2-го и 3-го курса осуществлялся контроль за уровнем АФП, он составлял 105 и 8,5 МЕ/мл соответственно (снижение показателя более чем в 450 и 5,5 тыс. раз от исходного), но уже по результатам от 04.12.01 АФП был равен 81,9 МЕ/мл ($N < 13$ МЕ/мл). Отмечалось, что каждый курс полихимиотерапии (ПХТ) сопровождался развитием такого осложнения, как анорексия. В декабре 2001 г. проведен 4-й курс ПХТ по «ЕР»: этопозид 120 мг \times 3 + цисплатин 30 мг \times 3 (ифосфамид исключен).

Окончательный диагноз: Герминогенная опухоль яичника (опухоль желточного мешка) ПС рТЗсN0M0. Органосохраняющая операция: правосторонняя аднексэктомия, оментэктомия от июля 2001 г., ПХТ: 3 РЕ1 и 1 ЕР до декабря 2001 г.

В октябре 2002 г., спустя 10 мес после первичного лечения, пациентка вновь обратилась с жалобами на боли внизу живота и его увеличение в объеме в течение 2 нед. При осмотре живот болезненный, с признаками асцита. При гинекологическом исследовании в малом тазу выявлен опухолевый конгломерат, размерами до 15 см, включающий в себя левые придатки и матку.

В ноябре 2002 г., в возрасте 16 лет, пациентка госпитализирована во взрослое онкогинекологическое отделение, где выполнена повторная операция в объеме: неполная циторедукция (эвакуация асцита, ревизия, левосторонняя аднексэктомия, метастазэктомии). Из протокола операции: «... в брюшной полости и малом тазу 7 л серозной жидкости, левый яичник увеличен до 12 см, кистозно-солидного строения, обнаружены опухолевые узлы от 1 до 3 см по поверхности печени, висцеральной и париетальной брюшины, в позадимааточном пространстве узел до 4 см... выполнена эвакуация асцита, удаление левого яичника, удаление отдельных париетальных метастазов...». По результатам цитологического исследования жидкости –

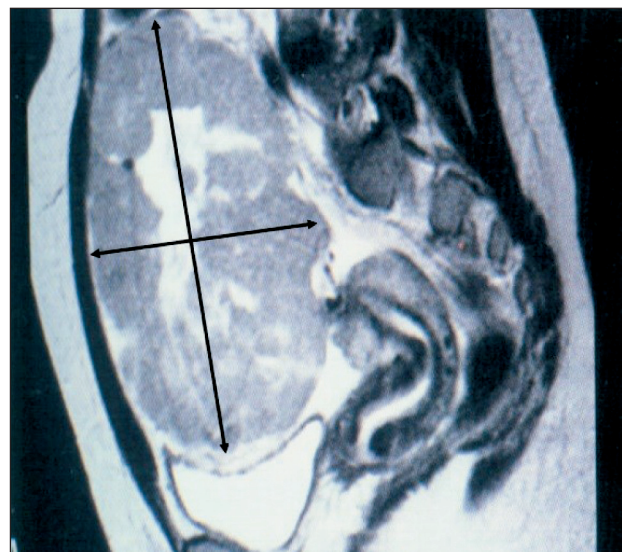


Рис. 1. МРТ органов малого таза.
Дата исследования: июль 2001 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. MRI of the pelvis. Date of the study: July 2001.
Note: created by the authors

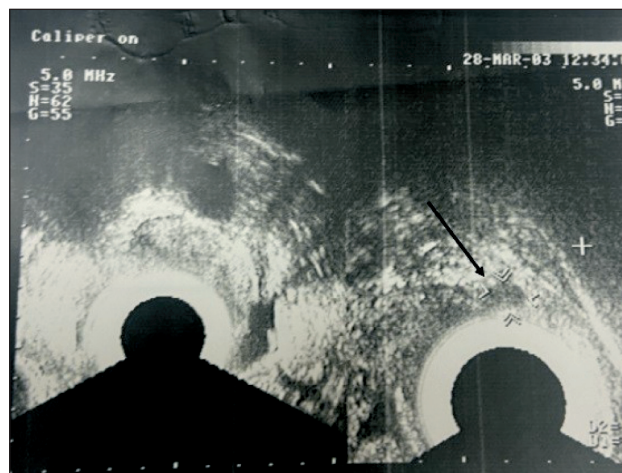


Рис. 2. УЗИ органов малого таза.
Дата исследования: март 2003 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Pelvic ultrasound. Date of the study: March 2003.
Note: created by the authors

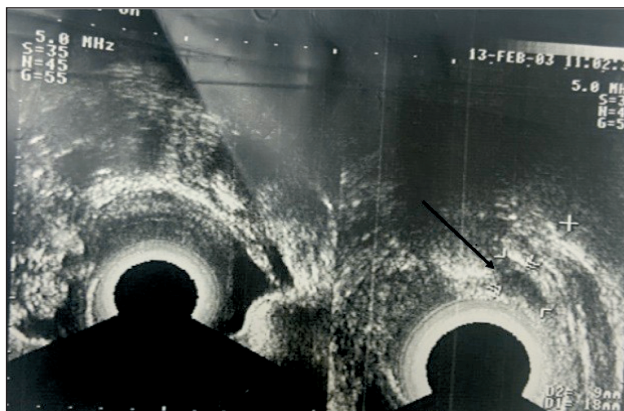


Рис. 3. УЗИ органов малого таза.
Дата исследования: февраль 2003 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Pelvic ultrasound. Date of the study: February 2003.
Note: created by the authors

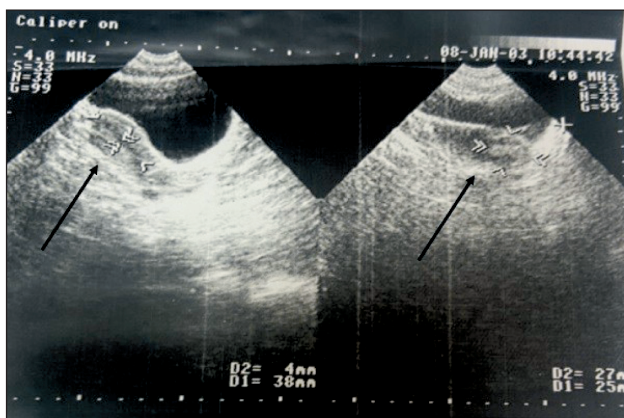


Рис. 4. УЗИ органов малого таза.
Дата исследования: январь 2003 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Pelvic ultrasound. Date of the study: January 2003.
Note: created by the authors

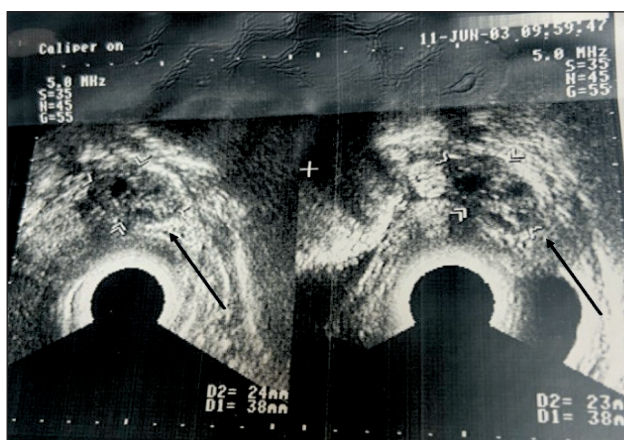


Рис. 5. УЗИ органов малого таза.
Дата исследования: июнь 2003 г.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Pelvic ultrasound. Date of the study: June 2003.
Note: created by the authors

комплексы опухолевых клеток. Гистологическое исследование: опухоль эндодермального синуса левого яичника с выраженными дистрофическими изменениями опухолевых клеток.

После операции проведено 5 курсов ПХТ по схеме VAC (Винкристин 1,5 мг × 2, Циклофосфан 200 мг × 5, Актиномицин D – 0,5 мг × 5) до мая 2003 г. с эффектом «стабилизация». По данным УЗИ от марта 2003 г. (рис. 2): «...кзади и слева от матки уменьшение гипоэхогенного узла до 10×8 мм (положительная динамика, ранее 20×10 мм от февраля 2003 г. (рис. 3), ранее 27×25 мм от января 2003 г. (рис. 4))».

С подозрением на прогрессирование заболевания в июне 2003 г. пациентка госпитализируется в Больницу Санта-Орсола-Мальпиги в Италии (S. Orsola-Malpighi, г. Болонья). При обследовании выявлены асцит, канцероматоз, рост опухолевого узла в позадматочном пространстве (по данным УЗИ от июня 2003: «...кзади слева от матки на фоне жидкости визуализируется образование 38×24 мм, по эхоструктуре близко к опухолевой измененной ткани яичника» (рис. 5)). С июня по октябрь 2003 г. больной проводилось 6 курсов лекарственной противоопухолевой терапии по схеме «Цисплатин 75 мг/м², Таксотер 75 мг/м²».

Следующим этапом в ноябре 2003 г. выполнена диагностическая лапаротомия (second-look): ревизия, удаление «остаточной опухоли в дугласовом пространстве, удаление перитонеальных очагов», множественная биопсия брюшины, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. По заключению гистологического исследования: полный патоморфоз, мелкие очаги саленных желез.

Через 4 мес – рецидив, сопровождавшийся повышением уровня АФП. Проведено 3 курса высокодозной химиотерапии по схеме «ТЕСб» (таксотер 85 мг/м², карбоплатин (AUC 15), этопозид 900 мг/м²) с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга. При контрольном исследовании: нормализация уровня АФП – 6 нг/мл (N < 13 НГ/мл). С июня 2004 г. – полная клиническая ремиссия, на момент которой возраст пациентки – 18 лет.

Далее пациентка наблюдалась с диагнозом: Герминогенная опухоль яичника (опухоль желточного мешка) ПИС pT3cN0M0, состояние после комбинированного лечения: органосохраняющая операция – правосторонняя аднексэктомия, оментэктомия от июля 2001 г. Адъювантная ПХТ: ЗРЕИ и I EP до декабря 2001 г. (6-й 15 лет). Рецидив, асцит 10.2002 г. (через 10 мес). Операция: неполная циторедукция – левосторонняя аднексэктомия, метастазэктомия от декабря 2002 г., ПХТ: 5 циклов VAC до 05.2003 г. Прогрессирование. 06.2003 г. ПХТ: 6 TP (таксотер, цисплатин), операция (second-look) от ноября 2003 г. Рецидив 03.2004 г. 3 цикла высокодозной ПХТ ТЕСб, с последующей трансплантацией ау-

тологических гемопоэтических стволовых клеток (06.2004). Клиническая ремиссия.

В 2014 г. (через 10 лет лечения) в возрасте 26 лет пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» для обследования, по результатам которого не выявлено признаков рецидива заболевания, не обнаружено противопоказаний к реализации фертильности с помощью ВРТ с гормональной гиперстимуляцией. В связи с субъективными опасениями рецидива и отсутствием необходимости беременности пациентка только в 2023 г., в возрасте 35 лет (через 19 лет после лечения злокачественной опухоли яичника), впервые обратилась к репродуктологам с целью реализации фертильности. По направлению репродуктологов обратилась за повторной консультацией онкологов в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», которые не выявили противопоказаний к беременности. Из гинекологического анамнеза: менархе в 13 лет. Беременности – 0. Диагноз: Бесплодие I. Показатели АМГ (12.2022) 0,2 нг/мл. Затем проведены процедуры подготовки к ЭКО. Аспирация ооцитов невозможна ввиду отсутствия фолликулов яичника. Для подготовки эндометрия применены эстрогены по программе ВРТ. Выполнено ЭКО донорской яйцеклеткой. Дата переноса – май 2023 г.: 5-дневный эмбрион. Повторно консультирована врачом-онкологом уже с «положительным» тестом от июня 2023. Противопоказаний для беременности и родов нет.

Пациентка в I триместре беременности обратилась к акушеру-гинекологу перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». По данным I и II скрининговых УЗИ: определяется один живой плод. Врожденные аномалии развития не выявлены. Учитывая высокий риск ВТЭО (RCOG, 2015), пациентке после консультации врачом-гематологом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» было показано введение низкомолекулярных гепаринов, как их профилактики с 28-й нед гестации и до родов.

Абсолютных противопоказаний для родоразрешения через естественные родовые пути не было, однако беременность завершилась путем операции кесарева сечения в феврале 2024 г. по акушерским показаниям в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», патологий новорожденного выявлено не было. Послеродовый период протекал без осложнений.

Обсуждение

Опухоли желточного мешка (ОЖМ) яичника, также известные как опухоли эндодермального синуса, представляют собой редкие образования (менее 1 % всех случаев рака яичников), встречающиеся преимущественно у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста [1–4].

Генетические мутации, лежащие в основе этих новообразований, на данный момент изучены не

до конца. В исследовании X. Zong et al. [6] с целью понимания ключевых молекулярных aberrаций ОЖМ провели секвенирование всего экзона и РНК на 41 клиническом образце опухолей от 30 пациентов с ОЖМ, среди которых были как химиочувствительные, так и химиорезистентные пациенты, у которых возник рецидив заболевания в течение шести месяцев после первоначального лечения. Полученные результаты показали, что двумя наиболее часто мутирующими генами являются *KIT* и *KRAS*. Кроме того, для ОЖМ оказались характерны редкие мутации *TP53*, а потенциальными генами-драйверами могут являться амплифицированные *ZNF217*, *CDKN1B*. Авторы также полагают, что химиорезистентность ОЖМ была связана с микросателлитной нестабильностью, а сверхэкспрессия *OVOL2* потенциально играет роль в резистентности к цисплатину посредством влияния на опухолевый апоптоз.

Как правило, к одним из первых симптомов ОЖМ относится наличие боли в животе, острый характер которой в редких случаях может приводить к необходимости экстренного хирургического вмешательства [7]. Другими клиническими проявлениями могут быть: асцит, вздутие живота, лихорадка и аномальные маточные кровотечения, что может свидетельствовать о высокой степени злокачественности новообразования [8].

В большинстве описанных случаев ОЖМ имеют большие размеры (от 5 до 50 см), легко определяемые при пальпации в полости малого таза в проекции придатков с одной стороны – двусторонние образования встречаются редко [7, 8]. Для инструментальной диагностики ОЖМ используют такие методы, как УЗИ, КТ или МРТ, с помощью которых возможно визуализировать как само образование, распространяющееся в брюшную полость, так и отдаленные метастазы [9].

С целью изучения сонографических признаков ОЖМ Р. Anfelter et al. [10] проведено ретроспективное многоцентровое исследование, включавшее 21 пациентку с гистологически подтвержденным диагнозом ОЖМ яичников и имевшую данные трансвагинального УЗИ. После описания с помощью терминологии IOTA авторы выяснили, что чаще всего новообразования являлись односторонними, крупными, многокамерно-солидными или солидными с мелкозернистой слабогиперэхогенной солидной тканью и богатой васкуляризацией. Кроме этого, опухоли желточного мешка могут иметь очаги кровоизлияний, разрывы капсулы и расширенные внутриопухолевые сосуды [9].

Опухоли желточного мешка ассоциированы с повышенной выработкой альфа-фетопротеина, благодаря чему этот уникальный маркер является важным диагностическим критерием и параметром мониторинга опухолей желточного мешка, а его высокая специфичность позволяет предположить диагноз ОЖМ даже до гистологического

подтверждения и, следовательно, предварительно планировать объем хирургического вмешательства у молодых женщин [11].

В настоящее время, согласно практическим рекомендациям RUSSCO и Ассоциации онкологов России, первым этапом лечения злокачественных ГОЯ является хирургическое вмешательство, предпочтительно лапаротомным доступом [12], с последующей адъювантной химиотерапией [13]. Объем лечения зависит от стадии заболевания, которая определяется по тем же критериям, что и при эпителиальных опухолях яичников [12, 13].

Важной задачей лечения пациенток репродуктивного возраста является сохранение фертильности. Односторонняя сальпингоофорэктомия, взятие смывов брюшины и тщательный осмотр брюшной полости считаются адекватными процедурами для сохранения потенциала фертильности, что подтверждают данные ретроспективного исследования лечения герминогенных опухолей яичников I стадии, проведенного в Великобритании, в котором проанализированы результаты наблюдения за 86 пациентками, лечившимися в 4 крупных гинекологических онкологических центрах страны в течение 12 лет [14]. Общая 5-летняя выживаемость составила 96,6 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 81,8 %, при этом авторы отмечают, что хирургическое стадирование не влияло на данные показатели вне зависимости от гистологического типа опухоли.

Оментэктомия не повышала выживаемость и не влияла на фертильность и в другом ретроспективном многоцентровом исследовании с участием 268 пациенток с клинически ранними (I, II) злокачественными герминогенными опухолями яичников, 187 (69,8 %) из которых была проведена резекция сальника [15]. По результатам работы коэффициенты беременности и живорождения составили 80,3 и 66,7 % соответственно.

В то же время отсутствие хирургического стадирования относилось к одному из факторов, влияющих на рецидив заболевания (помимо гистологического типа опухоли, отсроченного или неадекватного лечения и наличия остаточной опухоли) [16]. Авторы провели ретроспективный анализ влияния клинко-патологических и связанных с лечением факторов на выживаемость пациенток со злокачественными ГОЯ. Среди 253 пациенток, проходивших лечение с 2000 по 2019 г., 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 71,3 %, а 5-летняя общая выживаемость – 88,1 %. В то же время среди пациенток, получивших своевременное и адекватное лечение, выживаемость составила 91,0 % по сравнению с 78,3 % у пациенток, у которых лечение было неполным или отсроченным.

Золотым стандартом химиотерапии первой линии является схема с блеомицином, этопозидом и цисплатином (ВЕР), в то же время схема ЕР (этопозид и цисплатин) может рассматриваться у пациентов с противопоказаниями к блеомицину или его непере-

носимостью [17]. Ввиду высокой, потенциально опасной для жизни, токсичности схемы ВЕР, способной приводить к развитию легочного фиброза, гипертонии, необратимым повреждениям слуха, хронической болезни почек, феномену Рейно и вторичным онкологическим заболеваниям, С. Newton et al. [18] изучена возможность назначения схем пониженной токсичности, применяемых в педиатрической практике, – с использованием более низких дозировок препаратов либо заменой цисплатина карбоплатином (схема JEB: карбоплатин, этопозид и блеомицин). Данное крупное многоцентровое когортное исследование проводилось в 4 крупных онкологических центрах Великобритании в течение 12 лет и включало 138 пациенток с герминогенными опухолями яичников, в том числе и с ОЖМ (n=23). Авторы показали высокие уровни выживаемости, снижение рецидивов/прогрессирования заболевания и возможность безопасно избегать платиносодержащую химиотерапию на I стадии.

Также с целью изучения возможности применения исключительного хирургического лечения J.Y. Park et al. [19] осуществлен ретроспективный анализ данных 31 пациентки со злокачественными ГОЯ I стадии, которым проводилось только сохраняющее фертильность хирургическое вмешательство с последующим наблюдением. По результатам работы у 7 (22,6 %) пациенток развился рецидив заболевания, что потребовало повторного оперативного лечения с последующей химиотерапией по схеме ВЕР. По данным авторов, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 77 %, а общая 10-летняя выживаемость – 97 %.

С целью изучения долгосрочных прогнозов применения ВЕР в Японии Т. Kojimahara et al. [20] провели на данный момент крупнейшее в стране ретроспективное многоцентровое исследование для изучения прогностических факторов у 33 пациенток с ОЖМ, из которых 73 % получали лечение по схеме ВЕР в качестве адъювантной химиотерапии. Данные авторов указывают на то, что эффективность химиотерапии ВЕР у молодых японских пациенток сопоставима с эффективностью химиотерапии у пациенток европеоидной расы. В данной работе 5-летняя выживаемость при стадии I или II составила 100 %, при стадии III или IV – 72 %. Для пациенток на стадиях I–III 5-летняя выживаемость составила 91 %. Кроме того, из 28 пациенток, перенесших операцию по сохранению фертильности, информация о сохранении менструальной функции была доступна у 24 пациенток, 20 (83 %) из которых были потенциально фертильными, а у 3 (11 %) из них 5 беременностей завершились рождением живых детей. К основным прогностическим факторам благоприятных исходов авторы отнесли стадию заболевания, диаметр опухоли и остаточные образования, минимизация которых улучшает прогноз.

Выживаемость и репродуктивные исходы у молодых женщин с поздними стадиями заболева-

ния оценивали J.Y. Park et al. [21]. В исследование включена 171 пациентка, каждой из которых была проведена операция по сохранению фертильности. В результате 5-летняя безрецидивная выживаемость для стадии I составила 84 %, для стадии II–IV – 89 %; 5-летняя общая выживаемость для I стадии составила 99 %, для II–IV стадий – 91 %. Репродуктивно-акушерские исходы удалось оценить у 124 пациенток, 20 из которых планировали беременность. В 15 (75 %) случаях удалось добиться 21 беременности, 13 (65 %) пациенток родили 20 здоровых детей.

В 2017 г. D. Nasioudis et al. [22] провели анализ Национальной базы данных рака США, где представлена наибольшая когорта женщин с диагнозом ОЖМ, и пришли к выводу, что лучшая 5-летняя выживаемость наблюдалась у подростков (94,4 %) и молодых женщин (89,3 %), в особенности у тех, кто получал адъювантную химиотерапию. Помимо этого, не выявлено различий в общей выживаемости между женщинами, перенесшими гистерэктомию, и женщинами, которые от нее отказались (87,1 vs 94,4 % соответственно), что делает сохранение матки возможным у пациенток, заинтересованных в будущей фертильности [23]. Помимо этого, по данным литературы, уровень бесплодия среди женщин, пытающихся зачать ребенка после лечения злокачественных ГОЯ, колеблется от 5 до 10 %, что соответствует фоно-

вому уровню заболеваемости бесплодием среди здоровой популяции [24].

Заключение

Описанный нами случай подтверждает долгосрочную выживаемость у пациентки с редкой формой герминогенной опухоли (опухоль желточного мешка), характеризующейся агрессивным течением. Несмотря на рецидивы и прогрессирование заболевания, потребовавшие расширения объема хирургического вмешательства и повторных курсов химиотерапии, была достигнута длительная ремиссия. Двусторонняя овариоэктомия послужила препятствием для использования пациенткой собственного генетического материала для осуществления репродуктивной функции, однако сохранение матки дало возможность провести ЭКО с донорской яйцеклеткой, что позволило удовлетворить потребность женщины в реализации фертильности. Редкая встречаемость ОЖМ является ограничением в возможности проведения исследований, направленных на изучение прогнозов выживаемости пациенток при удалении новообразования с сохранением здоровой ткани яичника, поэтому, помимо сохраняющих фертильность методов лечения, необходимо рассматривать возможность проведения криоконсервации яйцеклеток, даже в случае односторонней локализации злокачественной опухоли яичника.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Euscher E.D. Germ Cell Tumors of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12(2): 621–49. doi: 10.1016/j.path.2019.01.005.
2. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017; 14(1): 9–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
3. Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Макацария А.Д., Терновой С.К. Герминогенные опухоли яичников – современные подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология.* 2016; 12: 28–33. [Solopova A.E., Sologub Yu.N., Makatsaria A.D., Ternovoy S.K. Ovarian germ cell tumors – modern approaches to diagnosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2016; 12: 28–33. (in Russian)]. doi: 10.18565/aig.2016.12.28-33.
4. Dantkale K.S., Agrawal M. A Comprehensive Review of Current Trends in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Germ Cell Tumors. *Cureus.* 2024; 16(1). doi: 10.7759/cureus.52650.
5. *Soft Tissue and Bone Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine).* 5th Edition, Vol. 3. World Health Organization, 2020.
6. Zong X., Zhang Y., Peng X., Cao D., Yu M., Wang J., Li H., Guo X., Liang H., Yang J. Analysis of the genomic landscape of yolk sac tumors reveals mechanisms of evolution and chemoresistance. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 3579. doi: 10.1038/s41467-021-23681-0.
7. Stefanelli E., Talarico V., Scavone M., Carboni E., Stranieri G., Galati M.C., Salerno D., Raiola G. Acute abdominal pain in an adolescent girl with an ovarian yolk sac tumor. *Acta Biomed.* 2019; 90(4): 599–602. doi: 10.23750/abm.v90i4.9017.
8. Safdar N.S., Stall J.N., Young R.H. Malignant Mixed Germ Cell Tumors of the Ovary: An Analysis of 100 Cases Emphasizing the Frequency and Interrelationships of Their Tumor Types. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45(6): 727–41. doi: 10.1097/PAS.0000000000001625.
9. Radsziki T., Baba Y., Weerakkody Y., et al. Ovarian yolk sac tumor. [Internet]. Reference article. Radiopaedia.org. doi: 10.5334/rpID-15285. URL: <https://radiopaedia.org/articles/ovarian-yolk-sac-tumour> [cited 2024 Mar 22].
10. Anfelter P., Testa A., Chiappa V., Froyman W., Fruscio R., Guerriero S., Alcazar J.L., Mascillini F., Pascual M.A., Sibal M., Savelli L., Zannoni G.F., Timmerman D., Epstein E. Imaging in gynecological disease (17): ultrasound features of malignant ovarian yolk sac tumors (endodermal sinus tumors). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(2): 276–84. doi: 10.1002/uog.22002. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(6): 966. doi: 10.1002/uog.23526.
11. Eddaoualline H., Sami H., Rais H., Belbaraka R., El Omrani A., Khouchani M. Ovarian Yolk Sac Tumor: A Case Report and Literature Review. *Clin Case Rep Int.* 2018; 2: 1057.
12. *Неэпителиальные опухоли яичников.* Клинические рекомендации. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019 г. №10/2-3-4). 2020. 71 с. [Nonepithelial ovarian tumors. Clinical guidelines. Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol of 20.12.2019, No. 10/2-3-4). 2020. 71 p. (in Russian)].
13. Гуторов С.Л., Новикова Е.Г., Румянцев А.А., Трякин А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Злокачественные неэпителиальные опухоли яичников: практические рекомендации. Часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13(3s2-1): 216–34. [Gutorov S.L., Novikova E.G., Rumyantsev A.A., Tryakin A.A., Tyulyanina A.S., Urmanceeva A.F., Khokhlova S.V. Malignant nonepithelial ovarian tumors: practical guidelines. Part 1. Malignant tumors. 2023; 13(3s2-1): 216–34. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-216-234.
14. Graham R., MacDonald N.D., Lockley M., Miller R., Butler J., Murali K., Sarker S.J., Banerjee S., Stoneham S., Shamash J., Liberale V., Berney D.M., Newton C. Surgical management and outcomes for stage 1 malignant ovarian germ cell tumours: A UK multicentre retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 271: 138–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.013.
15. Liu P., Li Z., Cheng X., Gao Q., Che Y., Zhang Z., Chu R., Chen Z., Zhang Y., Wang Q., Dou Z., Wei Y., Cui Z., Wang J., Xie X., Ma D., Yang X., Kong B., Song K. Assessment of prognostic and reproductive outcomes of omentectomy for patients with clinically apparent early-stage (I, II) malignant ovarian germ cell tumours: A multicentre retrospective study. *BJOG.* 2022; 129(s2): 23–31. doi: 10.1111/1471-0528.17325.
16. Pallavi V.R., Kansal Y., Rathod P.S., Shobha K., Kundargi R., Bafna U.D., Devi U., Vijay C.R. Impact of Optimal Therapy and Prognostic Factors in Malignant Germ Cell Tumors of Ovary: 20 Years' Institutional Experience. *Indian J Surg Oncol.* 2022; 13(3): 633–40. doi: 10.1007/s13193-022-01537-3.
17. Uccello M., Boussios S., Samartzis E.P., Moschetta M. Systemic anti-cancer treatment in malignant ovarian germ cell tumours (MOGCTs): current management and promising approaches. *Ann Transl Med.* 2020; 8(24): 1713. doi: 10.21037/atm.2020.04.15.

18. Newton C., Murali K., Ahmad A., Hockings H., Graham R., Liberale V., Sarker S.J., Ledermann J., Berney D.M., Shamash J., Banerjee S., Stoneham S., Lockley M. A multicentre retrospective cohort study of ovarian germ cell tumours: Evidence for chemotherapy de-escalation and alignment of paediatric and adult practice. *Eur J Cancer*. 2019; 113: 19–27. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.001.
19. Park J.Y., Kim D.Y., Suh D.S., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. Outcomes of Surgery Alone and Surveillance Strategy in Young Women With Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(5): 859–64. doi: 10.1097/IGC.0000000000000702.
20. Kojimahara T., Nakahara K., Takano T., Yaegashi N., Nishiyama H., Fujimori K., Sato N., Terada Y., Tase T., Yokoyama Y., Mizunuma H., Shoji T., Sugiyama T., Kurachi H. Yolk sac tumor of the ovary: a retrospective multicenter study of 33 Japanese women by Tohoku Gynecologic Cancer Unit (TGCU). *Tohoku J Exp Med*. 2013; 230(4): 211–7. doi: 10.1620/tjem.230.211.
21. Park J.Y., Kim D.Y., Suh D.S., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2017; 145(3): 513–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.023.
22. Nasioudis D., Chapman-Davis E., Frey M.K., Caputo T.A., Holcomb K. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol*. 2017; 147(2): 296–301. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.013.
23. Nasioudis D., Frey M.K., Chapman-Davis E., Caputo T.A., Holcomb K. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2017; 147(3): 493–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.010.
24. Di Tucci C., Casorelli A., Morrocchi E., Palaia I., Muzii L., Panici P.B. Fertility management for malignant ovarian germ cell tumors patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 120: 34–42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.005.

Поступила/Received 06.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024

Принята к публикации/Accepted 04.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ онкогинекологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1110-1844. Researcher ID (WOS): O-6848-2015. ORCID: 0000-0002-2701-8812.

Чекина Юлия Андреевна, лаборант-исследователь НИЛ онкогинекологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-5149-2885.

Сафронова Кристина Витальевна, кандидат медицинских наук, онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3861-9453.

Телетаева Гульфия Мидхатовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Джарбаева Аминат Джарбаевна, акушер-гинеколог, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2817-2977.

Урманчеева Адилля Феттеховна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4169-6011.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ульрих Елена Александровна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание текста работы, редактирование статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Чекина Юлия Андреевна: подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, написание текста работы, оформление статьи.

Сафронова Кристина Витальевна: сбор и анализ данных, в том числе иллюстративных материалов, обработка материала.

Телетаева Гульфия Мидхатовна: сбор материала исследования, редактирование.

Джарбаева Аминат Джарбаевна: сбор и анализ данных, в том числе иллюстративных материалов, обработка материала.

Урманчеева Адилля Феттеховна: существенный вклад в дизайн 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

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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: 28.05.24).

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Ulrikh, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Research Laboratory of Gynecological Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center; Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): O-6848-2015. ORCID: 0000-0002-2701-8812.

Yulia A. Chekina, Research Assistant, Scientific Research Laboratory of Oncogynecology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-5149-2885.

Kristina V. Safronova, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia).

Gulfiya M. Teletaeva, MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Aminat D. Dzharbaeva, MD, Gynaecologist, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

Adilia F. Urmancheeva, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena A. Ulrikh: supervision, study concept, writing of the manuscript, editing of the manuscript, final revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Yulia A. Chekina: data collection and analysis, literature review, writing of the manuscript, study design.

Kristina V. Safronova: collection and analysis of data, including illustrative materials, processing of materials.

Gulfiya M. Teletaeva: collection of research material, editing of the manuscript.

Aminat D. Dzharbaeva: collection and analysis of data, including illustrative materials, processing of materials.

Adilia F. Urmancheeva: study design, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

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 journal (date of signing 28/05/2024).

Для цитирования: Данилова Л.А., Анохина Е.П., Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Пономаренко А.М., Глумнушина Д.В., Крымзалова Н.Д. Метастатическое поражение глазницы при раке молочной железы: три редких клинических наблюдения. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 185–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-185-191
For citation: Danilova L.A., Anokhina E.P., Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Ponomarenko A.M., Glumnushina D.V., Krymzalova N.D. Orbital metastases from breast cancer: three case reports. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 185–191. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-185-191

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗНИЦЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТРИ РЕДКИХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

Л.А. Данилова^{1,2}, Е.П. Анохина¹, Е.А. Тонеев^{1,2}, Р.Ф. Шагдалеев²,
А.М. Пономаренко¹, Д.В. Глумнушина², Н.Д. Крымзалова²

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90
²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
Россия, г. Ульяновск, 432017, ул. Льва Толстого, 42

Аннотация

Цель исследования – анализ редких случаев метастатического поражения глазницы при раке молочной железы. **Материал и методы.** В период с 01.01.18 по 01.05.24 выявлены и изучены 3 случая лечения рака молочной железы (РМЖ) с метастазированием в глазницу и подтвержденным молекулярно-биологическим подтипом опухоли Люминальный А(1), В(2). Метастазирование в орбиту выявлено через 5 лет, 2 года и 1,5 года после радикального лечения РМЖ. По поводу метастатического поражения глазницы больные получали лекарственное лечение и лучевую терапию. **Результаты.** Установлено, что метастатическое поражение глазницы при РМЖ встречается редко, однако эти случаи могут быть связаны с длительным периодом времени между диагностикой рака и началом лечения. Важными факторами предотвращения данного осложнения являются раннее выявление и активное лечение рака молочной железы. **Заключение.** После радикального лечения рака молочной железы необходимо динамическое наблюдение пациенток, так как возможно метастатическое поражение других органов, в частности глазницы. Комплексный подход к лечению метастазов при РМЖ позволяет добиться длительного контроля над заболеванием.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастаз в глазницу.

ORBITAL METASTASES FROM BREAST CANCER: THREE CASE REPORTS

L.A. Danilova^{1,2}, E.P. Anokhina¹, E.A. Toneev^{1,2}, R.F. Shagdaleev²,
A.M. Ponomarenko¹, D.V. Glumnushina², N.D. Krymzalova²

¹Regional Clinical Oncology Center
90, 12 September St., Ulyanovsk, 4320171, Russia
²Ulyanovsk State University
42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Purpose: to describe rare cases of orbital metastases from breast cancer. **Material and Methods.** Three cases of Luminal A(1) and B(2) breast cancer with orbital metastases were identified and studied during the period from 01.01.2018 to 01.05.2024. Metastasis to the orbit was detected 5, 2 and 1.5 years after radical mastectomy for breast cancer. Patients received chemotherapy and radiation therapy. **Results.** Cases of orbital metastasis originating from breast cancer were found to have a low frequency, but may be associated

with a long period between cancer diagnosis and initiation of treatment. Early detection of breast cancer and its active treatment with chemotherapy and radiation therapy are important factors in preventing orbital metastasis. **Conclusion.** A routine follow-up surveillance after radical treatment of breast cancer is important because there is an increase risk of developing orbital metastasis. Comprehensive strategies for treating breast cancer metastases can provide long-term disease control.

Key words: breast cancer, orbital metastases.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее значимых социально-экономических проблем современной медицины, занимая первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин и первое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний. Несмотря на достижения современной медицины в профилактике, диагностике и лечении данной патологии, остается нерешенной проблема своевременного выявления метастатического проявления болезни. Одной из редких локализаций метастазов при раке молочной железы является глазница.

В 2020 г. в мире зарегистрировано более 2,26 млн случаев РМЖ, что составляет 11,7 % всех случаев злокачественных новообразований у лиц обоего пола [1, 2]. Общее число умерших от РМЖ в 2020 г. достигло 685 тыс. человек (6,9 % всех случаев смерти от рака) [3]. По уровню смертности РМЖ уступает только раку легкого и желудочно-кишечного тракта (рак ободочной кишки, прямой кишки, рак печени и желудка). В России в 2020 г. абсолютное число выявленных случаев РМЖ составило 65 468 (11,8 % в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями) [4].

Впервые метастазирование рака молочной железы описал F. Horner в 1864 г., а первая публикация M. Perl была в 1872 г. В 1983 г. C. Nelson et al. сообщили о выявлении метастазов в орбиту у 7,3 % пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе [5]. Наиболее частыми первичными злокачественными опухолями, при которых обнаруживаются метастазы в органы зрения и орбиту, являются рак молочной железы, рак легкого и меланома кожи. По данным Е.Е. Гришиной, больные с метастазами рака молочной железы составляют 67,5 % среди пациентов с метастатическими поражениями органов зрения и орбиты. На втором месте находится рак легкого – 14,4 %, все остальные опухоли совокупно составляют 18,1 % [6, 7].

Учитывая вышеописанное и редкость данной клинической ситуации, представляем три клинических наблюдения успешного лечения метастатического поражения глазницы при раке молочной железы, молекулярно-биологический подтип опухоли Люминальный А(1), В(2).

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка М., 1961 г.р., обратилась в апреле 2018 г. в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска, когда при

плановой маммографии у нее был выявлен рак левой молочной железы. После дообследования пациентке выполнена радикальная мастэктомия по Маддэну слева. По данным гистологического исследования операционного материала установлен диагноз: инвазивная дольковая карцинома G3 с метастазами в 7 подмышечных и 3 подключичных лимфатических узлах, что соответствует IIIc стадии (T2N3aM0). По данным ИГХ-исследования: ЭР – 7 баллов, ПР – 7 баллов, Her2/neu – 0, Ki67 – 10–15 %. Больной проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме AC (циклофосфамид 600 мг/м² + доксорубин 60 мг/м² 1 раз в 21 день), 4 курса монокимиотерапии (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 21 день). После завершения адъювантной химиотерапии выполнена 3D-конформная лучевая терапия на области передней грудной стенки слева и зоны регионарного метастазирования (СОД 2 Гр, РОД 50 Гр, в 2 этапа). Также больная получала адъювантную гормонотерапию (летрозол 2,5 мг per os ежедневно) в течение 5 лет.

Через 5 лет, в 2023 г., у пациентки появились жалобы на слезотечение из правого глаза, припухлость и покраснение (рис. 1). В «Национальном медицинском центре глазных болезней им. Гельмгольца» больной была выполнена транскутанная орбитотомия с биопсией. По данным гистологического исследования полученного материала: метастаз инфильтративного долькового рака молочной железы, суррогатный подтип – люминальный В (ЭР – 6 баллов, ПР – 3 балла, Ki67 – 55 %) Her2-негативный. Пациентке начата терапия ингибиторами CDK4/6 + антагонист эстрогеновых рецепторов (палбоциклиб 125 мг с 1 по 21-й дни, фулвестрант 500 мг внутримышечно, 1 раз в 28-й день). По данным ПЭТ/КТ (14.09.23): контраст-позитивное мультиузловое образование ретробульбарной клетчатки правой глазницы, без патометаболизма ФДГ; сопутствующий экзофтальм. В ходе лечения выполнена МРТ параорбитальной и ретробульбарной клетчатки (рис. 2). На данный момент отмечена положительная динамика в виде уменьшения симптомов поражения правого глаза (рис. 3). Продолжается лекарственная терапия Палбоциклибом. Нежелательных последствий проводимой терапии не наблюдается.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка З., 1958 г.р., в 2018 г. обратилась в ГУЗ «Областной клинический онкологический

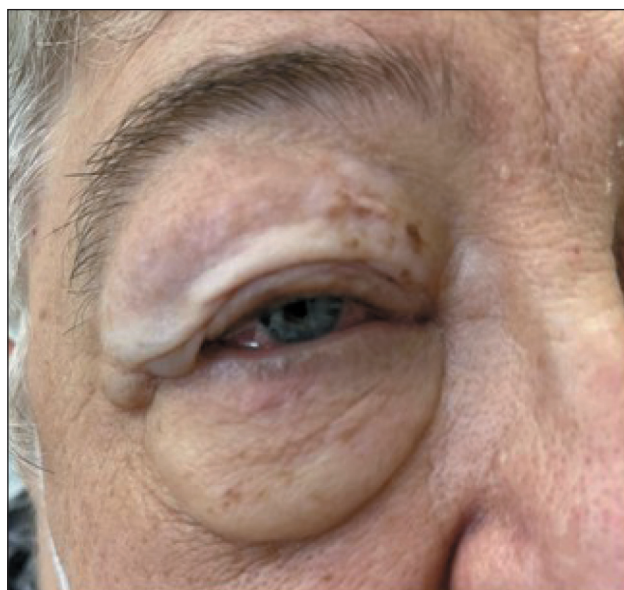


Рис. 1. Пациентка М., состояние правого глаза при поступлении. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Patient M., the right eye upon hospitalization.
Note: created by the authors



Рис. 2. МРТ пациентки М., очаг метастазирования в правой глазнице. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Patient M., MRI, metastatic lesion in the right orbit.
Note: created by the authors



Рис. 3. Пациентка М., состояние правого глаза после лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Patient M., the right eye after treatment.
Note: created by the authors

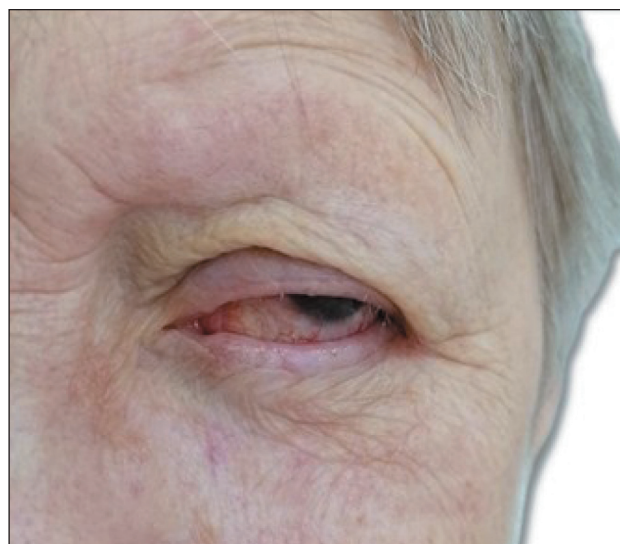


Рис. 4. Пациентка З., метастатическое поражение левого глаза. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Patient Z., metastatic lesion in the left eye.
Note: created by the authors

диспансер» г. Ульяновска с жалобами на уплотнение в левой молочной железе. Больной выполнена радикальная мастэктомия слева. Гистологическое заключение: инвазивный неспецифический рак молочной железы (протоково-дольковый), умеренно выраженным полиморфизмом и высокой митотической активностью опухолевых клеток ИПС (T2N3aM0). По данным ИГХ-исследования: ЭР – 8

баллов, ПР – 8 баллов, Her2 – 0, Ki67 – до 50 %. В дальнейшем проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АХТ) по схеме АС (циклофосфамид 600 мг/м² + доксорубицин 60 мг/м² 1 раз в 21-й день). После завершения АХТ назначена 3D-конформная лучевая терапия на область передней грудной стенки слева и зоны регионарного метастазирования, СОД 2 Гр, РОД 50 Гр. Затем

больная получала адъювантную гормонотерапию (летрозол 2,5 мг per os ежедневно) в течение 2 лет. Через 2 года появились жалобы на слезотечение, припухлость и покраснение левого глаза (рис. 4), направлена в «Национальный медицинский центр глазных болезней им. Гельмгольца», где выполнена OS-радиоэксцизия новообразования конъюнктивы с пластикой. Гистологическое исследование операционного материала: фиброзная ткань с ростом по всему объему инвазивного протоково-долькового рака молочной железы. По данным ИГХ-исследования: ЭР – 6 баллов, ПР – 8 баллов, Her2 – 1+, Ki67 – 40 %.

Пациентка получила курс протонной терапии в условиях ФГБУ ФМБА ФНКЦРиО г. Димитровград на область метастатического поражения орбиты левого глаза (РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр). С 2020 г. по настоящее время получает терапию антагонистом эстрогеновых рецепторов (фулвестрант 500 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней). По данным контрольных исследований ПЭТ/КТ в области орбиты левого глаза отмечается диффузно повышенная фиксация ФДГ на фоне тяжести состояния мягких тканей, однако определить генез изменений не представляется возможным. В костях и мягких тканях патологического накопления РФП не отмечено. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости без признаков вторичных изменений. МРТ орбит параорбитально и в ретробульбарной клетчатке от 2023 г.: в передних отделах левой глазницы сохраняется зона преимущественно изоинтенсивного в T1 ВИ, гиперинтенсивного в T2ВИ и T2 SPAIR-сигнала толщиной до 12,7 мм, наибольшей толщиной в нижнелатеральных отделах, без отрицательной динамики. На данный момент наблюдается стабилизация процесса. Токсичности и осложнений от проводимой терапии не наблюдается.

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка В., 1965 г.р., в 2018 г. обратилась в ГУЗ ОКОД с жалобами на опухоль в левой молочной железе. Больной выполнена радикальная мастэктомия слева. Диагноз: инвазивный дольковый рак (по данным ИГХ-исследования: ЭР – 8 баллов, ПР – 0, Ki67 – менее 5 %, Her2 – 0). В дальнейшем проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме АС (циклофосфамид 600 мг/м² + доксорубицин 60 мг/м² 1 раз в 21 день). После завершения адъювантной химиотерапии назначена 3D-конформная лучевая терапия на области передней грудной стенки слева и зоны регионарного метастазирования (СОД 2 Гр, РОД 50 Гр). Больная также получала адъювантную гормональную терапию (тамоксифен 20 мг per os ежедневно) в течение 1,5 лет. Через 1,5 года после радикального лечения пациентка заметила разницу в глазных щелях (слева глазная щель уменьшилась), затем появился отек левого глаза.

Пациентке проведена биопсия новообразования левой орбиты в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Гистологическое заключение: метастаз рака молочной железы; ИГХ: ЭР – 8 баллов, ПР – 0, Ki67 – 25 %, Her2 – 0. Больной была начата терапия ингибиторами CDK4/6 + ингибиторы ароматазы (анастрозол 1 мг + абемациклиб 300 мг внутрь ежедневно) в течение 3 мес с положительной динамикой в виде уменьшения отека левого глаза, увеличения глазной щели до нормы. Ввиду дефектуры препарата абемациклиб продолжила лечение по схеме ингибиторами CDK4/6 + ингибиторы ароматазы (рибоциклиб 600 мг внутрь с 1 по 21-й день + анастрозол 1 мг), на фоне лечения нежелательных явлений и признаков прогрессирования не отмечалось. Продолжительность терапии составила 12 мес, больная скончалась в результате несчастного случая (авария), на момент которого у пациентки отсутствовали признаки прогрессирования заболевания.

Обсуждение

В последние десятилетия заболеваемость злокачественными опухолями во всем мире имеет неизменную тенденцию к росту, причем обращает внимание высокий процент онкологических заболеваний, выявленных в поздних – III–IV стадиях. Частота встречаемости метастатического поражения орбиты при раке молочной железы, по данным разных авторов, варьирует. Так, Т.М. Pierson et. al в 2016 г. опубликовали обзор, по данным которого частота метастазов в орбиту при РМЖ составила 0,7 % [8]. В другом крупном анализе частота данной патологии определяется в 0,9 % – у 28/3000 пациенток [9]. В ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска за 2018–2023 гг. выявлено 3 708 пациенток с заболеванием молочной железы, таким образом, в нашей выборке частота встречаемости метастатического поражения глазницы составила 0,08 %.

В литературе описаны многие виды злокачественных новообразований различных локализаций, которые метастазируют в органы зрения и орбиту [10, 11]. Основными источниками данного варианта отдаленного метастазирования большинство авторов считают рак молочной железы (28–59 %) и рак легкого, однако, по данным J.A. Shields et al., рак молочной железы явился источником метастазирования в органы зрения только у 3,5 % больных [12–14].

Интервал между выявлением первичного очага злокачественной опухоли и появлением клинических симптомов со стороны органов зрения, в среднем, составляет 34–64 мес, но может достигать и 28 лет [15, 16]. Наиболее частыми симптомами являются: снижение остроты зрения, боль, изменения подвижности и отеки в области глаза. Более редкие проявления: проптоз, диплопия, птоз, энтофтальм и ощущение инородного тела.

Поскольку поражение орбиты предполагает системное распространение РМЖ, лечение, как правило, носит паллиативный характер и направлено на контроль онкологического заболевания, сохранение зрительной функции глаза и максимальное улучшение качества жизни. Подходы к лечению включают в себя, как правило, лекарственную терапию. Хирургические методики в основном используются в диагностических, а не в лечебных целях. В редких случаях возможно оперативное вмешательство в целях купирования тяжелых симптомов в виде декомпрессии орбиты для уменьшения давления на зрительный нерв; орбитотомии; тарзорафии [3]. В наших наблюдениях

хирургические вмешательства также выполнялись с диагностической целью. Проводимое лечение позволило устранить симптомы со стороны зрения и добиться стойкой ремиссии.

Заключение

В процессе динамического наблюдения после радикального лечения у пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы следует учитывать возможность метастатического поражения в глазницу. При комплексном подходе в лечении метастатического поражения при раке молочной железы можно добиться длительного контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022; 95(1130). doi: 10.1259/bjr.20211033.
2. *ОНКО-ONCO: Онкологические заболевания в России и мире. Мониторинг-экспертные исследования: знать и победить рак.* Научн. рук. З.А. Саидова; гл. ред. Комарова А.И. Вып. 55. Том 846(888). М., 2022. 19 с. [*CANCER IN RUSSIA AND WORLDWIDE. Monitoring and expert studies: know and defeat cancer.* Issue 55. Supervisor: Z.A. Saidova; editor-in-chief: A.I. Komarova. Vol. 846(888). Moscow, 2022. 19 p. (in Russian)].
3. Saad E.S.P., Bakri H.M., Rayan A., Barakat D., Khalel M.M. Eye metastasis in breast cancer: case report and review of literature. *Ecancermedicallscience.* 2022; 16: 1353. doi: 10.3332/ecancer.2022.1353.
4. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность).* Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality).* Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
5. Nelson C.C., Hertzberg B.S., Klintworth G.K. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95(6): 788–93. doi: 10.1016/0002-9394(83)90066-1.
6. Eliassi-Rad B., Albert D.M., Green W.R. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80(2): 125–8. doi: 10.1136/bjo.80.2.125.
7. Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 2(1): 15–17. [Grishina E.E. Ocular metastases. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2001; 2(1): 15–17. (in Russian)].
8. Pierson T.M., Tebit E.V., El Sayed A., Smolkin M.E., Dillon P.M. Orbital Metastases from Breast Cancer: Retrospective Analysis at an Academic Cancer Center. *Breast J.* 2016; 22(4): 447–50. doi: 10.1111/tbj.12604.
9. Grajales-Alvarez R., Gutierrez-Mata A. Orbital metastases from breast cancer: A retrospective analysis of 28 cases. *Cancer Treat Res Commun.* 2020. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100184.
10. Aralikatti D.A., Nylander A.G. Orbital metastasis from squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Ophthalmol.* 2006; 16(3): 458–60. doi: 10.1177/112067210601600316.
11. González F., López-Couto C. Metástasis orbitarias. Serie de cuatro casos y revisión de la literatura [Orbital metastases. A report of four cases and a review of the literature]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81(8): 451–62. Spanish. doi: 10.4321/s0365-66912006000800006.
12. Freedman M.I., Folk J.C. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105(9): 1215–9. doi: 10.1001/archophth.1987.01060090073031.
13. Schick U., Lermen O., Hassler W. Management of orbital metastases. *Zentralbl Neurochir.* 2006; 67(1): 1–7. doi: 10.1055/s-2005-836922.
14. Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology.* 2004; 111(5): 997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
15. Günalp I., Gündüz K. Metastatic orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol.* 1995; 39(1): 65–70.
16. Holland D., Maune S., Kovács G., Behrendt S. Metastatic tumors of the orbit: a retrospective study. *Orbit.* 2003; 22(1): 15–24. doi: 10.1076/orbi.22.1.15.14007.

Поступила/Received 05.06.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2024

Принята к публикации/Accepted 18.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилова Людмила Алексеевна, кандидат медицинских наук, первый заместитель главного врача, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-0060-4061.

Анохина Екатерина Павловна, онколог отделения химиотерапии № 1, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7287-5667. ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Тонев 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.

Шагдалеев Роман Фатыхович, 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). SPIN-код: 6566-9671. ORCID: 0009-0004-0218-666X.

Пономаренко Анна Михайловна, рентгенолог отделения рентгенодиагностики, ГУЗ «Областной клинический онкологический

диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-1190-3112.

Глумнушина Дарья Валериевна, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0000-3679-7187.

Крымзалова Наталия Дмитриевна, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0009-0001-0777-0142.

ВКЛАД АВТОРОВ

Данилова Людмила Алексеевна: разработка концепции и дизайна исследования.

Анохина Екатерина Павловна: разработка концепции и дизайна исследования.

Тонеев Евгений Александрович: сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

Шагдалеев Роман Фатыхович: сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

Пономаренко Анна Михайловна: сбор материалов.

Глумнушина Дарья Валериевна: подготовка текста статьи, редактирование.

Крымзалова Наталия Дмитриевна: подготовка текста статьи, редактирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом случае № 1 – 15.05.18; дата подписания в клиническом случае № 2 – 12.08.18; дата подписания в клиническом случае № 3 – 02.03.18).

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila A. Danilova, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of Oncology and Diagnostic Imaging, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0060-4061.

Ekaterina P. Anokhina, MD, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8121-4654.

Evgeny A. Toneev, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Thoracic Oncology Department, Regional Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Roman F. Shagdaleev, MD, Resident, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0004-0218-666X.

Anna M. Ponomarenko, MD, Radiologist, X-ray Diagnostics Department, Regional Clinical Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1190-3112.

Daria V. Glumnushina, Student, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0000-3679-7187.

Natalia D. Krymzalova, Student, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0001-0777-0142.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lyudmila A. Danilova: development of the concept and design of the study.

Ekaterina P. Anokhina: development of the concept and design of the study.

Evgeny A. Toneev: data collection and processing, writing of the manuscript.

Roman F. Shagdaleev: data collection and processing, writing of the manuscript.

Anna M. Ponomarenko: data collection.

Daria V. Glumnushina: preparation of the text of the manuscript, editing of the manuscript.

Natalia D. Krymzalova: preparation of the text of the manuscript, editing of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

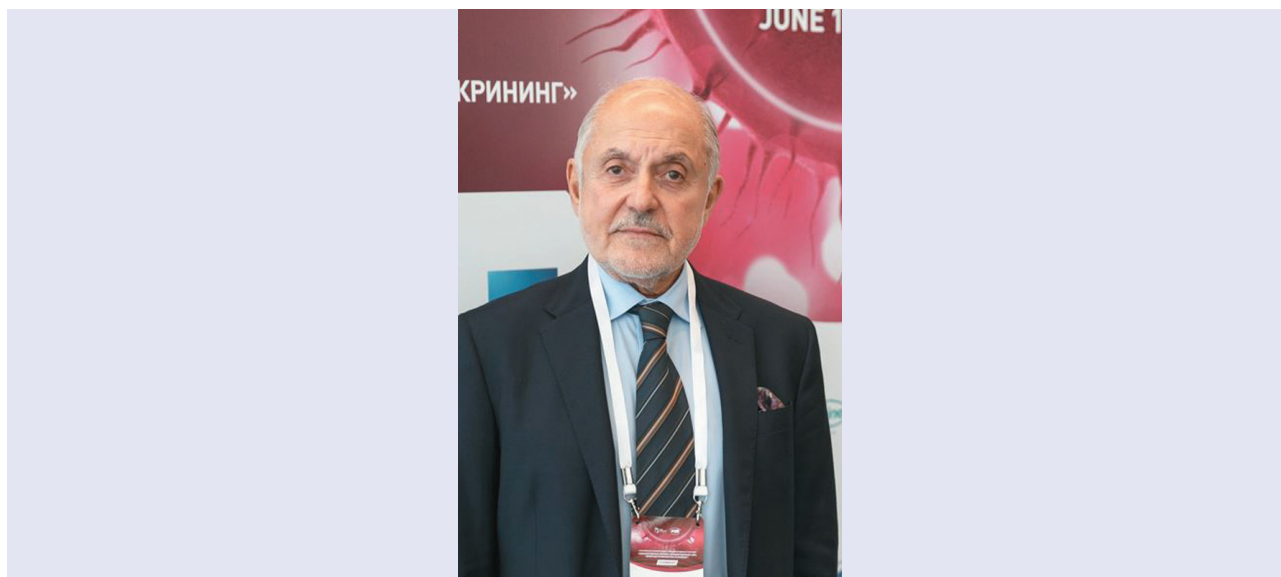
Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing № 1 – May 15, 2018; date of signing № 2 – August 12, 2018; date of signing № 3 – March 02, 2018).

Российский онколог, член-корреспондент РАН
Давид Заридзе вошел в тройку лучших ученых-медиков страны
в рейтинге Research.com



Давид Георгиевич Заридзе – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки России, лауреат Премии Правительства России, президент Противоракового общества России, приглашенный профессор Оксфордского университета, приглашенный ведущий научный сотрудник Международного института профилактики, научный координатор Европейской школы онкологии по Евразийскому региону.

Д.Г. Заридзе – признанный эксперт в области эпидемиологии и профилактики рака. Профилактические меры, основанные на результатах его научных исследований, привели к снижению заболеваемости и смертности от ряда форм злокачественных новообразований в России. Например, результаты руководимого им масштабного научного проекта, доказавшего выраженную связь между опасным потреблением алкоголя и высокой смертностью (сверхсмертностью) в России, легли в основу эффективнейшей программы по профилактике алкоголизма, принятой в нашей стране в 2009 г.

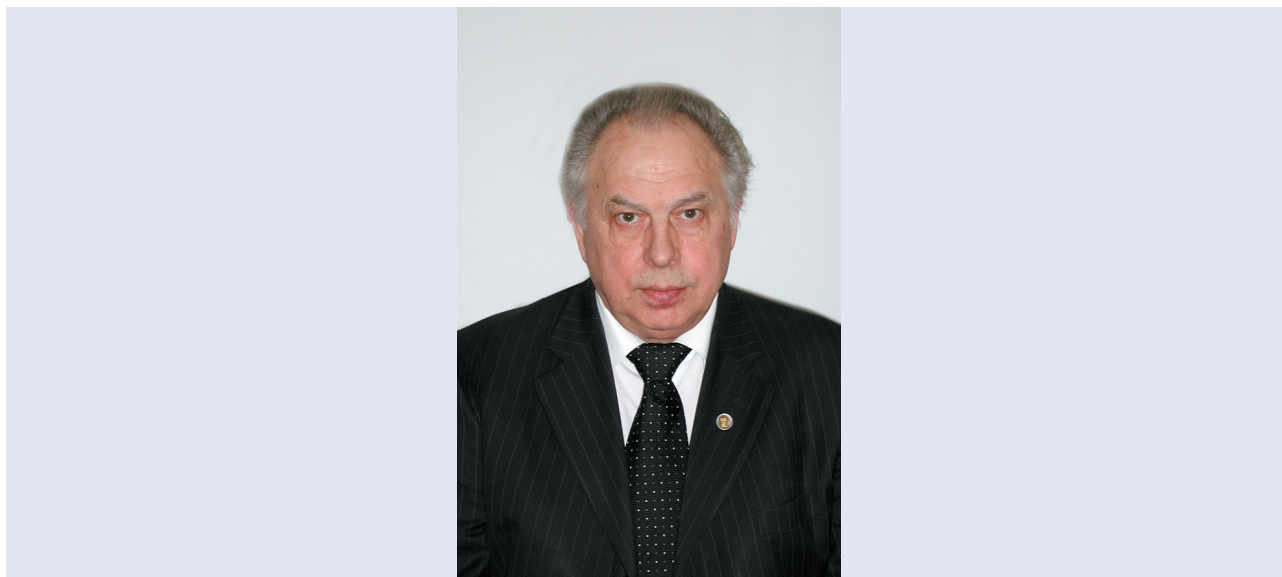
На основании результатов его работ в области табачного канцерогенеза Минздравом СССР и затем и России были приняты гигиенические нормативы по содержанию в табачном дыме смолы, которые привели к значительному снижению заболеваемости и смертности от рака легкого и других ассоциированных с курением форм рака.

Д.Г. Заридзе – ученый-исследователь с мировым именем в области молекулярной эпидемиологии. Так, например, его совместная статья с коллегами из Международного агентства по изучению рака, опубликованная в «Nature» в 2008 г., посвященная изучению роли наследственного генетического полиморфизма в этиологии рака легкого, положила начало новому направлению в молекулярной онкологии.

Давид Георгиевич – автор и ответственный редактор нескольких монографий, с его участием опубликовано более 350 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, включая «Вопросы онкологии», «Сибирский онкологический журнал», «Общественное здоровье», «Злокачественные опухоли», «Nature», «Nature Genetics», «Lancet» и т.д. Научная деятельность Давида Заридзе получила международное признание. На протяжении многих лет он являлся приглашенным профессором Оксфордского университета и приглашенным ученым Международного института профилактики в Лионе.

Д.Г. Заридзе удостоен Государственной премии РФ в области науки и технологий за 2021 г. за разработку профилактических и клинических методов, направленных на предотвращение заболеваний, снижение смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни граждан, а также Премии Правительства Российской Федерации за 2002 г.

АКАДЕМИК РАН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ СИДОРЕНКО. К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Юрий Сергеевич Сидоренко – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат государственной премии РСФСР в области науки и техники, заслуженный изобретатель РСФСР, лауреат Премии им. И.И. Мечникова Российской академии наук, известный ученый-онкогинеколог и специалист в области клинической онкологии и патофизиологии, автор более 800 научных работ, в том числе 30 монографий, имеет 398 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Юрий Сергеевич Сидоренко родился 8 ноября 1939 года в г. Херсоне. После окончания Ужгородского государственного университета в период с 1968 по 1972 г. работал в различных лечебных учреждениях Закарпатской области и в г. Новочеркасске Ростовской области. С 1972 г. – клинический ординатор, затем аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1978 г. Ю.С. Сидоренко защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки». В период с 1979 по 1982 г. Ю.С. Сидоренко занимал должность главного врача городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону.

С марта 1982 г. по август 2010 г. Ю.С. Сидоренко был директором Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1988 г. он защитил докторскую диссертацию на тему: «Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкогинекологических больных». В период с 1986 по 2001 г. на базе института были проведены: III Всероссийский съезд онкологов (1986), совещание директоров научно-исследовательских

институтов онкологии и радиологии СССР (1989), IV (1995) и VI (2005) съезды онкологов России, Пленум правления научного онкологического общества (1999) и II Всероссийский съезд детских онкологов (2001).

Научные исследования, проводимые академиком Ю.С. Сидоренко, включали разработку новых, нетрадиционных подходов к комплексному лечению злокачественных заболеваний, в частности химиотерапии на аутобиорастворителях: аутогемохимиотерапии, аутолимфохимиотерапии, гомогемохимиотерапии и гомолимфохимиотерапии, эндолимфатической химиотерапии, внутрибрюшинной перманентной и внутритканевой химиотерапии. Применение этих биологических компонентов в то время позволило повысить эффективность химиотерапии. За данный цикл работ академик Ю.С. Сидоренко удостоен Премии им. И.И. Мечникова по физиологии Российской академии наук (2008).

Ю.С. Сидоренко внедрена оригинальная система скрининга рака при неманифестированной форме и предложен ряд органосохраняющих и функционально-щадящих операций, за разработку которых автор удостоен Государственной премии РСФСР. Академик Ю.С. Сидоренко создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанную на психологическом принципе самоформирования групп повышенного онкологического риска с помощью самонаблюдения и самоконтроля.

В 1997 г. Ю.С. Сидоренко был избран в состав Российской академии медицинских наук в качестве члена-корреспондента РАМН, в 1999 г. – академика

РАМН, с 2006 г. – академик РАН. Ю.С. Сидоренко награжден орденом «Знак Почета», орденом Дружбы, медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Юрий Сергеевич Сидоренко – человек энциклопедических знаний и эрудиции. Он – тонкий ценитель и знаток живописи, литературы и национальной культуры страны. Юрий Сергеевич

Сидоренко отличается целостным жизненным восприятием, в нем сочетаются утонченная интеллигентность и широкая образованность, доброжелательность и самоотдача учителя, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и тонкое научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя, мудрость и уверенность организатора.

Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии сердечно поздравляет Юрия Сергеевича Сидоренко с юбилеем. Мы от всей души желаем ему счастья, крепкого здоровья, творческого долголетия, любви близких и родных.

ПРОФЕССОР ИРИНА ГЕОРГИЕВНА ФРОЛОВА. К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



15 октября 2024 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, заслуженному врачу РФ, профессору Ирине Георгиевне Фроловой.

И. Г. Фролова родилась в г. Томске. В 1972 г. поступила на лечебный факультет Томского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института. После окончания института с 1978 по 1979 г. обучалась в интернатуре по терапии в Томской городской больнице № 1. С 1979 по 1982 г. работала врачом-гематологом в Томской областной консультативной поликлинике. В 1983–1989 гг. работала врачом-рентгенологом в Томском областном онкологическом диспансере.

С 1989 г. по настоящее время профессиональная деятельность И.Г. Фроловой связана с НИИ онкологии Томского НИМЦ, где она прошла путь от врача-рентгенолога до заведующей отделением лучевой диагностики. В 1995 г. защитила диссертацию «Компьютерная томография в оценке внутригрудной распространенности рака легкого» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В 2001 г. защитила диссертацию «Комплексная лучевая диагностика распространенности рака легкого» на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В 2009 г. Ирине Георгиевне Фроловой присвоено ученое звание профессора по специальности «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Область научных интересов профессора И.Г. Фроловой связана с проблемами компьютерно-томографической, магнитно-резонансной и ультразвуковой диагностики, разработкой и совершенствованием лучевой семиотики онкологических заболеваний на основе сопоставления результатов исследований с морфологическими данными, с разработкой и внедрением в клиниче-

скую практику эффективных алгоритмов лучевой диагностики новообразований с применением современных визуализирующих технологий. Проведенные исследования по уточняющей диагностике рака легкого с применением КТ-ангиографии позволили существенно повысить качество диагностического процесса, сократить его сроки на дооперационном этапе за счет рационального использования диагностических методов, уменьшить число дорогостоящих дублирующих исследований, уточнить показания к объему хирургического лечения. Результатом этих исследований стало издание двух атласов: «Компьютерная томография рака легких и заболеваний органов дыхания» (1999) и «Компьютерная томография в дифференциальной диагностике заболеваний средостения» (2009).

Предложены и внедрены в практику оптимальные протоколы МРТ щитовидной железы, органов малого таза, обеспечивающие получение изображений с высоким пространственным разрешением. Определены диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в оценке распространенности первичного опухолевого процесса и лимфогенного метастазирования при злокачественных новообразованиях, что позволяет адекватно планировать объем оперативного вмешательства.

И.Г. Фролова – автор более 500 научных работ, в том числе 3 монографий, имеет 16 патентов РФ на изобретение и 10 свидетельств о государственной регистрации базы данных. Под ее руководством защищены 1 докторская и 12 кандидатских диссертаций. Профессор И.Г. Фролова неоднократно представляла сибирскую науку на международных и российских конференциях и съездах, принимала участие в организации и проведении многих ре-

гиональных научно-практических конференций по онкологии и рентгенологии.

И.Г. Фролова является членом профильной комиссии по лучевой диагностике Экспертного совета Министерства здравоохранения России, членом Общества торакальной радиологии России, членом Общества интервенционных онкорadiологов, членом Европейского общества радиологов. Она является членом ученого совета НИИ онкологии Томского НИМЦ, ученым секретарем диссертационного совета 24.1.215.01 Томского НИМЦ по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, членом диссертационного совета 24.1.215.04 при Томском НИМЦ по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика. Профессор И.Г. Фролова – член редакционной коллегии «Сибирского онкологического

журнала», член редакционного совета «Онкологического журнала: лучевая диагностика, лучевая терапия».

И.Г. Фролова награждена юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), медалью губернатора Томской области «За достижения» (2014), юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук» (2024), почетными грамотами Пленума Правления Всероссийского научного общества рентгенологов (1990), департамента здравоохранения администрации Томской области (2007), администрации Томской области (2008), Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (2009). Имеет почетные звания «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), «Заслуженный врач Российской Федерации» (2021).

Сотрудники НИИ онкологии Томского НИМЦ и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» поздравляют Ирину Георгиевну Фролову с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших профессиональных успехов.



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