

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Том 23, № 6' 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 ВИНИТИ, 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 28.12.2024 г.

Формат 60x84 $\frac{1}{8}$.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Сүр

Печ. л. 23,0; усл. печ. л. 21,6; уч.-изд. л. 21,4.

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, № 6 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. Москва, 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. Литvakov, 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. Тюляндян, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.В. Улут, 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. Кжышковска, 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)

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

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,

AfanasievSG@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. ФC77-85416.

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: 28.12.2024

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

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 23, № 6 2024

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

N.V. Cherdynseva, 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. Ashrafyany, 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. Zhiukova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.N. Imyanitov, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor; Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)

A.V. Lisitsa, PhD, Professor; Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N.V. Lityakov, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

S.V. Miller, MD, DSc (Tomsk, Russia)

V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk, PhD, Professor; Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.V. Udui, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

E.A. Usynin, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)

Yu. Khyshkovska, 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

Новогоднее поздравление от главного редактора 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Пугаев Д.М., Рябое А.Б., Хомяков В.М., Колобаев И.В., Кострыгин А.К., Александров А.О., Погосян Г.С., Соболев Д.Д., Чайка А.В., Уткина А.Б., Любченко Л.Н., Каприн А.Д.</i> Результаты лечения рака желудка у больных молодого возраста	7
<i>Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., Криворотько П.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю., Беляев А.М.</i> Влияние режима фракционирования дозы адьювантной лучевой терапии на косметические результаты у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций с одномоментной установкой эндопротеза	22
<i>Кочеткова Т.Ю., Крылов В.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Результаты терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы	32
<i>Рябова А.И., Новиков В.А., Спирнина Л.В., Доспан А.Б., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Музеник О.А., Сыркашев В.А., Глушченко С.А., Табакаев С.А., Удинцева И.Н.</i> Связь содержания белка DLK-1 в сыворотке крови с выживаемостью больных с глиобластомами	41
<i>Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Самойленко И.В., Кузьменко А.О., Кононец П.В.</i> Особенности состава кишечной микробиоты у онкологических больных	51

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Милойчикова И.А., Булавская А.А., Поломошинова Д.А., Сабуров В.О., Стучебров С.Г.</i> Численное моделирование взаимодействия радиотерапевтического излучения с мягкими тканями и ПЛА пластиком для трехмерной печати дозиметрических фантомов (на англ. яз.)	62
<i>Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И., Черярина Н.Д., Котиева В.М., Верескунова А.А., Меньшенина А.П., Рогозин М.А., Ишонина О.Г., Ушакова Н.Д.</i> Создание ортоптической модели рака эндометрия	70
<i>Жидкова Е.М., Гребенкина Л.Е., Максимова В.П., Григорьевская Д.Д., Михина Е.А., Матвеев А.В., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А.</i> 1,2,4-триазол-3-карбоксамиды вызывают арест клеток рака яичника в G2/M фазе клеточного цикла	81
<i>Зиннурова А.Б., Воробьев К.П., Бакина О.В., О.В. Сенькина Е.И., Спирнина Л.В., Носарева О.Л., Жаворонок Т.В.</i> In vitro биохимические особенности применения холодной плазмы в клетках экспериментального рака молочной железы MCF-7	89
<i>Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Тумозов И.А., Саенко Ю.В., Фомин А.Н.</i> Экспрессия С/D мякРНК в клеточных линиях лейкоза при хромосомных аномалиях после облучения	97

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Филоненко Д.А., Орлова Р.В., Глузман М.И., Вахитова А.А., Горянникова А.Ю., Гречухина К.С., Быконя И.И., Жукова Л.Г.</i> Эффективность аллелисиба в условиях рационального применения метформина у пациентов с гормонозависимым HR+/HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутациями PIK3CA: ретроспективный анализ опыта нескольких российских центров	107
<i>Журман В.Н.</i> Региональный опыт химиотерапевтического лечения первого рецидива рака яичников	118
<i>Афанасьев С.Г., Усынин Е.А., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Коломиец Л.А., Усова А.В., Фролова И.Г., Черемисина О.В.</i> Опыт выполнения мультивисцеральных резекций по поводу злокачественных новообразований органов малого таза	129

ОБЗОРЫ

<i>Джелялов Э.С., Слепцов И.В., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Белоусов А.М.</i> Системная терапия анапластического рака щитовидной железы: обзор литературы	138
<i>Старостина Е.В., Низоленко Л.Ф., Карпенко Л.И., Ильичев А.А.</i> Противораковые мРНК-вакцины на основе неоантителенов	149
<i>Мустафин Р.Н.</i> Проблемы психологической помощи онкологическим пациентам	159

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Родионов Е.О., Кульбакин Д.Е., Подолько Д.В., Обходская Е.В., Обходский А.В., Миллер С.В., Мух А.А., Сачков В.И., Попов А.С., Чернов В.И.</i> Ранняя диагностика рака легкого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса: клиническое наблюдение	168
<i>Афонин Г.В., Скоропад В.Ю., Глухарева А.Е., Куприянова Е.И., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Длительная общая и безрецидивная выживаемость у пациента с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапевтического лечения. Клинический случай	176

CONTENTS

New year message from the editor-in-chief 6

CLINICAL STUDIES

- Pugaev D.M., Ryabov A.B., Khomyakov V.M., Kolobaev I.V., Kostrygin A.K., Aleksandrov O.A., Pogosyan G.S., Sobolev D.D., Chayka A.V., Utkina A.B., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D.** Treatment outcomes in young adults with gastric cancer 7
- Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Tabagua T.T., Zernov K.Yu., Belyaev A.M.** Impact of dose fractionation regimen of adjuvant radiotherapy on cosmetic outcomes after immediate breast reconstruction 22
- Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** ^{225}Ac -PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer 32
- Ryabova A.I., Novikov V.A., Spirina L.V., Dospan A.B., Choynzonov E.L., Gribova O.V., Muzenik O.A., Syrkashev V.A., Glushchenko S.A., Tabakaev S.A., Udintseva I.N.** Relationship between DLK-1 levels in blood serum and survival of patients with glioblastoma 41
- Aginova V.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Samoylenko I.V., Kuzmenko A.O., Kononets P.V.** Features of intestinal microbiota composition in cancer patients 51

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Miloichikova I.A., Bulavskaya A.A., Polomoshnova D.A., Saburov V.O., Stuchebrov S.G.** Numerical simulation of radiotherapy beam interaction with soft tissues and PLA plastic for 3D printing of dosimetric phantoms 62
- Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Moiseenko T.I., Cheryarina N.D., Kotieva V.M., Vereskunova A.A., Menshenina A.P., Rogozin M.A., Ishonina O.G., Ushakova N.D.** Establishment of an orthotopic model of endometrial cancer 70
- Zhidkova E.M., Grebenkina L.E., Maksimova V.P., Grigoreva D.D., Mikhina E.A., Matveev A.V., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A.** 1,2,4-triazole-3-carboxamides induces G2/M cell cycle arrest in ovarian cancer cell lines 81
- Zinnurova A.B., Vorobyev K.P., Bakina O.V., Senkina E.I., Spirina L.V., Nosareva O.L., Zhavoronok T.V.** In vitro biochemical features of cold plasma application in MCF-7 experimental breast cancer cells 89
- Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Iurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Tumozov I.A., Saenko Yu.V., Fomin A.N.** snoRNA box C/D levels in leukemia cells in chromosomal abnormalities after irradiation 97

ONCOLOGY PRACTICE

- Filonenko D.A., Orlova R.V., Gluzman M.I., Vakhitova A.A., Goryainova A.Yu., Grechukhina K.S., Bykonya I.I., Zhukova L.G.** Efficacy of alpelisib with rational use of metformin in HR+/HER2- advanced breast cancer patients with PIK3CA mutations (m): retrospective analysis in routine practice of several Russian centers 107
- Zhurman V.N.** Experience of using chemotherapy treatment for the first recurrence of ovarian cancer 118
- Afanasyev S.G., Usynin E.A., Khadagaev I.B., Fursov S.A., Kolomiets L.A., Usova A.V., Frolova I.G., Cheremisina O.V.** Experience in performing multivisceral resections for pelvic cancer 129

REVIEWS

- Dzhelialov E.S., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Timofeeva N.I., Belousov A.M.** Systemic therapy for anaplastic thyroid cancer: a literature review 138
- Starostina E.V., Nizolenko L.F., Karpenko L.I., Ilyichev A.A.** Antitumor mRNA vaccines based on neoantigens 149
- Mustafin R.N.** Problems of psychological assistance to cancer patients 159

CASE REPORTS

- Rodionov E.O., Kulbakin D.E., Podolko D.V., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Miller S.V., Mokh A.A., Sachkov V.I., Popov A.S., Chernov V.I.** Early diagnosis of lung cancer using a sensor gas analysis complex: case report 168
- Afonin G.V., Skoropad V.Yu., Glukhareva A.E., Kupriyanova E.I., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** Long-term overall and relapse-free survival in a patient with metastatic non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. A case report 176



Уважаемые коллеги!

Завершается 2024 год, и мы, как всегда, подводим итоги!

Многое было сделано в уходящем году: статьи, рецензии, редакторская и корректорская работа, активное общение. В 2024 году значительно возрос интерес авторов и читателей к журналу, заметно пополнился редакционный портфель. Выражаю искреннюю благодарность дружной команде за созидательный труд, профессионализм, за вклад каждого из вас в развитие нашего журнала! Очень надеюсь, что и в дальнейшем мы будем также активно сотрудничать.

Все наши усилия будут направлены на то, чтобы «Сибирский онкологический журнал» оставался авторитетной площадкой для обмена опытом, профессиональных дискуссий, плодотворного сотрудничества!

Новогодний праздник объединяет всех нас общими надеждами и мечтами, дарит атмосферу счастья. Желаю, чтобы наступающий 2025 год оправдал самые смелые ваши ожидания, увенчал успехом все благие начинания, принес стабильность и процветание в каждый дом, подарил теплоту человеческих отношений! Здоровья и счастья вам и вашим семьям!

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

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Чайнзонов".

Е.Л. Чайнзонов



Dear colleagues,

The year 2024 is coming to an end, and, traditionally, we are summing up the results of the year.

A lot has been done in the outgoing year: articles, reviews, editing and proofreading work, active communication. In the outgoing year, the interest of authors and readers in the journal has increased significantly.

I express my sincere gratitude to the friendly team for their creative work, professionalism, and for the contribution of each of you to the development of our journal! I really hope that in the future we will continue to actively cooperate.

All our efforts will be aimed at ensuring that the Siberian Journal of Oncology remains an authoritative platform for the exchange of experience, professional discussions, and fruitful cooperation!

The New Year unites us all with common hopes and dreams, creates an atmosphere of happiness. So, I wish you a happy New Year! May the year 2025 justify your wildest expectations, crown all good undertakings with success, bring stability and prosperity to every home, and give the warmth of human relations!

Happy New Year 2025!

With best wishes,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Choynzonov".

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

УДК: 616.33-006.6-08-036.8-053.8



Для цитирования: Пугаев Д.М., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Колобаев И.В., Кострыгин А.К., Александров А.О., Погосян Г.С., Соболев Д.Д., Чайка А.В., Уткина А.Б., Любченко Л.Н., Каприн А.Д. Результаты лечения рака желудка у больных молодого возраста. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 7–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

For citation: Pugaev D.M., Ryabov A.B., Khotyakov V.M., Kolobaev I.V., Kostrygin A.K., Aleksandrov O.A., Pogosyan G.S., Sobolev D.D., Chayka A.V., Utkina A.B., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D. Treatment outcomes in young adults with gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 7–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-7-21

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Д.М. Пугаев¹, А.Б. Рябов^{2,3,4}, В.М. Хомяков³, И.В. Колобаев³,
А.К. Кострыгин³, А.О. Александров^{3,5}, Г.С. Погосян³, Д.Д. Соболев³,
А.В. Чайка³, А.Б. Уткина³, Л.Н. Любченко⁶, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»
Россия, 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

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

³Московский 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

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» Минздрава России
Россия, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

⁶ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Аннотация

Согласно общемировым данным, рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости среди злокачественных онкологических заболеваний с сохраняющимися высокими показателями онкоспецифической летальности. Однако в последние десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости РЖ среди пациентов молодого возраста (от 18 до 40 лет), и на данный момент, по оценкам исследователей, этот показатель достигает 4,4–9,8 %. Цель исследования – оценить эффективность хирургического, комбинированного и паллиативного лечения у больных РЖ молодого возраста (18–45 лет).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 129 больных молодого возраста, оперированных в объемах радикального, циторедуктивного и паллиативного вмешательств в сочетании (или без) с вариантной лекарственной терапией по поводу локализованного, местнораспространенного и первично-диссеминированного рака желудка. Больные были разделены на 3 группы: 1) хирургическую группу составили 27 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение без предшествующей или последующей лекарственной терапии; 2) в группу комбинированного (хирургия + ХТ) лечения включены 58 больных, которым выполняли радикальные, а также циторедуктивные операции (при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов) в объеме СС0 в сочетании с вариантной полихимиотерапией (неoadъювантной, адъювантной, периоперационной, одномоментно, либо с гипертермической интраоперационной внутриполостной химиотерапией (ГИВХ), а с ГИВХ в изолированном варианте); 3) в дополнительную (паллиативную) группу включено 44 пациента, у которых при стадирующейся лапароскопии в начале лечения был верифицирован синхронный канцероматоз с индексом перитонеальной диссеминации более 7 баллов ($PCI > 7$ баллов), и получавших лечение по программе системной лекарственной химиотерапии в сочетании с сеансами внутрибрюшной аэро-

зольной химиотерапии под давлением (ВАХД). **Результаты.** В группе хирургического лечения медиана общей выживаемости (ОВ) составила 58 мес. Медиана ОВ в комбинированной (хирургия + ХТ) и дополнительной (палиативная) группах лечения достигла 30 и 13 мес соответственно. Сопоставление комплексного лечения IV стадии в комбинированной и дополнительной группах, в которых проведена полная циторедукция с вариантной ПХТ и ГИВХ, в сравнении с ВАХД показывает незначительное превалирование по медиане ОВ, составившей 17 и 13 мес соответственно. **Заключение.** Агрессивное мультимодальное лечение в связи с отсутствием выраженного коморбидного статуса у молодых пациентов с РЖ позволит интенсифицировать periоперационную лекарственную терапию и выполнить расширенные мультивисцеральные вмешательства, способствующие радикальности хирургического лечения для улучшения показателей медиан БРВ и ОВ.

Ключевые слова: рак желудка у больных молодого возраста, комбинированное лечение, гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением.

TREATMENT OUTCOMES IN YOUNG ADULTS WITH GASTRIC CANCER

D.M. Pugaev¹, A.B. Ryabov^{2,3,4}, V.M. Khomyakov³, I.V. Kolobaev³,
A.K. Kostrygin³, O.A. Aleksandrov^{3,5}, G.S. Pogosyan³, D.D. Sobolev³,
A.V. Chayka³, A.B. Utkina³, L.N. Lyubchenko⁶, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"

8, Sosensky Stan St., Moscow, Kommunarka, 108814, Russia

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

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research

Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

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

⁴RUDN University

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

⁵National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia

4, build. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127994, Russia

⁶N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

51, build. 1, 3-ya Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Introduction. According to global data, gastric cancer (GC) is the 5-th most common malignancy with a high cancer-related mortality rate. However, in recent decades, there has been a tendency towards an increase in the incidence of GC among young patients (18 to 40 years old), which currently amounts to 4.4–9.8%. **Aim:** to evaluate the effectiveness of surgical, combined and palliative treatment options in early-onset GC. **Material and Methods.** The study included 129 patients aged 18–45 years, who underwent radical, cytoreductive and palliative surgery with or without combination with drug therapy for localized, locally-advanced and primary disseminated GC. The patients were divided into three clinical groups: 1) the surgical group (n=27) included patients with only surgical treatment; 2) the group of combined treatment (n= 58) included patients with PCI <7 who underwent surgery with the volume of CC0 in combination with CT (neoadjuvant, adjuvant, perioperative, simultaneously with or without hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and patients who underwent only HIPEC; 3) the additional (palliative) group (n=44) included patients with PCI>7 who underwent systemic CT in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). **Results.** The median overall survival (OS) in three groups was 58, 30 and 13 months, respectively. In patients with IV stage of disease who underwent HIPEC with CC0 surgery, OS in the 2nd group was 17 in comparison with 13 months in the third group (PIPAC). **Conclusion.** Aggressive multimodal treatment in the absence of comorbid status in young patients will allow for intensification of both the perioperative drug therapy component and the implementation of extended multivisceral resections that facilitate radical surgical treatment to improve both DFS and OS.

Key words: young adults with gastric cancer, multimodal treatment, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).

Введение

Согласно общемировым данным, рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по частоте встречаемости среди злокачественных онкологических заболеваний с сохраняющимися высокими показателями онкоспецифической летальности [1]. Как правило, РЖ диагностируется у пациентов среднего и пожилого возраста, а средний возраст манифестации заболевания варьируется в диапазоне от 50 до 70 лет [2]. Однако в последние десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости РЖ среди лиц молодого возраста (от 18 до 40 лет), и на данный момент, по оценкам исследователей, этот показатель достигает 4,4–9,8 % [3–6].

Известно, что РЖ у молодых больных имеет ряд клинико-морфологических особенностей по сравнению с пациентами старческого и пожилого возраста и характеризуется более агрессивными биологическими свойствами опухолей: преобладанием перстневидноклеточной аденокарциномы, повышенным риском поражения регионарных лимфатических коллекторов в сочетании с неблагоприятными факторами прогноза (лимфовенозная и периневральная инвазия), онкологически отягощенным семейным анамнезом [7–8]. В большинстве случаев злокачественный онкологический процесс диагностируется на этапах местной распространенности и первичной диссеминации, и, как полагают часть авторов, данная проблема связана с отсутствием онконастороженности и, как следствие, с несвоевременной постановкой диагноза [9].

Интерес к данной проблеме обусловлен противоречивыми результатами проведенных популяционных исследований при анализе безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) среди пациентов молодого возраста по сравнению со старшими возрастными группами. Ряд авторов сообщают о более высоких либо эквивалентных показателях БРВ и ОВ у больных РЖ молодого возраста [9–11], с другой стороны, результаты серий исследований говорят о неудовлетворительных результатах лечения молодых больных РЖ с низкими показателями 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, а также высокими рисками метахронного интраабдоминального рецидива при предшествующем радикальном комбинированном лечении [12–14].

Неоднородность опубликованных данных вызвала проведение данного исследования, основной целью которого являются изучение клинико-морфологических характеристик, результатов хирургического, комбинированного, паллиативного лечения, а также оценка результатов лечения – безрецидивной и общей выживаемости больных РЖ молодого возраста в российской популяции.

Цель исследования – оценить эффективность хирургического, комбинированного и паллиативного лечения у больных РЖ молодого возраста (18–45 лет).

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 129 больных молодого возраста (18–45 лет), оперированных в радикальном, циторедуктивном и паллиативном объемах в сочетании (или без) с вариантной лекарственной терапией по поводу локализованного, местнораспространенного и первично-диссеминированного рака желудка. Лечение проводилось на базе торако-абдоминального отделения ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиала «НМИЦ радиологии» МЗ в период с января 2010 г. по декабрь 2019 г. Клинический диагноз основывался на данных, полученных при эзофагогастродуоденоскопии с биопсией измененных участков слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием, мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным усилением органов брюшной полости, органов малого таза и грудной клетки, а также стадирующей лапароскопии для визуального и морфологического исключения либо подтверждения синхронной перитонеальной диссеминации. Возрастной диапазон – от 21 до 45 лет (средний возраст составил 38,9 года).

Проанализированы клинико-патологические характеристики пациентов, включающие пол, возраст, симптомы при постановке диагноза, локализацию, гистологический тип, форму и степень злокачественности процесса. Оценены объем хирургического вмешательства, уровни лимфаденэктомии, а также непосредственные и отдаленные результаты хирургического, комбинированного и паллиативного лечения без/или в сочетании с вариантными программами химиотерапии. Изучены факторы неблагоприятного прогноза заболевания (форма роста опухоли, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии, распространенность (pT) и объем поражения лимфатических узлов (pN), наличия отдаленных проявлений патологического процесса (pM)). Все пациенты стадированы и рестадированы согласно TNM 8-го издания.

Больные разделены на 3 группы: 1) группу хирургического лечения составили 27 пациентов, которым выполнены операции без предшествующей или последующей лекарственной терапии; 2) в группу комбинированного лечения (хирургия + ХТ) включены 58 больных, которым выполняли радикальные, а также циторедуктивные операции (при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов) в объеме СС0 в сочетании с вариантной полихимиотерапией (неоадьюvantной, адьюvantной, периоперационной, одномоментно, в сочетании (либо без) с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией (ГИВХ), а также ГИВХ в изолированном варианте); 3) в дополнительную (паллиативную) группу включено 44 пациента, у которых при стадирующей лапароскопии верифицирован синхронный канце-

роматоз с индексом перитонеальной диссеминации более 7 баллов ($PCI > 7$ баллов), в связи с чем они получали лечение по программе системной лекарственной химиотерапии в сочетании с сеансами внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД). Послеоперационные осложнения оценивали в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien–Dindo.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 27.0.10.

Результаты

Из 129 больных, включенных в исследование, при оценке распределения больных по полу выявили преобладание женщин по сравнению с мужчинами – 71 (55 %) и 58 (45 %) соответственно (табл. 1). Оценка типа массы тела у больных в сравниваемых группах показала, что дефицит массы тела преобладал у 15,9 % больных в дополнительной группе с РЖ IV стадии. Чаще всего диагностировали нормальную или избыточную массу тела, данный показатель не различался между группами ($p=0,542$). У пациентов дополнительной группы с IV стадией отмечали анемию легкой, средней и тяжелой степени – у 39 (30,1 %), 3 (2,2 %) и 2 (1,6 %) больных соответственно ($p=0,345$). Опухолевый процесс чаще всего представлен субтотальным поражением желудка, выявленным у 47 (36,5 %) больных, который в большинстве наблюдений встречался

у пациентов из комбинированной и дополнительной групп – в 20 (34,5 %) и 22 (50 %) случаях соответственно ($p=0,004$). При макроскопической оценке формы роста опухолей (классификация R. Bormann, 1926) наиболее агрессивные варианты – Bormann III (язвенно-инфилтративный) и Bormann IV (диффузно-инфилтративный) – выявлены у большинства пациентов во всех клинических группах. В хирургической группе варианты Bormann III и IV обнаружены у 26 (96,3 %) больных, в группе комбинированного лечения – в 44 (94,9 %) случаях, в дополнительной группе – у всех 44 (100 %) пациентов. При анализе распределения больных по классификации Bormann в зависимости от клинических групп получены значимые различия – типы III и IV чаще встречались у больных из комбинированной и дополнительной групп в сравнении с хирургической ($p=0,028$). На основании гистологических исследований установлено, что наименее агрессивный кишечный тип РЖ по P. Lauren имел место только у 16 (12,4 %) больных, а наиболее агрессивный тип опухолевого поражения, диффузный, – у 113 (87,6 %) пациентов во всех сравниваемых группах. В группе хирургического лечения чаще наблюдали кишечный и реже диффузный типы, при сравнении с показателями комбинированной и дополнительной групп ($p=0,026$). В общей когорте больных преобладали опухоли высокой потенциальной злокачественности: низкодифференцированные с перстневидными клетками (G4) – 46 (35,7 %) и перстневидноклеточная аденокарцинома (G5) – 53 (41,1 %) ($p=0,026$).

Из 85 (100 %) операций на желудке в хирургической группе выполнено 27 (31,8 %), в группе комбинированного лечения – 58 (68,2 %) вмешательств. Выбор хирургического доступа зависел от распространенности процесса, объем операции планировался с учетом эндоскопического и морфологического статуса опухоли (табл. 2). Гастрэктомия выполнена у 60 (70,6 %) пациентов в обеих группах и оказалась основным объемом хирургического вмешательства ($p=0,014$). Чрезбрюшинный доступ являлся приоритетным – при хирургическом и комбинированном лечении он использовался у 17 (63 %) и 35 (60,4 %) пациентов, сочетанный абдомино-торакальный доступ – у 1 (3,7 %) и 6 (10,4 %) больных. В группах хирургического и комбинированного лечения в подавляющем большинстве случаев была выполнена лимфаденэктомия в объеме D2 – в 25 (92,5 %) и 52 (89,5 %) случаях соответственно ($p=0,916$). Все операции выполнены в радикальном объеме (R0), у больных из хирургической и комбинированной групп, имевших признаки перитонеальной диссеминации, достигнут полный объем циторедукции (CC0) при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов.

Среди больных, получивших хирургическое и комбинированное лечение, превалировали опухоли с индексом распространенности pT4a, выявленные

Таблица 1/Table 1

**Распределение основных параметров среди молодых больных раком желудка
в исследуемых группах**

Distribution of the main parameters among young patients with gastric cancer in the study groups

Показатели/Indications	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + ХТ/ Surgery + CT (n=58)	Дополнительная/ Additional (n=44)	Всего/ Total (n=129)	p-value
Пол/Gender					
Мужской/Male	13 (48,1 %)	30 (51,7 %)	15 (34 %)	58 (45 %)	
Женский/Female	14 (51,9 %)	28 (48,3 %)	29 (66 %)	71 (55 %)	0,193
Степень анемии (г/л)/Severity of anemia (g/l)					
Норма (>120 г/л)/Grade 0	25 (92,6 %)	51 (88 %)	0	76 (58,9 %)	
Легкая (119–90 г/л)/Grade II	1 (3,7 %)	5 (8,6 %)	39 (88,6 %)	45 (34,8 %)	<0,01
Средняя (90–70 г/л)/Grade III	–	–	3 (6,9 %)	3 (2,4 %)	
Тяжелая (<70 г/л)/Grade III	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	2 (4,5 %)	5 (3,9 %)	
ИМТ, кг/м ² /BMI (body mass index), kg/m ²					
Дефицит массы тела (<18,5)/ Underweight	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	7 (15,9 %)	10 (7,8 %)	
Нормальная масса тела (18,5–24,9)/ Normal range	12 (44,4 %)	31 (53,4 %)	18 (40,9 %)	61 (47,3 %)	
Избыточная масса тела (25–29,9)/ Overweight	11 (40,7 %)	21 (36,2 %)	15 (34,1 %)	47 (36,4 %)	0,542
Ожирение степени I (30–34,9)/ Obese class I	2 (7,4 %)	3 (5,1 %)	4 (9,1 %)	9 (7 %)	
Ожирение степени II (35–39,9)/ Obese class II	1 (3,7 %)	1 (1,7 %)	–	2 (1,5 %)	
Локализация опухолевого процесса/Localization of the tumor process					
Верхняя треть желудка/Upper-third	10 (37 %)	18 (31 %)	9 (20,5 %)	37 (28,7 %)	
Тело желудка/Body	4 (14,8 %)	8 (13,8 %)	10 (22,7 %)	22 (17 %)	
Нижняя треть желудка/Lower-third	8 (29,7 %)	12 (20,7 %)	3 (6,8 %)	23 (17,8 %)	0,041
Субтотальное поражение/ Subtotal lesion	5 (18,5 %)	20 (34,5 %)	22 (50 %)	47 (36,5 %)	
Макроскопическая классификация опухолей (классификация Borrmann)/Borrmann classification					
Borrmann I/Type I	1 (3,7 %)	3 (5,1 %)	–	4 (3,2 %)	
Borrmann II/Type II	–	–	–	–	
Borrmann III/Type III	15 (55,6 %)	31 (53,5 %)	13 (29,5 %)	59 (45,7 %)	0,028
Borrmann IV/Type IV	11 (40,7 %)	24 (41,4 %)	31 (70,5 %)	66 (51,1 %)	
Тип опухоли (классификация Lauren 1965)/Lauren classification					
Кишечный/Intestinal	7 (25,9 %)	8 (13,8 %)	1 (2,3 %)	16 (12,4 %)	
Диффузный/Diffuse	20 (74,1 %)	50 (86,2 %)	43 (97,7 %)	113 (87,6 %)	0,026
Степень дифференцировки/Differentiation grade					
G1	–	–	1 (2,2 %)	1 (0,8 %)	
G2	7 (25,9 %)	8 (13,8 %)	–	15 (11,6 %)	
G3	1 (3,8 %)	9 (15,5 %)	4 (9,2 %)	14 (10,9 %)	0,011
G4	7 (25,9 %)	24 (41,4 %)	15 (33,5 %)	46 (35,7 %)	
G5	12 (44,4 %)	17 (29,3 %)	24 (55,1 %)	53 (41,1 %)	

Примечания: G1 – высокодифференцированная аденокарцинома; G2 – умеренно дифференцированная аденокарцинома; G3 – низкодифференцированная аденокарцинома; G4 – низкодифференцированная аденокарцинома с наличием перстневидных клеток; G5 – перстневидноклеточная аденокарцинома; таблица составлена авторами.

Notes: G1 – well differentiated adenocarcinoma; G2 – moderately differentiated adenocarcinoma; G3 – poorly differentiated adenocarcinoma; G4 – poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cells; G5 – signet ring cell adenocarcinoma; created by the authors.

у 55 больных, что составило 68,4 % от общего числа оперированных пациентов ($p=0,029$). В отличие от больных хирургической группы, где у большей части пациентов ($n=15$, 55,5 %) не отмечались метастазы регионарных лимфатических узлов (pN0), в группе комбинированного лечения поражение лимфоузлов, соответствующее индексам

pN3a (27,6 %) и pN3b (22,4 %), диагностировано в 19 (50 %) случаях ($p=0,014$). Лимфовенозную инвазию (ЛВИ) выявили у 12 (44,4 %) больных в хирургической группе, тогда как у пациентов в группе комбинированного лечения указанные патологические изменения наблюдались почти в 2 раза чаще и составили 84,5 % ($p<0,001$). Частотаperi-

Таблица 2/Table 2

Распределение больных среди групп хирургического и комбинированного лечения в зависимости от стадии, объема хирургического вмешательства и факторов риска неблагоприятного прогноза
Distribution of patients among the groups of surgical and combined treatment, depending on the stage, extent of surgery and risk factors for an unfavorable prognosis

Данные/Data	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + ХТ/ Surgery + CT (n=58)	Всего/ Total (n=85)	p
Объем хирургического вмешательства/Extent of surgical intervention				
ПСРЖ/Proximal subtotal gastrectomy	1 (3,7 %)	1 (1,7 %)	2 (2,3 %)	
ПСРЖ ЛД (доступ по Осава–Гэрлоку)/ Proximal subtotal gastrectomy (Oshawa–Garlock approach)	1 (3,7 %)	3 (5,1 %)	4 (4,7 %)	
ПСРЖ ПД (доступ по Льюису)/ Proximal subtotal gastrectomy (Lewis approach)	2 (7,4 %)	4 (6,9 %)	6 (7 %)	0,014
ДСРЖ/Distal subtotal gastrectomy	4 (14,8 %)	9 (15,5 %)	13 (15,3 %)	
ГЭ/Gastrectomy (Lewis approach)	17 (63 %)	35 (60,4 %)	52 (61,3 %)	
ГЭ ЛД (доступ по Осава–Гэрлоку)/ Gastrectomy (Oshawa–Garlock approach)	1 (3,7 %)	6 (10,4 %)	7 (8,3 %)	
ГЭ ПД (доступ по Льюису)	1 (3,7 %)	–	1 (1,1 %)	
Объем лимфаденэктомии/Volumes of lymphadenectomy				
D2/D2	25 (92,6 %)	52 (89,5 %)	77 (90,7 %)	
D3/D3	–	2 (3,5 %)	2 (2,3 %)	0,916
2S/2S	2 (7,4 %)	4 (7 %)	6 (7 %)	
Радикальность операции/Residual tumor				
R0	27 (100 %)	58 (100 %)	85 (100 %)	–
R1/R2	–	–	–	
pT/pT stage				
pT1a	2 (7,4 %)	2 (3,4 %)	4 (4,7 %)	
pT1b	3 (11,1 %)	1 (1,7 %)	4 (4,7 %)	
pT2	4 (14,8 %)	1 (1,7 %)	5 (5,9 %)	
pT3	4 (14,8 %)	6 (10,3 %)	10 (11,7 %)	
pT4a	13 (48,2 %)	42 (72,6 %)	55 (64,8 %)	
pT4b	1 (3,7 %)	6 (10,3 %)	7 (8,2 %)	
pN/pN stage				
pN0/	15 (55,6 %)	11 (18,9 %)	26 (30,6 %)	
pN1	3 (11,1 %)	8 (13,8 %)	11 (13 %)	
pN2	4 (14,8 %)	10 (17,3 %)	14 (16,4 %)	0,014
pN3a	2 (7,4 %)	16 (27,6 %)	18 (21,2 %)	
pN3b	3 (11,1 %)	13 (22,4 %)	16 (18,8 %)	
pM/Distant metastases				
pM0	25 (92,6 %)	43 (74,1 %)	68 (80 %)	
pM1	2 (7,4 %)	15 (25,9 %)	17 (20 %)	0,047
Лимфовенозная инвазия (ЛВИ)/Lymphovascular invasion (LVI)				
ЛВИ (–)/LVI negative (–)	15 (55,6 %)	9 (15,5 %)	24 (28,2 %)	
ЛВИ (+)/LVI positive (+)	12 (44,4 %)	49 (84,5 %)	61 (71,8 %)	<0,001*
Периневральная инвазия (ПНИ)/Perineural invasion (PNI)				
ПНИ (–)/PNI– negative (–)	17 (63 %)	13 (22,4 %)	30 (35,3 %)	
ПНИ (+)/PNI– positive (–)	10 (37 %)	45 (77,6 %)	55 (67,5 %)	<0,001*
pTNM Стадия/pTNM Stage				
I	7 (25,9 %)	3 (5,1 %)	10 (11,8 %)	
II	13 (48,2 %)	8 (13,8 %)	21 (24,7 %)	
III	5 (18,5 %)	32 (55,2 %)	37 (43,5 %)	<0,001*
IV	2 (7,4 %)	15 (25,9 %)	17 (20 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

невральной инвазии (ПНИ) также превалировала в группе комбинированного лечения в сравнении с хирургической – 40 (77,6 %) и 10 (37 %) случаев соответственно ($p<0,001$). При оценке патологоанатомической стадии (рTNM) стоит отметить, что в группе хирургического лечения превалировали пациенты с I – 7 (25,9 %) и II – 13 (48,2 %) стадиями заболевания, в то время как III – 32 (55,2 %) и IV – 15 (25,9 %) стадии диагностированы у подавляющего числа больных (n=47) из группы комбинированного лечения и составили 81,1 % соответственно.

Все хирургические вмешательства у больных в группе комбинированного лечения проводили с применением различных вариантов химиотерапии (табл. 3). Неоадьювантная химиотерапия была применена у 3 (5,1 %), periоперационная – у 12 (20,7 %), адъювантная химиотерапия – у 29 (49,9 %) пациентов. Циторедуктивные хирургические вмешательства в объеме CC0 выполнены 14 больным, из них ГИВХ в изолированном варианте проведена 6 (10,4 %) пациентам, 1 (1,7 %) больному на фоне неоадьювантной ПХТ, в 5 (8,6 %) случаях реализован адъювантный компонент лекарственного лечения, periоперационная системная химиотерапия применена еще у 2 (3,5 %) пациентов.

Системную полихимиотерапию проводили по схемам IF, XELOX, FOLFOX, DCF и FLOT. При выполнении схемы IF каждые 8 нед применяли иринотекан в дозе 80 мг/м², внутривенно, в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни с кальция фолинатом в дозе 500 мг/м², внутривенно, в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни, с внутривенным введением 5-фторурацила в дозе 2000 мг/м² в течение 24 ч в 1, 8, 15, 22, 29 и 35-й дни. В схеме XELOX применяли оксалиплатин в дозе 100–130 мг/м², внутривенно, в 1-й день, капецитабин 2 000 мг/м²/сут, внутрь по 2 приема с 1-го по 14-й день, каждые 3 нед. При применении схемы FOLFOX использовали оксалиплатин в дозе 85 мг/м², внутривенно и кальция фолинат в дозе 400 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 400 мг/м², внутривенно струйно с последующим внутривенным введением 5-фторурацила в дозе 2 400 мг/м² в течение 46–48 ч, каждые 2 нед. При схеме DCF применяли доцетаксел в дозе 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 750 мг/м², внутривенно, в течение 24 ч с 1-го по 5-й день, каждые 3 нед. Применение схемы FLOT начинали с одномоментного внутривенного введения доцетаксела в дозе 50 мг/м², оксалиплатина в дозе 85 мг/м² и кальция фолината в дозе 200 мг/м² с последующей внутривенной инфузией 5-фторурацила в дозе 2 600 мг/м², внутривенно, в течение 24 ч в 1-й день, с последующим применением каждые 2 нед.

При ГИВХ использовали комбинацию митомицина С в дозе 20 мг/м² с цисплатином в дозе 75 мг/м².

Изолированную ГИВХ проводили больным по завершении оперативного вмешательства без использования системной вариантовой химиотерапии, комбинированную ГИВХ выполняли в сочетании с вариантовой системной химиотерапией.

Неоадьювантная химиотерапия по схеме FLOT (4 курса) проведена 3 (5,1 %) пациентам с последующей операцией. Самую большую группу составили больные с послеоперационной (адъювантной) системной моно- и полихимиотерапией – 29 (50 %) человек. Монохимиотерапия выполнена 2 (3,4 %) больным. Системная послеоперационная ПХТ проведена 27 больным по схемам: IF – 1 (1,7 %), XELOX – 16 (27,7 %), FOLFOX – 1 (1,7 %), DCF – 9 (15,5 %). При периоперационной цитостатической терапии преимущественно применялись препараты таксанового ряда. По 4 цикла ПХТ по схеме FLOT до и после операции проведено 10 (17,3 %) пациентам. Еще 2 (3,4 %) больным выполнено по 3 курса пред- и послеоперационной системной таксансодержащей химиотерапии по схеме DCF. Изолированная ГИВХ проведена 6 (10,4 %) больным, с часовой интраоперационной экспозицией препаратов платины и алкилирующего антибиотика. Сочетание ГИВХ с неоадьювантной ПХТ на основе препаратов таксанового ряда использовалось у 1 (1,7 %) больного. ГИВХ в комбинации с адъювантным лечением проведена у 5 больных (8,6 %), из них у 4 (6,9 %) пациентов послеоперационная системная ПХТ заключалась в выполнении 6 курсов по схеме XELOX, у 1 (1,7 %) больного проведено 3 курса по схеме DCF. Периоперационная системная химиотерапия в сочетании с ГИВХ проведена 2 (3,5 %) пациентам, 1 (1,7 %) больному выполнена системная ПХТ по схеме XELOX по 6 курсов в пред- и послеоперационном периоде и еще 1 (1,7 %) пациенту проведена ПХТ по схеме FLOT 4 + 4 (табл. 3).

У 44 больных дополнительной группы выполнено от 2 до 7 сеансов ВАХД в сочетании с системной химиотерапией. Учитывая хорошую переносимость ВАХД при длительном поддержании пневмoperitoneума, применяли мелкодисперсную взвесь циспластина в дозе 7,5 мг/м² или доксорубицина в дозе 1,5 мг/м² на 150 мл физиологического раствора, способствующую оптимальному проникновению химиопрепаратов в пораженные ткани без развития системной токсичности. У 29 женщин в процессе комбинированного паллиативного лечения выявлены экстраабдоминальные проявления РЖ в виде поражения яичников, что потребовало выполнения у 14 (48,3 %) из них циторедуктивных билатеральных тубовариоэктомий во время очередных сеансов ВАХД.

Результаты

При оценке результатов лечения 44 больных в дополнительной группе после применения системной химиотерапии в комбинации с ВАХД не

Таблица 3/Table 3

Распределение больных в группе комбинированного лечения в зависимости от вариантов и схем химиотерапевтического лечения

Distribution of patients in the combined treatment group, depending on the options and regimens of chemotherapy

Вариант химиотерапии/ Types chemotherapy	Mitomycin C + cisplatin	Схемы химиотерапии/Chemotherapy (CT) regimen						Всего/ Total
		Calcium folinate + 5 FU	IF	XELOX	FOLFOX	DCF	FLOT	
Неoadъювантная/ Neoadjuvant	—	—	—	—	—	—	3 (5,1 %)	3 (5,1 %)
Адъювантная/Adjvant	—	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)	16 (27,7 %)	1 (1,7 %)	9 (15,5 %)	—	29 (50 %)
Периоперационная / Perioperative CT	—	—	—	—	—	2 (3,4 %)	10 (17,3 %)	12 (20,7 %)
ГИВХ/HIPEC	6 (10,4 %)	—	—	—	—	—	—	6 (10,4 %)
ГИВХ + неoadъювантная XT/ Neoadjuvant CT + HIPEC	—	—	—	—	—	—	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)
ГИВХ + адъювант/ Adjuvant + HIPEC	—	—	—	4 (6,9 %)	—	1 (1,7 %)	—	5 (8,6 %)
ГИВХ + периоперационная/ Perioperative CT + HIPEC	—	—	—	1 (1,7 %)	—	—	1 (1,7 %)	2 (3,5 %)
Итого/Total	6	2	1	21	1	12	15	58

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Распределение послеоперационных осложнений у больных, получавших хирургическое и комбинированное лечение

Distribution of postoperative complications in surgical and surgical + CT groups

Вид осложнений/ Types of complications	Количество осложнений в группах/ Number of complications in the study groups		Суммарное количество осложнений в группах/ Total number of complications in the study groups (n=85)	Степень тяжести послеоперационных осложнений (C–D)/ Clavien–Dindo Classification
	Хирургия/ Surgery (n=27)	Хирургия + XT/ Surgery + CT (n=58)		
Лимфорея/Lymphorrhea	1 (3,7 %)	2 (3,4 %)	3 (3,5 %)	I
Пневмония/Pneumonia	1 (3,7 %)	5 (8,7 %)	6 (7 %)	II
Плеврит/Pleurisy	1 (3,7 %)	4 (6,9 %)	5 (5,9 %)	
Острый панкреатит с абсцедированием/ Pancreatic abscess	—	3 (5,2 %)	3 (3,5 %)	IIIa
Несостоительность эзофагоэнтероанастомоза/ Anastomotic leakage	—	1 (1,7 %)	1 (1,2 %)	
Спаечная тонкокишечная непроходимость/ Adhesive small bowel obstruction	2 (7,4 %)	1 (1,7 %)	3 (3,5 %)	IIIb
Деструктивный панкреатит (абсцедирование)/Pancreatic abscess	1 (3,7 %)	—	1 (1,2 %)	
Кровотечение/Bleeding	—	1 (1,7 %)	1 (1,2 %)	
ОНМК/Acute cerebrovascular event	1 (3,7 %)	—	1 (1,2 %)	IVa
Кровотечение (на фоне деструктивного панкреатита)/Bleeding	1 (3,7 %)	—	1 (1,2 %)	IVb
Летальный исход/Death of patient	—	—	—	V
Всего/Total	8 (29,6 %)	17 (29,2 %)	25 (29,4 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

выявлено отклонений в течении раннего и позднего послеоперационного периодов. В хирургической и комбинированной группах из 85 оперированных больных с локализованным, местнораспространенным и первично-диссеминированным опухолевым процессом осложнения различной степени тяжести возникли у 25 (24,7 %) пациентов (табл. 4).

Осложнения, не требующие выполнения хирургических вмешательств, I–II степени по Clavien–Dindo выявили у 18 (21,1 %) больных, малоинвазивное хирургическое лечение с применением местной или внутривенной анестезии проведено у 9 (10,6 %) пациентов (III степень по Clavien–Dindo), повторные операции (IIIb и IVb степени по Clavien–Dindo) выполнены у 6 (7 %) больных. Послеоперационной летальности не было.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 9 до 96 мес (рис. 1, 2). Медиана ОВ у больных хирургической, комбинированной и дополнительной групп составила 58 [95 % CI: 32–84], 30 [95 % CI: 26–36] и 13 [95 % CI: 12–14] мес соответственно (рис. 3). Медиана выживаемости у больных IV стадией в группе комбинированного лечения (циторедукция с ГИВХ и вариантной системной ПХТ) составила 17 мес [95 % CI: 13–19], ($p=0,141$).

Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных РЖ у больных молодого возраста, отчетливо прослеживается проблема в сравнительной оценке как

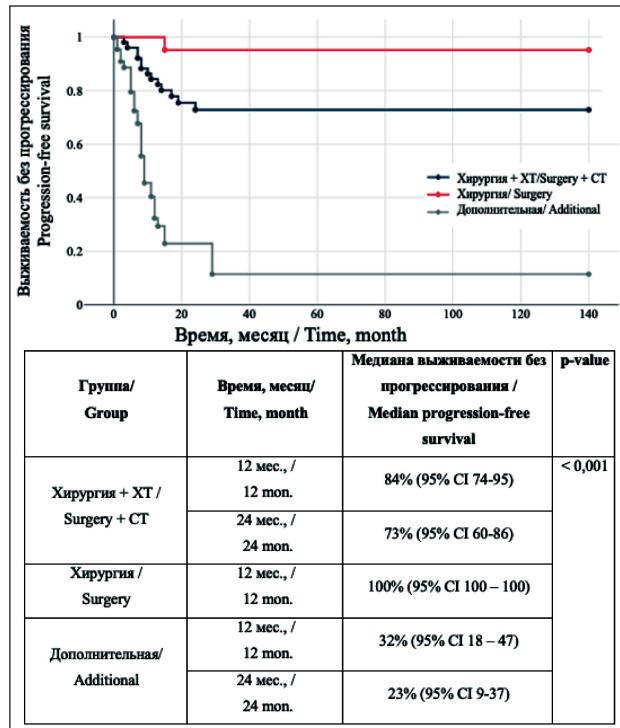
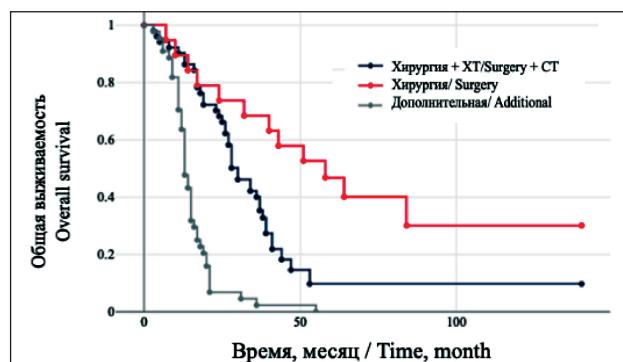


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в исследуемых группах по методу Каплан–Майера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1 Progression-free survival in the study groups according to the Kaplan–Mayer method. Note: created by the authors

БРВ, так и ОВ по отношению к пациентам старших возрастных групп [9–14]. Несмотря на известные неблагоприятные клинико-морфологические характеристики, при популяционном анализе в серии исследований молодой возраст как независимый фактор прогноза обуславливает благоприятные исходы комбинированного лечения в сравнении с более пожилыми больными [9–11]. Так, Z. Wang et al., проведя ретроспективный анализ пациентов с РЖ в группах до и после 40 лет, перенесших радикальные операции, сообщают о сравнительно высоких показателях общей 5-летней выживаемости – 60,8 и 53,7 % ($p=0,017$) у пациентов молодого возрас-



Группа/ Group	Время, месяц/ Time, month	Медиана общей выживаемости/ Median overall survival	p-value
Хирургия + ХТ / Surgery + CT	12 мес., / 12 mon.	90% (95% CI 82–98)	< 0,001
	24 мес., / 24 mon.	68% (95% CI 55–81)	
	36 мес., / 36 mon.	40% (95% CI 26–54)	
	48 мес., / 48 mon.	15% (95% CI 3–26)	
Хирургия / Surgery	12 мес., / 12 mon.	89% (95% CI 76–100)	
	24 мес., / 24 mon.	74% (95% CI 54–93)	
	36 мес., / 36 mon.	68% (95% CI 48–89)	
	48 мес., / 48 mon.	58% (95% CI 36–80)	
	60 мес., / 6 mon.	47% (95% CI 24–69)	
	12 мес., / 12 mon.	64% (95% CI 49–78)	
Дополнительная/ Additional	24 мес., / 24 mon.	7% (95% CI 0–14)	
	36 мес., / 36 mon.	2% (95% CI 0–7)	
	12 мес., / 12 mon.	64% (95% CI 49–78)	
Группа/ Group	Медиана ОВ, месяц/ Median OS, month		
Хирургия + ХТ / Surgery + CT	30 (95% CI 26–36)		
Хирургия / Surgery	58 (95% CI 32–84)		
Дополнительная/ Additional	13 (95% CI 12–14)		

Рис. 2. Общая выживаемость в исследуемых группах по методу Каплан–Майера.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival in the study groups according to the Kaplan–Mayer method. Note: created by the authors

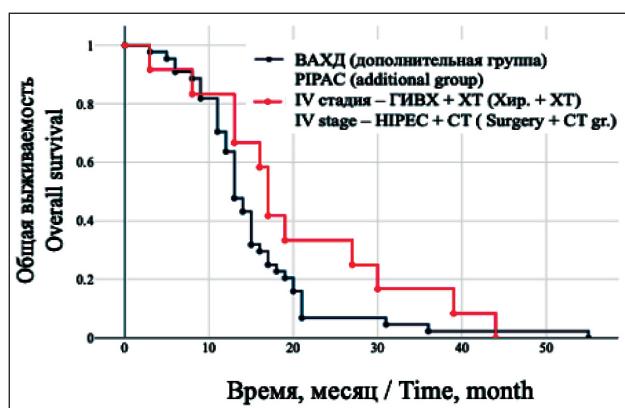


Рис. 3. Общая выживаемость в группах дополнительного и IV стадии (ГИВХ + ПХТ) комбинированного лечения по методу Каплан–Майера. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival in the groups of additional (PIPAC) and IV stage (HIPEC + CT) surgical + CT treatment according to the Kaplan–Mayer method. Note: created by the authors

та [5]. В китайском исследовании при сравнении радикально оперированных больных РЖ до 45 и старше 50 лет за период 3-летнего наблюдения также не выявлено существенной разницы при оценке общей выживаемости, составляющей 70,4 и 75,9 % ($p=0,3881$), при сопоставимой частоте регионарных рецидивов либо отдаленного метастазирования, которые отмечены в 40,7 и 43,5 % соответственно ($p=0,514$) [15]. Однако большинство авторов представляют неудовлетворительные показатели ОВ при лечении РЖ у больных молодого возраста, что, безусловно, связано с факторами опухолевой агрессии, а также частой диагностикой опухолевого процесса с обширной местной распространенностью или с первичной диссеминацией [7–8, 16]. Неоднородность полученных данных, скорее всего, обусловлена отсутствием четко регламентируемого возрастного критерия, и под понятием «молодой возраст» авторы понимают разные возрастные диапазоны, варьирующие от 18 до 30, 40, 45 и порой достигающие 50 лет [17–18]. В нашем исследовании проведен анализ молодых пациентов в возрасте от 18 до 45 лет. Распределение при постановке диагноза сопоставимо с общемировыми показателями и отражает незначительное преобладание женщин, что, по мнению ряда исследователей, может быть связано с малоизученными особенностями гормонального фона, влияющего на реализацию патологического процесса [19–20].

Проблема лимфогенного метастазирования остается дискуссионной при РЖ у молодых пациентов. Так, анализ возраста 22 808 больных, перенесших радикальное хирургическое лечение с различным уровнем лимфодиссекции (D1/D2) по поводу опухолей pT1–T4, выявил более частое поражение регионарного лимфатического аппарата у пациентов в возрасте 20–39 (69,6 %) и 40–49 лет (66,1 %) в сравнении с пожилыми больными 60–69 (61,8 %) и 70–79 лет (57,8 %) соответственно

($p<0,001$) [21]. Как и в большинстве опубликованных работ, анализ в данном исследовании показал превалирование у молодых больных РЖ агрессивных факторов неудовлетворительного прогноза, таких как: Borrmann III–IV, низкодифференцированная adenокарцинома (без/или в комбинации с перстневидноклеточным компонентом), ЛВИ и ПНИ. Компенсированный соматический статус у молодых пациентов сопряжен с возможностью интенсификации программ периоперационного комбинированного лечения, адекватной безопасной своевременной коррекцией послеоперационных осложнений и, как следствие, достижением благоприятных непосредственных результатов, что продемонстрировано в нашем исследовании. Однако контрверсией для данного утверждения является совокупность факторов, имеющихся у «молодых пациентов»: отсутствие специфических жалоб на ранних стадиях заболевания, выявление распространенных стадий на этапе постановки диагноза, факторы агрессии опухоли, которые сопряжены с более ранним метахронным перитонеальным рецидивом и неудовлетворительными показателями ОВ [9–11]. В представленном исследовании низкие показатели ОВ в группе комбинированного лечения обусловлены превалированием распространенных новообразований, а также разнородными вариантами и схемами проведенного лекарственного лечения. Медиана ОВ для групп хирургического и комбинированного лечения составила 58 и 30 мес, что указывает на своевременность радикальной операции. Стоит отметить, что широкое внедрение и стандартизация периоперационных программ лекарственной терапии (FLOT-4) [22, 23] продемонстрировали повышение показателей медианы ОВ до 50 мес у пациентов с РЖ всех возрастных групп. В свою очередь, остается нерешенным вопрос о более детальном изучении возникновения, а также особенностей течения спорадического РЖ среди пациентов молодого и более старшего возрастов. В недавно опубликованном исследовании проведен анализ комбинированного лечения у больных РЖ моложе и старше 50 лет, где лекарственный компонент предоперационной и послеоперационной терапии проводился по схеме FLO(T)-4 с применением доцетаксела или без него, с оценкой реализации всех циклов неоадьювантного (95,7 и 91,1 %, $p=0,208$) и адьюватного лечения (74 и 38,8 %, $p<0,001$) для обеих возрастных групп [24]. Стоит отметить, что в группе молодых пациентов, получавших послеоперационную ПХТ, выполнялись более расширенные хирургические вмешательства в объеме гастрэктомии (68,2 и 55,5 %, $p=0,006$), при сопоставимой частоте R0-резекций (78,3 и 82,1 %, $p=0,516$). Аденокарцинома высокой степени злокачественности G3/G4 встречалась чаще у молодых пациентов (91,1 и 67,2 %, $p<0,001$), что отражалось в превалировании pN+ (67,4 и 55,3 %, $p=0,012$) и pM+ (23,3 и 12 %, $p=0,001$) в сравнении с более

пожилыми больными. Отмечено преобладание локальных рецидивов у больных моложе 50 лет (50,8 и 33,2 %, $p=0,003$) и, как следствие, более высоких показателей опухоль-специфической летальности (94,4 и 78,2 %, $p=0,024$), при медианах БРВ и ОВ, составивших 25,6 ($p=0,006$) и 50,5 ($p=0,920$) мес, и недостигнутых значений этих показателей у больных более возрастной группы.

В исследование вошли больные с ГИВХ (n=14), у которых проведены различные схемы комбинированного лекарственного лечения либо самостоятельной циторедукции в объеме СС0, дополненной ГИВХ при индексе перитонеального канцероматоза менее 7 баллов. Синкетизм комбинированного лечения, а также полученная в нашем исследовании медиана ОВ, достигшая 17 мес, не позволяют должным образом оценить несомненный вклад мульмодальных подходов при интенсификации лечения у больных молодого возраста. Однако в исследовании III фазы GASTRIPEC-1 у первично-диссеминированных больных РЖ анализируют системную периоперационную лекарственную терапию в комбинации с полной циторедукцией (СС-0) в сочетании (СС-Н) или отсутствие (СС-А) ГИВХ [25]. Полученные данные соответствовали идентичным показателям медианы ОВ, составившей для обеих групп 14,9 мес ($p=0,1667$), при более скромных показателях БРВ для больных без локального лекарственного перитонеального контроля, составивших 3,5 и 7,1 мес ($p=0,047$). Неудовлетворительные данные ОВ, скорее всего, связаны с включением больных с индексом PCI от 7 до 13 баллов и более, а также пожилых коморбидно отягощенных пациентов, функционально не подходящих для триплетных таксанодержащих схем (например, FLOT-4) при выборе вариантов лекарственного лечения, т. к. у менее половины (47,6 %) больных был реализован полный цикловой стандарт запланированной периоперационной лекарственной терапии. Многообещающие результаты на основании персонализированного выбора лекарственных агентов при циторедукции (PCI менее 12 баллов) у больных РЖ в комбинации с ГИВХ получены томскими коллегами (В.А. Маркович и соавт., 2023), продемонстрировавшими у больных, получавших FOLFIRI + HIPEC, медиану ОВ, равную 22,2 мес, а при стандартных схемах периоперационного лечения с ГИВХ – 18,7 мес [26].

В дополнительной группе с применением ВАХД при первично-диссеминированном РЖ

(PCI более 7 баллов) у молодых пациентов показатели 1-годичной выживаемости составили 64 % ($p=0,141$) при медиане ОВ 13 мес, что сопоставимо с данными систематического анализа, проведенного A. Case et al. (2022). Авторы проанализировали результаты лечения 751 больного с перитонеальным канцероматозом на фоне РЖ при 1-годичной ОВ, равной 49,8–77,9 %, и показателях ОВ, варьирующихся от 8 до 19,1 мес [27]. Однако применение ГИВХ и ВАХД остается прерогативой специализированных высокопотоковых онкологических центров, а неудовлетворительные результаты паллиативных резекций желудка освещены в известном исследовании III фазы REGATTA. Новый взгляд на устоявшуюся парадигму места паллиативных резекций желудка при первично-диссеминированных процессах внесли H. An et al. [28], изучавшие вклад хирургии при мультимодальном лечении РЖ у молодых пациентов. Анализ показал, что самые высокие показатели медианы ОВ достигнуты в группах тримодального (хирургия + химиолучевая терапия) и комбинированного (хирургия + ХТ) лечения, составившие 15 и 14 мес соответственно, а относительно неудовлетворительные результаты продемонстрированы при изолированном хирургическом лечении и самостоятельной ПХТ – 9 и 7 мес соответственно.

Заключение

Анализ полученных данных указывает на асимптомное течение РЖ у молодых больных, что обуславливает позднюю обращаемость за квалифицированной онкологической помощью, а наличие определенных морфологических признаков и факторов неблагоприятного прогноза сопряжено с фульминантным течением онкологического процесса. Однако отсутствие коморбидности и удовлетворительный функциональный статус молодых пациентов дают возможность для реализации агрессивных мультиодальных подходов не только в отношении первичного опухолевого очага, но и при синхронном варианте интраабдоминального поражения. Клинико-генетическая гетерогенность РЖ среди пациентов молодого возраста требует внедрения методик секвенирования нового поколения (NGS) для анализа мутационно-популяционного фона с возможностью применения молекулярно-направленной терапии, что в перспективе улучшит отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020; 70(4): 313. doi: 10.3322/caac.21609.
- Camargo M.C., Anderson W.F., King J.B., Correa P., Thomas C.C., Rosenberg P.S., Ehemann C.R., Rabkin C.S. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. Gut. 2011; 60(12): 1644–9. doi: 10.1136/gut.2010.236737.
- Isobe T., Hashimoto K., Kizaki J., Miyagi M., Aoyagi K., Koufuji K., Shirouzu K. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. Oncol Rep. 2013; 30(1): 43–9. doi: 10.3892/or.2013.2467.
- Hsieh F.J., Wang Y.C., Hsu J.T., Liu K.H., Yeh C.N. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. J Surg Oncol. 2012; 105(3): 304–9. doi: 10.1002/jso.22084.
- Wang Z., Xu J., Shi Z., Shen X., Luo T., Bi J., Nie M. Clinicopathologic characteristics and prognostic of gastric cancer in young patients. Scand J Gastroenterol. 2016; 51(9): 1043–9. doi: 10.1080/00365521.2016.1180707.

6. Lee J.H., Ryu K.W., Lee J.S., Lee J.R., Kim C.G., Choi I.J., Park S.R., Kook M.C., Kim Y.W., Bae J.M. Decisions for extent of gastric surgery in gastric cancer patients: younger patients require more attention than the elderly. *J Surg Oncol.* 2007; 95(6): 485–90. doi: 10.1002/jso.20707.
7. Takatsu Y., Hiki N., Nunobe S., Ohashi M., Honda M., Yamaguchi T., Nakajima T., Sano T. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer.* 2016; 19(2): 472–78. doi: 10.1007/s10120-015-0484-1.
8. Rona K.A., Schwameis K., Zehetner J., Samakar K., Green K., Samaan J., Sandhu K., Bildzukewicz N., Katkhouda N., Lipham J.C. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol.* 2017; 115(4): 371–75. doi: 10.1002/jso.24533.
9. Kim K.H., Kim Y.M., Kim M.C., Jung G.J. Analysis of prognostic factors and outcomes of gastric cancer in younger patients: a case control study using propensity score methods. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3369–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3369.
10. Liu S., Feng F., Xu G., Liu Z., Tian Y., Guo M., Lian X., Cai L., Fan D., Zhang H. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer.* 2016; 16: 478. doi: 10.1186/s12885-016-2489-5.
11. Park J.C., Lee Y.C., Kim J.H., Kim Y.J., Lee S.K., Hyung W.J., Noh S.H., Kim C.B. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* 2009; 99(7): 395–401. doi: 10.1002/jso.21281.
12. Smith B.R., Stabile B.E. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very young. *Arch Surg.* 2009; 144(6): 506–10. doi: 10.1001/archsurg.2009.77.
13. Saito H., Takaya S., Fukumoto Y., Osaki T., Tatebe S., Ikeguchi M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Yonago Acta Med.* 2012; 55(3): 57–61.
14. Zhou L., Jiang Z., Gu W., Han S. STROBE-clinical characteristics and prognosis factors of gastric cancer in young patients aged ≤30 years. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(26). doi: 10.1097/MD.00000000000026336.
15. Huang Q., Zheng X., Jiao Y., Lei Y., Li X., Bi F., Guo F., Wang G., Liu M. A Distinct Clinicopathological Feature and Prognosis of Young Gastric Cancer Patients Aged ≤ 45 Years Old. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.674224.
16. Braga-Neto M.B., Carneiro J.G., de Castro Barbosa A.M., Silva J.S., Maia D.C., Maciel F.S., de Alcântara R.J.A., Vasconcelos P.R.L., Braga L.L.B.C. Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 131. doi: 10.1186/s12885-018-3995-4.
17. Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults with Cancer. Report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, LIVES-TRONG Young Adult Alliance. 2006. 104 p.
18. Parsons H.M., Harlan L.C., Lynch C.F., Hamilton A.S., Wu X.C., Kato I., Schwartz S.M., Smith A.W., Keel G., Keegan T.H. Impact of cancer on work and education among adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(19): 2393–400. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6333.
19. Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(2): 256–63. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.256.
20. Zhou F., Xu Y., Shi J., Lan X., Zou X., Wang L., Huang Q. Expression profile of E-cadherin, estrogen receptors, and P53 in early-onset gastric cancers. *Cancer Med.* 2016; 5(12): 3403–11. doi: 10.1002/cam4.931.
21. Wang Z.K., Lin J.X., Li P., Xie J.W., Wang J.B., Lu J., Chen Q.Y., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang C.M., Zheng C.H. Higher Risk of Lymph Node Metastasis in Young Patients with Early Gastric Cancer. *J Cancer.* 2019; 10(18): 4389–96. doi: 10.7150/jca.30260.
22. Al-Batran S.E., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H.G., Haag G.M., Luley K.B., Schmiegel W.H., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Thuss-Patiience P.C., Fischbach W., Trojan J., Koenigsmann M., Pauligk C., Goetze T.O., Jaeger E., Meiler J., Schuler M.H., Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(s15).
23. Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H., Haag G.M., Luley K., Folprecht G., Probst S., Thuss-Patiience P., Trojan J., Koenigsmann M., Lindig U., Pohl M., Kasper S., Moehler M., Goetze T.O., Schuler M., Jaeger E., Hofheinz R.D. LBA27_PR: Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: Updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *Ann. Oncol.* 2017; 28(s5). doi: 10.1093/annonc/mdx440.019.
24. Rompen I.F., Nienhüser H., Crovrsanin N., Musa J., Haag G.M., Longerich T., Fiedler T., Müller-Stich B.P., Sisic L., Billeter A.T. Clinical Characteristics and Oncological Outcomes of Surgically Treated Early-Onset Gastric Adenocarcinoma – a Retrospective Cohort Study. *J Cancer.* 2023; 14(9): 1470–78. doi: 10.7150/jca.82876.
25. Rau B., Lang H., Koenigsrainer A., Gockel I., Rau H.G., Seeliger H., Lerchenmueller C., Reim D., Wahba R., Angele M., Heeg S., Keck T., Weimann A., Topp S., Piso P., Brandl A., Schuele S., Jo P., Pratschke J., Wegel S., Rehders A., Moosmann N., Gaedcke J., Heinemann V., Trips E., Loeffler M., Schlag P.M., Thuss-Patiience P. Effect of Hyperthermic Intrapерitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(2): 146–56. doi: 10.1200/JCO.22.02867.
26. Маркович В.А., Тузиков С.А., Родионов Е.О., Попова Н.О., Цыганов М.М., Миллер С.В., Подолько Д.В., Цыденова И.А., Ибрагимова М.К., Литвиаков Н.В. Комбинированное лечение больных раком желудка IV стадии с канцероматозом брюшины. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 24–34. [Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyanov M.M., Miller S.V., Podolko D.V., Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. Combined modality treatment of patients with stage IV gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 24–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-24-34.
27. Case A., Prosser S., Peters C.J., Adams R., Gwynne S.; PIPAC UK Collaborative. Pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) for gastric cancer with peritoneal metastases: A systematic review by the PIPAC UK collaborative. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 180. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103846.
28. An H., Wang P.Y., Liu Y.C. Palliative Gastrectomy Improves the Survival of Patients with Metastatic Early-Onset Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Curr Oncol.* 2023; 30(9): 7874–90. doi: 10.3390/curonco130090572.

Поступила/Received 06.05.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 08.11.2024
Принята к публикации/Accepted 12.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Пугаев Дмитрий Михайлович**, хирург-онколог, сотрудник 2-го онкологического отделения (абдоминальной онкологии), ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1205-4773. ORCID: 0000-0002-4941-973X.
- Рябов Андрей Борисович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.
- Хомяков Владимир Михайлович**, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением (по науке) отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4081-7701. Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000.
- Колобаев Илья Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением (по клинике) отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт

им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1382-5529. Author ID (Scopus): 34872557800. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Кострыгин Александр Константинович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3112-0170.

Александров Олег Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным онкологическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; научный сотрудник торакального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7170-8030. ORCID: 0000-0002-4131-9179.

Погосян Гегам Степанович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0046-2817.

Соболев Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6280-1731. ORCID: 0000-0001-5305-4705.

Чайка Анна Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6781-1890. Researcher ID (WOS): AAH-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID: 0000-0002-2178-9317.

Уткина Анна Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9394-9105.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Пугаев Дмитрий Михайлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Рябов Андрей Борисович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хомяков Владимир Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Колобаев Илья Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кострыгин Александр Константинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Александров Олег Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, статистическая обработка.

Погосян Гегам Степанович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Соболев Дмитрий Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чайка Анна Валентиновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уткина Анна Борисовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Любченко Людмила Николаевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry M. Pugaev, MD, Surgical Oncologist, Oncosurgery Department No. 2 (abdominal oncology), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4941-973X.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology and Rentgenology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Head of the Department of Thoracoabdominal Cancer Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Vladimir M. Khomyakov, MD, PhD, Head of Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): W-4911-2019. Author ID (Scopus): 56740937000. ORCID: 0000-0001-8301-4528.

Ilya V. Kolobaev, MD, PhD, Head of Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 34872557800. ORCID: 0000-0002-3573-6996.

Alexander K. Kostrygin, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal 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).

Oleg A. Aleksandrov, MD, PhD, Head of the Surgical Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia; Researcher, Thoracic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4131-9179.

Gegam S. Pogosyan, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal 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: 0000-0002-0046-2817

Dmitry D. Sobolev, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal 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: 0000-0001-5305-4705.

Anna V. Chayka, MD, PhD, Researcher, Department of Thoracoabdominal Surgical Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-1566-2020. Author ID (Scopus): 57200366803. ORCID 0000-0002-2178-9317.

Anna B. Utkina, MD, PhD, Researcher, Thoracic and Abdominal 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: 0000-0002-9394-9105.

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry M. Pugaev: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Andrey B. Ryabov: study conception, study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir M. Khomyakov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilya V. Kolobaev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander K. Kostrygin: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Oleg A. Aleksandrov: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, statistical processing.

Gegam S. Pogosyan: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Dmitry D. Sobolev: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna V. Chayka: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anna B. Utkina: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Liudmila N. Lyubchenko: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study analysis, scientific management.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю., Беляев А.М. Влияние режима фракционирования дозы адьювантной лучевой терапии на косметические результаты у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций с одномоментной установкой эндопротеза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 22–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31

For citation: Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Tabagua T.T., Zernov K. Yu., Belyaev A.M. Impact of dose fractionation regimen of adjuvant radiotherapy on cosmetic outcomes after immediate breast reconstruction. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 22–31. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-22-31

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА КОСМЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С ОДНОМОМЕНТНОЙ УСТАНОВКОЙ ЭНДОПРОТЕЗА

Ж.В. Брянцева¹, С.Н. Новиков¹, Д.Г. Ульрих^{1,2}, П.В. Криворотко¹,
И.А. Акулова¹, Т.С. Яганова¹, Т.Т. Табагуа¹, К.Ю. Зернов¹, А.М. Беляев¹

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

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

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

Аннотация

Доказательная база безопасности использования режима гипофракционирования (ГФ) у больных раком молочной железы (РМЖ) после реконструктивно-пластических операций (РПО) с одномоментной установкой эндопротезов ограничена. Цель исследования – ретроспективный анализ хирургического лечения больных РМЖ с использованием РПО и послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) в режимах классического (КФ) и умеренного гипофракционирования (ГФ) дозы. Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 219 больных РМЖ, которым проведено комбинированное лечение, включающее в себя РПО в объеме мастэктомии с одномоментной установкой тканевого экспандера или постоянного имплантата, и послеоперационная ЛТ. Все больные были разделены на две группы в соответствии с режимом фракционирования: классического – 22–25 фракций с РОД 2 Гр (n=97) и умеренного гипофракционирования – 15–16 сеансов с РОД 2,66–2,7 Гр (n=122). У всех больных выполнен анализ частоты возникновения реконструктивных неудач (РН), капсулярных контрактур (КК) III или IV степени по Бейкеру. Результаты. Облучение в режиме КФ проведено 97 пациенткам: РПО с экспандером – 55, после РПО с имплантатом – 42 больным. Медиана наблюдения – 61 мес. Осложнения установлены у 34 (35,1 %) из 97 женщин: РН – у 22 (22,7 %), КК – у 12 (12,4 %) пациенток. Медиана времени до возникновения РН составила 8 мес, КК – 48,5 мес. При облучении на экспандере не встречались случаи КК (0 %), РН составляли 25,5 %. При облучении на имплантате КК выявлены в 28,6 % и РН – в 19 % случаев. В группе ГФ хирургическое лечение с установкой экспандера и имплантата выполнялось в 41 и 81 случае. Осложнения после лечения в режиме ГФ возникли у 51 (41,8 %) из 122 больных, медиана наблюдения – 34 мес. РН выявлены у 22,1 % больных, медиана – 9 мес. КК – у 24 (19,7 %) женщин с медианой 27 мес. При облучении в режиме ГФ на экспандере КК наблюдались в 4,9 %, РН – в 39 % случаев. При облучении на имплантате КК выявлены в 27,2 %, РН – в 13,6 % случаев. Не наблюдалось значимых различий в возникновении общего числа осложнений между двумя режимами фракционирования дозы ($p=0,19$). При облучении на экспандере частота возникновения КК и РН между группами не различалась ($p=0,18$ и $p=0,12$). При проведении ЛТ на имплантате значимых различий в возникновении КК и РН также не получено ($p=0,52$ и $p=0,42$). Заключение. При использовании режимов КФ и ГФ достоверных различий в частоте возникновения осложнений не получено.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционирование, реконструкция молочной железы, капсулярная контрактура, реконструктивная неудача.

IMPACT OF DOSE FRACTIONATION REGIMEN OF ADJUVANT RADIOTHERAPY ON COSMETIC OUTCOMES AFTER IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION

**Zh.V. Bryantseva¹, S.N. Novikov¹, D.G. Ulrikh^{1,2}, P.V. Krivorotko¹,
I.A. Akulova¹, T.S. Yaganova¹, T.T. Tabagua¹, K.Yu. Zernov¹, A.M. Belyaev¹**

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Background. Evidence for the safety of using the hypofractionation (HF) regimen after immediate breast reconstruction (IBR) in patients with breast cancer is not well documented. **The purpose of the study** was a retrospective analysis of surgical treatment with IBR and postoperative radiation therapy (RT) in conventional fractionated (CF) and hypofractionated (HF) regimens in breast cancer patients. **Material and Methods.** A retrospective analysis of treatment outcomes was carried out in 219 breast cancer patients who underwent mastectomy with IBR using permanent implant or tissue expander. All patients received postoperative RT: 97 received CF RT (22–25 fractions of 2 Gy) and 122 HF RT (15–16 fractions of 2.66–2.7 Gy). Cosmetic complications were represented by reconstructive failure (RF). All patients underwent an analysis of the incidence of reconstructive failures (RF) or capsular contracture (CC) (Baker III–IV). **Results.** CF RT was performed in 97 women: 55 – after IBR using tissue expander and 42 using permanent implant. The median follow-up time was 61 months. Complications were observed in 37 women (35.1%): RF in 22 cases (22.7%) and CC in 12 (12.4%) cases. The median time to RF was 8 months, CC – 48.5 months. After RT to the tissue expander, CC rate was 0%, RF – 25.5%. After RT to the implants, CC was revealed in 28.6%, RF in 19% cases. In patients who received HF RT, cosmetic complications were detected in 51 (41.8%) of 122 patients. The median follow-up time was 34 months. RF was revealed in 22.1% cases, the median time was 9 months. CC was observed in 24 women (19.7%) with the median time of 27 months. After HF RT to the expander, CC was observed in 4.9%, RF in 39% of cases. After RT to the implant, CC was detected in 27.2%, RF in 13.6% of cases. No significant differences in the risk of complication between patients who received conventional or hypofractionated RT were found ($p=0.19$). After RT to the expander, no differences ($p=0.18$ and $p=0.12$). After RT to the implant, there were also no differences in the frequency of CC and RF ($p=0.52$ and $p=0.42$). **Conclusion.** There were no significant differences in the frequency of cosmetic complications after postoperative radiotherapy in conventional fractionation or moderate hypofractionation regimens.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionation, reconstruction, capsular contracture, reconstructive failure.

Введение

На протяжении последних десятилетий отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества мастэктомий в сочетании с реконструктивно-пластическими операциями (РПО) у больных раком молочной железы (РМЖ), в том числе у пациенток с новообразованиями больше 5 см и/или с поражением регионарных лимфоузлов [1]. Результаты проспективных рандомизированных исследований и данные метаанализов указывают на настоятельную необходимость проведения адьювантной лучевой терапии (ЛТ) у этой категории больных [2, 3]. Следует отметить, что проведение ЛТ после РПО приводит к существенному ухудшению косметических результатов: увеличению частоты капсуллярных контрактур, особенно при ЛТ после установки постоянного имплантата, и повышению частоты реконструктивных неудач, в первую очередь при облучении после установки

экспандера [4–6]. В связи с этим в последние годы предпринимаются активные попытки снижения нежелательных косметических последствий адьювантной лучевой терапии после РПО, в частности,лагаются новые принципы планирования необходимых объемов облучения [7].

В настоящее время происходят существенные изменения в стандартах лучевого лечения больных РМЖ, в частности, на смену режимам «классического фракционирования дозы» (облучение с разовой дозой 2 Гр до 46–50 Гр) приходят режимы умеренного и ультрагипофракционирования с разовой дозой от 2,66 до 5,2 Гр [8, 9]. В литературе имеются указания на то, что данные режимы подведения дозы могут ассоциироваться с увеличением частоты возникновения постлучевых фиброзов, отеков и индурации молочной железы [10, 11]. К сожалению, влияние указанных режимов облучения на риск возникновения нежелательных

косметических эффектов после выполнения РПО с последующей лучевой терапией исследовано недостаточно [11–13].

По этой причине **целью исследования** явился ретроспективный анализ частоты осложнений после РПО и послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы или при использовании режимов умеренного гипофракционирования.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 259 больных РМЖ, проходивших облучение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова МЗ РФ с 2015 по 2022 г. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы тканевым экспандером или постоянным имплантатом. После завершения хирургического этапа лечения всем больным проводилась послеоперационная лучевая терапия на область мягких тканей передней грудной клетки и зон регионарного лимфооттока. Больные были разделены на две группы в соответствии с режимом фракционирования дозы. В группу классического фракционирования дозы с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и проведением 22–25 фракций облучения включены 128 пациенток. Облучение в режиме гипофракционирования с РОД 2,66–2,7 Гр и 15–16 фракциями лучевой терапии проводилось 131 женщине.

Ранее в январе 2023 г. нами выполнен анализ косметических результатов, полученных у больных РМЖ, которым после РПО с одномоментной установкой эндопротезов проводилась или не проводилась ЛТ. Результаты работы опубликованы в 2024 г., где подробно описана методика сбора и оценки информации [4]. В соответствии с предыдущим опытом в апреле 2024 г. сотрудниками колцентра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведен телефонный опрос 259 больных. В список обязательных входили вопросы об удовлетворенности женщин результатами проведенного лечения, в том числе косметическими результатами. Также выполнен анализ медицинских данных из информационной системы ВИСТА, в которую с 2015 г. вносится вся информация об амбулаторном или стационарном обследовании, лечении и наблюдении за больными в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В финальный анализ включены пациентки, которые дали ответы при телефонном опросе, больные, у которых зафиксировано осложнение проведенного лечения (реконструктивная неудача, капсулярная контрактура), и женщины, о которых в течение последних 12 мес имелась информация в медицинской информационной системе ВИСТА.

В режиме классического фракционирования дозы облучение проводилось в 128 наблюдениях. В 31 случае пациентки в течение последних 12 мес не проходили контрольных осмотров в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова и не отвечали на телефонные звонки, поэтому были исключены из анализируемой группы. Таким образом, по данным электронной информационной системы ВИСТА и результатам телефонного опроса оказалось возможным оценить косметические результаты лечения у 97 больных РМЖ: у 55 – после мастэктомии с одномоментной установкой тканевого экспандера и у 42 – после установки постоянного имплантата. Сроки наблюдения в этой группе варьировали от 37 до 138 мес, медиана – 61 [54; 74] мес. Возраст пациенток на момент хирургического лечения находился в интервале 22–65 лет, медиана – 42 [36; 48] года. Большинство пациенток этой группы имели IIb – 51,5 % и IIIa–IIIc – 25,8 % стадии РМЖ. Преобладающее число женщин получили химиотерапевтическое лечение в неoadъювантном и/или в адъювантном режиме – 68 и 61,9 % случаев соответственно. Адъювантная дистанционная ЛТ начиналась в сроки от 1 до 7 мес (медиана – 3 мес [2; 4]) после завершения хирургического или химиотерапевтического этапов лечения. Подведенная суммарная очаговая доза (СОД) на область мягких тканей передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования составила 44–50 Гр. Лучевое лечение проводилось на линейных ускорителях по стандартной методике 3D-конформной лучевой терапии с помощью тангенциальных полей. Задняя (глубокая) граница тангенциального поля во всех случаях располагалась по переднему краю грудной мышцы или глубже.

Послеоперационная ЛТ в режиме гипофракционирования дозы выполнена у 131 пациентки. В этой группе удалось провести оценку косметических результатов лечения у 122 больных. Сроки наблюдения составили 13–49 мес, медиана – 34 [29; 40] мес. Девять больных были исключены из анализа, так как в течение последних 12 мес они не обращались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и не ответили на телефонный опрос. У 122 пациенток, включенных в анализ, лучевая терапия после реконструктивных операций с установкой тканевого экспандера и постоянного имплантата выполнялись в 41 и 81 случае соответственно. Возраст пациенток находился в интервале от 24 до 62 лет, медиана – 43 года [38; 47]. В этой группе 74,6 % больных имели Ia–IIa стадии РМЖ. Неoadъювантная системная терапия проводилась у 79 (64,8 %) больных. Адъювантная химиотерапия выполнялась у 56 (45,9 %), адъювантная горячая монотерапия – у 91 (74,6 %) пациентки. Лучевое лечение осуществлялось через 1–10 мес (медиана – 2 [2; 4] мес) после хирургического или химиотерапевтического лечения. Облучение мягких тканей передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования проводилось с РОД 2,66–2,77 Гр за 15–16 фракций. Подведенная эквивалентная СОД (EQD α/β -4; с учетом показателя α/β для опухолей молочной железы – 4) на область мягких тканей

передней грудной стенки и зон регионарного метастазирования составила 44–47 Гр. Методика лучевой терапии была аналогична методике облучения при стандартном фракционировании дозы.

Таким образом, в финальный анализ были включены 219 пациенток, которые дали ответы при телефонном опросе или у которых зафиксировано осложнение проведенного лечения. Подробные характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

Основные принципы оценки осложнений проведения лучевой терапии у пациенток после РПО с одномоментной установкой эндопротезов были представлены нами ранее [4]. Частота развития капсуллярной контрактуры оценивалась нами согласно четырехступенной классификации Baker, где I и II степень оценивались как клинически не

значимые, так как визуальных изменений реконструированной молочной железы не наблюдалось. Учитывались только III и IV степени, так как они являются клинически значимыми и в большинстве случаев служат причиной жалоб со стороны женщин и являются показанием для хирургической коррекции осложнения.

Принимая во внимание, что в значительной степени частота осложнений оценивалась по данным информационной системы и по результатам телефонного опроса в качестве реконструктивной неудачи, мы, в первую очередь, рассматривали случаи, когда потребовалась хирургическая коррекция осложнений, возникших после завершения лучевой терапии.

Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный критерий

Таблица 1/Table 1

Клинико-демографические характеристики пациенток Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры/Parameters	Режим классического фракционирования дозы/ Conventional fractionated RT (n=97)	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated RT (n=122)
Стадия заболевания/Stage of the disease		
Ia	4 (4,1 %)	2 (1,6 %)
Ib	–	3 (2,5 %)
IIa	17 (17,5 %)	27 (22,1 %)
IIb	50 (51,6 %)	36 (29,5 %)
IIIa	16 (16,5 %)	28 (23,0 %)
IIIb	3 (3,1 %)	8 (6,6 %)
IIIc	6 (6,2 %)	16 (13,1 %)
IV	1 (1,0 %)	2 (1,6 %)
Подтип опухоли/Tumor subtype		
Люминальный A/Luminal A	33 (34,0 %)	28 (23,0 %)
Люминальный B/Luminal B	38 (39,2 %)	48 (39,3 %)
Люминальный B HER2+/Luminal B HER2+	11 (11,3 %)	14 (11,5 %)
Трижды негативный/Triple negative	11 (11,3 %)	26 (21,3 %)
HER2+/HER2+	4 (4,2 %)	6 (4,9 %)
Системное лечение/Systemic treatment		
НАПХТ/NAPCT	Да/Yes Нет/No	66 (68,0 %) 31 (32,0 %)
НАГТ/NHT	Да/Yes Нет/No	1 (1,0 %) 96 (99,0 %)
АПХТ/APCT	Да/Yes Нет/No	60 (61,9 %) 37 (38,1 %)
ATT/ATT	Да/Yes Нет/No	6 (6,2 %) 91 (93,8 %)
АГТ/AHT	Да/Yes Нет/No	83 (85,6 %) 14 (14,4 %)
Установленный эндопротез/Installed endoprosthesis		
Тканевый экспандер/Tissue expander	55 (56,7 %)	41 (33,6 %)
Постоянный имплантат/Permanent implant	42 (43,3 %)	81 (66,4 %)

Примечания: НАПХТ – неoadьювантная полихимиотерапия; НАГТ – неoadьювантная гормонотерапия; АПХТ – адьювантная полихимиотерапия; ATT – адьювантная таргетная терапия; АГТ – адьювантная гормонотерапия; таблица составлена авторами.

Notes: NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; NHT – neoadjuvant hormone therapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; ATT – adjuvant targeted therapy; AHT – adjuvant hormone therapy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Частота осложнений после РПО в сочетании с послеоперационной лучевой терапией в режиме классического и умеренного гипофракционированного подведения дозы			
Frequency of complications after reconstructive surgery in combination with postoperative conventionally fractionated and hypofractionated RT			
Вид осложнений/ Type of complications	Режим классического фракционирования/ Conventional dose delivery (n=97)	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated dose delivery (n=122)	p
PH/RF	22 (22,7 %)	27 (22,1 %)	0,5
KK/CC	12 (12,4 %)	24 (19,7 %)	0,1

Примечания: PH – реконструктивная неудача; KK – капсулярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Частота осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера при использовании режима классического фракционирования дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии			
Frequency of postoperative complications after reconstructive surgery followed by conventionally fractionated radiation therapy			
Вид осложнений/ Type of complications	Режим классического фракционирования/ Conventional dose delivery (n=97)	Постоянный имплантат/ Permanent implant (n=42)	p
Тканевый экспандер/ Tissue expander (n=55)			
PH/RF	14 (25,5 %)	8 (19,0 %)	0,3
KK/CC	–	12 (28,6 %)	0,0001

Примечания: PH – реконструктивная неудача; KK – капсулярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

Фишера. Все тесты были двусторонними, и значения p менее 0,05 считались значимыми. Все расчеты проводились в программе SPSS, версия 26.0. Для оценки взаимосвязи развития осложнений и факторов риска использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

В процессе исследования ретроспективно были проанализированы результаты обследования и лечения 219 женщин. Суммарно осложнения после проведенного лучевого лечения возникли в 38,8 % случаев – у 85 из 219 больных (табл. 2).

В группе классического фракционирования дозы осложнения РПО установлены у 34 (35,1 %) из 97 облученных женщин, включенных в анализ: реконструктивные неудачи отмечались у 22 (22,7 %), капсулярные контрактуры III–IV степени – у 12 (12,4 %) пациенток. Медиана времени до возникновения реконструктивных неудач составила 8 [2,5; 22,5] мес, капсулярных контрактур – 48,5 [37,7; 54,3] мес.

Осложнения после облучения в режиме гипофракционирования дозы возникли у 51 (41,8 %) из 122 больных. В сравнении с группой классического фракционирования (35,1 %) не отмечалось значимых различий в частоте осложнений ($p=0,19$). Реконструктивные неудачи отмечались у 27 (22,1 %) больных, включенных в анализ, медиана времени

до возникновения реконструктивных неудач составила 9 [4; 13] мес. Капсулярные контрактуры наблюдались у 24 (19,7 %) женщин с медианой времени до выявления – 27 [21,3; 32,3] мес.

Анализ частоты развития осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера в зависимости от режимов фракционирования при проведении послеоперационной лучевой терапии представлен в табл. 3 и 4. При использовании тканевого экспандера частота возникновения капсулярных контрактур невелика как при послеоперационной ЛТ в режиме умеренного гипофракционирования (4,9 %), так и при классическом (0 %) фракционировании дозы. Различия в частоте возникновения капсулярных контрактур при использовании разных режимов фракционирования дозы недостоверны ($p=0,18$). Однако частота реконструктивных неудач при этом типе хирургических вмешательств достигает 25,5 % – при классическом и 39 % – при гипофракционированном облучении. Вместе с тем, значимого влияния характера фракционирования дозы на частоту возникновения реконструктивных неудач также не установлено ($p=0,12$).

При одномоментном выполнении мастэктомии с установкой постоянного имплантата, по сравнению с тканевым экспандером, и последующим облучением существенно снижается вероятность возникновения реконструктивной неудачи (до

Таблица 4/Table 4

Частота осложнений после РПО с одномоментной установкой постоянного имплантата или тканевого экспандера при использовании режима умеренного гипофракционирования дозы при проведении послеоперационной лучевой терапии

Frequency of postoperative complications after reconstructive surgery followed by hypofractionated radiation therapy

Вид осложнений/ Type of complications	Режим умеренного гипофракционирования дозы/ Hypofractionated dose delivery (n=122)		p
	Тканевый экспандер/ Tissue expander (n=41)	Постоянный имплантат/ Permanent implant (n=81)	
РН/RF	16 (39,0 %)	11 (13,6 %)	0,002
KK/CC	2 (4,9 %)	22 (27,2 %)	0,002

Примечания: РН – реконструктивная неудача; КК – капсуллярная контрактура; таблица составлена авторами.

Notes: RF – reconstructive failure; CC – capsular contracture; created by the authors.

13,6–19 %), но существенно возрастает частота капсуллярных контрактур (до 27,2–28,6 %). Следует отметить, что и в этой группе характер фракционирования дозы не оказывал существенного влияния на частоту капсуллярных контрактур (27,2 % – при гипофракционировании, 28,6 % – при классическом фракционировании дозы, $p=0,52$) и реконструктивных неудач (13,6 % – при гипофракционировании, 19 % – при классическом фракционировании дозы, $p=0,42$).

Обсуждение

Проведенный сравнительный ретроспективный анализ показал, что использование режимов умеренного гипофракционирования дозы, по сравнению с режимом классического фракционирования, при послеоперационном облучении больных, которым выполнялись РПО, не оказывает достоверного негативного влияния на частоту возникновения ранних и поздних осложнений. В частности, согласно полученным нами данным, проведение лучевой терапии в режиме умеренного гипофракционирования после одномоментной реконструкции имплантатом не увеличивает частоту капсуллярных контрактур (27,2 %) в сравнении с режимом классического фракционирования дозы (28,6 %). При облучении после установки экспандера частота капсуллярных контрактур значительно снижается и также не зависит от режима фракционирования дозы – 0 и 4,9 %. Вместе с тем, необходимо отметить существенные различия в длительности наблюдения за больными, облученными в режиме классического (61 мес) и гипофракционирования (34 мес) дозы. Известно, что капсуллярная контрактура – это позднее осложнение, которое развивается в течение многих лет после завершения лечения, и что вероятность возникновения капсуллярной контрактуры увеличивается при увеличении сроков наблюдения [14]. Следует особо отметить, что медиана времени до возникновения капсуллярной контрактуры после облучения в режиме классического фракционирования дозы составила 48,5 мес и оказалась больше

медианы времени наблюдения за пациентками, которым была проведена гипофракционированная лучевая терапия. Исходя из этих данных, можно предположить, что частота капсуллярных контрактур, в том числе контрактур III и IV степени по Baker, в группе гипофракционированного облучения может увеличиться с течением времени. Реконструктивные неудачи рассматриваются в качестве наиболее частого осложнения после послеоперационной лучевой терапии «на экспандере» [5, 6]. В представленной группе больных частота реконструктивных неудач была достаточно высокой и существенно не зависела от режима подведения дозы, так, при использовании классического фракционирования она составила 25,5 %, гипофракционирования – 39 % ($p=0,12$).

В настоящее время опубликованы убедительные данные, которые подтверждают эффективность и безопасность использования различных режимов гипофракционирования дозы у пациенток после мастэктомии [15, 16]. Однако сведения о безопасности гипофракционированных режимов облучения после выполнения РПО крайне немногочисленны и не позволяют сделать однозначных выводов. С одной стороны, согласно консенсусу экспертов, ESTRO [8] режим умеренного гипофракционирования рекомендован к использованию, в том числе после выполнения мастэктомии с РПО. С другой стороны, анализ литературы показывает на отсутствие убедительных доказательств безопасности гипофракционированных режимов после РПО [9].

В целом, крупные клинические исследования указывают на значительную вариабельность в частоте возникновения реконструктивных неудач при сочетании РПО и послеоперационной лучевой терапии. В крупном метаанализе A. Zugasti et al., в который вошли данные 14 проспективных исследований, авторы сообщают о том, что частота возникновения реконструктивных неудач после облучения находилась в интервале от 1,9 до 20 % [5]. В метаанализе D.A. Ricci et al., включающем 20 исследований (2 347 женщин), реконструктивные неудачи определялись у 413 (17,6 %) из

2 347 прооперированных женщин [17]. Согласно полученным нами данным, обращает на себя внимание отчетливая тенденция к увеличению реконструктивных неудач (с 13,6 до 39 %) при использовании гипофракционированного облучения «на экспандере». Вероятно, окончательный ответ на вопрос о безопасности умеренного гипофракционирования при проведении лучевой терапии после РПО может быть получен при увеличении объема анализируемых клинических данных.

Развитие капсулярной контрактуры является наиболее распространенным и клинически значимым осложнением при выполнении послеоперационной лучевой терапии после однокомпонентной реконструкции имплантатом [6, 17]. В метаанализе A. Zugasti et al. частота развития капсулярной контрактуры у пациенток, прошедших лучевую терапию, находилась в интервале 1,9–46,1 %, в среднем – 24,3 % [5]. В метаанализе D.A. Ricci et al. капсулярные контрактуры III или IV степени по Бейкеру развивались достоверно чаще при облучении после реконструкций с однокомпонентной установкой имплантата (49,4 %), чем при одномоментной двухэтапной реконструкции с экспандером (24,5 %) [17]. Согласно ретроспективному анализу M. Vinsensia et al., в группе из 118 больных РМЖ проведение послеоперационной

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gutowski K.S., Chwa E.S., Weissman J.P., Garg S.P., Simmons C.J., Brandt K.E., Gosain A.K. Practice Profile of Practicing Plastic Surgeons: A 20-year Review of Plastic Surgery Statistics. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(12). doi: 10.1097/GOX.0000000000005486.
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P., Taylor C., Correa C., Cutler D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Manni G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Wang Z., Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2127–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Erratum in: *Lancet*. 2014; 384(9957): 1848.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet*. 2023; 402(10416): 1991–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01082-6.
4. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., Криворотко П.В., Акулова И.А., Яганова Т.С., Табагуа Т.Т., Зернов К.Ю. Влияние адьювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного имплантата. Опухоли женской репродуктивной системы. 2024; 20(2): 24–31. [Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., Krivorotko P.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., Tabagua T.T., Zernov K.Yu. The impact of adjuvant radiotherapy for cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant. Tumors of Female Reproductive System. 2024; 20(2): 24–31. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-24-31.
5. Zugasti A., Hontanilla B. The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Implant-based Breast Reconstruction Surgical and Satisfaction Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021; 9(11). doi: 10.1097/GOX.0000000000003910.
6. Du F., Liu R., Zhang H., Xiao Y., Long X. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75(9): 3030–40. doi: 10.1016/j.bjps.2022.06.063.
7. Kaidar-Person O., Vrou Offersen B., Hol S., Arenas M., Aristei C., Bourgier C., Cardoso M.J., Chua B., Coles C.E., Engberg Damsgaard T., Gabrys D., Jaggi R., Jimenez R., Kirby A.M., Kirkove C., Kirova Y., Kouloulias V., Marinko T., Meattini I., Mjaaland I., Nader Marta G., Witt Nystrom P., Senkus E., Skyytä T., Tyedskov T.F., Verhoeven K., Poortmans P. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019; 137: 159–66. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.010.
8. Meattini I., Becherini C., Boersma L., Kaidar-Person O., Marta G.N., Montero A., Offersen B.V., Aznar M.C., Belka C., Brunt A.M., Dicuonzo S., Franco P., Krause M., MacKenzie M., Marinko T., Marrazzo L., Ratosi I., Scholten A., Senkus E., Stobart H., Poortmans P., Coles C.E. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022; 23(1): 21–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8.
9. Tramm T., Kaidar-Person O. Optimising post-operative radiation therapy after oncoplastic and reconstructive procedures. *Breast*. 2023; 69: 366–74. doi: 10.1016/j.breast.2023.03.013.
10. Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A., Sydenham M.A., Bloomfield D.J., Chan C., Cleator S., Coles C.E., Donovan E., Fleming H., Glynn D., Goodman A., Griffin S., Hopwood P., Kirby A.M., Kirwan C.C., Nabi Z., Patel J., Sawyer E., Somaiah N., Syndikus I., Venables K., Yarnold J.R., Bliss J.M.; FAST-Forward Trial Management Group. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess*. 2023; 27(25): 1–176. doi: 10.33310/WWBF1044.
11. Chung S.Y., Chang J.S., Shin K.H., Kim J.H., Park W., Kim H., Kim K., Lee I.J., Yoon W.S., Cha J., Lee K.C., Kim J.H., Choi J.H., Ahn S.J., Ha B., Lee S.Y., Lee D.S., Lee J., Shin S.O., Lee S.W., Choi J., Kim M.Y., Kim Y.J., Im J.H., Suh C.O., Kim Y.B. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast*. 2021; 56: 7–13. doi: 10.1016/j.breast.2021.01.003.
12. Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Глебовская В.В., Трофимова О.П., Черных М.В., Иванов С.М. Влияние гипофракционированного режима адьювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. Медицинский алфавит. 2023; (10): 18–24. [Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Glebovskaya V.V., Trofimova O.P., Chernykh M.V., Ivanov S.M. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction. Medical Alphabet. 2023; (10): 18–24. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-10-18-24.
13. Kim D.Y., Park E., Heo C.Y., Jin U.S., Kim E.K., Han W., Shin K.H., Kim I.A. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast*. 2021; 55: 37–44. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.020.

лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования дозы после РПО с одномоментной установкой эндопротеза в течение первых двух лет наблюдения (медиана наблюдения 22 мес) клинически значимая капсулярная контрактура (по Baker III–IV) наблюдалась в 22,9 % [14]. В целом, данные о частоте формирования капсулярной контрактуры (27,2 %) после облучения в режиме умеренного гипофракционирования, полученные в нашем исследовании, соответствуют литературным данным и свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния укрупнения дозы за фракцию на возникновение этого осложнения, что подтверждается и результатами выполненного ретроспективного сравнительного анализа.

Заключение

Результаты сравнительного ретроспективного анализа частоты возникновения осложнений при проведении мастэктомии, РПО и послеоперационной лучевой терапии указывают на отсутствие достоверных различий в частоте возникновения реконструктивных неудач и клинически значимой капсулярной контрактуры (III–IV стадии) при использовании режимов классического или умеренного гипофракционирования дозы.

14. Vinsensia M., Schaub R., Meixner E., Hoegen P., Arians N., Forster T., Hoeltgen L., Köhler C., Uzun-Lang K., Batista V., König L., Zivanovic O., Hennigs A., Golatta M., Heil J., Debus J., Hörner-Rieber J. Incidence and Risk Assessment of Capsular Contracture in Breast Cancer Patients following Post-Mastectomy Radiotherapy and Implant-Based Reconstruction. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(2): 265. doi: 10.3390/cancers16020265.
15. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., Wang W.H., Hu C., Liu Y.P., Jin J., Liu X.F., Yu Z.H., Ren H., Li N., Lu N.N., Tang Y., Tang Y., Qi S.N., Sun G.Y., Peng R., Li S., Chen B., Yang Y., Li Y.X. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3): 352–60. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.
16. Marta G.N., Coles C., Kaidar-Person O., Meattini I., Hijal T., Zissiadis Y., Pignol J.P., Ramiah D., Ho A.Y., Cheng S.H., Sancho G., Offersen B.V., Poortmans P. The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 156. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103090.
17. Ricci J.A., Epstein S., Momoh A.O., Lin S.J., Singhal D., Lee B.T. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res*. 2017; 218: 108–16. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.072.

Поступила/Received 06.08.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024
Принята к публикации/Accepted 08.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Брянцева Жанна Викторовна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9189-6417.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Ульрих Дарья Глебовна, врач-онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; аспирант кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Криворотько Петр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Акулова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-0018-7197.

Яганова Татьяна Сергеевна, аспирант отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3711-8881.

Табагу Тенгиз Тенгизович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1471-9473.

Зернов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2138-3982.

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). ORCID: 0000-0001-5580-4821.

ВКЛАД АВТОРОВ

Брянцева Жанна Викторовна: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Новиков Сергей Николаевич: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи.

Ульрих Дарья Глебовна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Криворотько Петр Владимирович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Акулова Ирина Александровна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Яганова Татьяна Сергеевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Табагу Тенгиз Тенгизович: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Зернов Константин Юрьевич: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Беляев Алексей Михайлович: редактирование статьи.

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

Финансирование

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 Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), протокол № 10 от 11.10.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Zhanna V. Bryantseva, MD, PhD, Radiotherapist, Senior Researcher, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9189-6417.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of Radiotherapy Department, Head of the Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Daria G. Ulrikh, MD, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; postgraduate student, Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1346-933X.

Petr V. Krivorotko, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4898-9159.

Irina A. Akulova, MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0018-7197.

Tatyana S. Yaganova, Postgraduate, Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3711-8881.

Tengiz T. Tabagua, MD, PhD, Researcher, Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1471-9473.

Konstantin Yu. Zernov, MD, PhD, Researcher, Breast Tumors Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2138-3982.

Alexey M. Belyaev, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5580-4821.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhanna V. Bryantseva: development of the study design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript.

Sergey N. Novikov: development of the study design, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, editing the manuscript.

Daria G. Ulrikh: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Petr V. Krivorotko: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing the manuscript.

Irina A. Akulova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Tatyana S. Yaganova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical processing of data.

Tengiz T. Tabagua: review of publications on the topic of the article, statistical processing of data.

Konstantin Yu. Zernov: review of publications on the topic of the article, statistical processing of data.

Alexey M. Belyaev: editing 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 I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia), protocol No. 10 dated October 11, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Результаты терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 больных метастатическим кastrационно-резистентным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-32-40

For citation: Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. ^{225}Ac -PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 32–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-32-40

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ^{225}AC -ПСМА-617 БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Аннотация

^{177}Lu -ПСМА-617 – новая опция терапии ПСМА позитивного метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) с доказанной эффективностью. ^{225}Ac -ПСМА-617 является альфа-эмиттером, что делает этот препарат потенциально более мощным. Несмотря на активное применение ^{225}Ac -ПСМА-617 по всему миру, рандомизированных исследований III фазы до сих пор не проведено. В настоящем проспективном когортном исследовании представлен опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. **Материал и методы.** В исследование включены пациенты с мКРРПЖ с гиперэкспрессией простатспецифического мембранныго антигена (ПСМА), подтвержденной данными. **Результаты.** Сорок три пациента получили от 1 до 6 (медиана – 2) введений ^{225}Ac -ПСМА-617, у 26 (60 %) из них в анамнезе была терапия ^{177}Lu -ПСМА-617, у 13 (30 %) – терапия радия хлоридом [радия хлорид [^{223}Ra]], 10 (23 %) пациентов не имели химиотерапии в анамнезе. У 5 (12 %) – на момент включения в исследование были метастазы в печень. Снижение уровня ПСА более 50 % зарегистрировано у 55 % пациентов, при этом биохимический ответ значимо чаще наблюдался у ПСМА-наивных пациентов – 63 vs 35 %, также в этой группе меньшим было количество нежелательных явлений. Но преимуществ в общей выживаемости (ОВ) у ПСМА-наивных пациентов в нестоящее время не выявлено. К факторам благоприятного прогноза относится наличие терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе, метастазы в печень, напротив, являются негативным фактором прогноза. В исследовании не выявлено различий в ОВ среди таксан-наивных пациентов и пациентов, которые имеют 1–2 линии химиотерапии в анамнезе. Продолжение терапии антиандрогенами нового поколения после начала лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 также не продемонстрировало влияния на ОВ. **Выводы.** ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть эффективен при резистентности к ^{177}Lu -ПСМА, но нет данных об увеличении общей выживаемости пациентов при назначении ^{225}Ac -ПСМА-617 в качестве первой линии радиолигандной терапии.

Ключевые слова: радиолигандная терапия, ^{225}Ac -ПСМА-617, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радия хлорид [^{223}Ra], общая выживаемость.

²²⁵AC-PSMA-617 THERAPY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

T.Yu. Kochetova¹, V.V. Krylov¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

²RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is a new therapy option for PSMA-positive metastatic castrate-resistant metastatic prostate cancer (mCRPC) with proven efficacy. ²²⁵Ac-PCMA-617 is an alpha emitter, making this drug potentially more powerful. Despite the active use of ²²⁵Ac-PSMA-617 worldwide, no randomized phase III studies have yet been conducted. The present prospective cohort study presents the experience of ²²⁵Ac-PSMA-617 use in the A.F. Tsyb MRRC. **Material and Methods.** The study included mCRPC patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA) overexpression confirmed by PET-CT or SPECT-CT, who received the first course of therapy in 2023. **Results.** Forty three patients received 1 to 6 (median 2) administrations of ²²⁵Ac-PSMA-617, 26 (60 %) of these patients had a history of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy, 13 (30 %) had a history of radium chloride [²²³Ra] therapy, and 10 (23 %) patients had no history of chemotherapy. Five (12 %) had liver metastases at the time of inclusion in the study. PSA reduction of more than 50 % was recorded in 55 % of patients, with biochemical response significantly more frequent in the PSMA-naïve group, 63 % vs 35 %; the number of adverse events was also lower in this group. But no advantage in overall survival (OS) in PSMA-naïve patients was revealed at the present time. Favorable prognosis factors included a history of radium chloride [²²³Ra] therapy; in contrast, liver metastasis was a negative prognostic factor. The study found no differences in OS among taxane-naïve patients and patients with a history of 1–2 lines of chemotherapy. Continued therapy with androgen receptor targeted agents after initiation of ²²⁵Ac-PSMA-617 treatment also showed no effect on OS. **Conclusions.** ²²⁵Ac-PCMA-617 may be effective in ¹⁷⁷Lu-PCMA resistance, but there are no data on the increase in overall patient survival when ²²⁵Ac-PCMA-617 is administered as first-line radioligand therapy.

Key words: radioligand therapy, ²²⁵Ac-PSMA-617, castrate-resistant prostate cancer, radium chloride [²²³Ra], overall survival.

Введение

Радиолигандная терапия (РЛТ) с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), тропных к простатспециальному мембранныму антигену (ПСМА), является новой опцией терапии больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Наиболее изученным препаратом для РЛТ является ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617. В исследовании III фазы VISION доказано преимущество использования ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в комбинации со стандартной противоопухолевой терапией (за исключением химиотерапии и PARP-ингибиторов) по сравнению со стандартной противоопухолевой терапией у пациентов с мКРРПЖ с высоким наклением ⁶⁸Ga-ПСМА в метастатических очагах, получивших хотя бы одну линию химиотерапии и одну линию терапии антиандрогенами нового поколения (ААНП) до включения в исследование [1]. Несмотря на успехи применения ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617,

остается вопрос о тактике лечения в отношении больных, не ответивших на терапию этим препаратом. Результаты первого применения ²²⁵Ac-ПСМА-617, опубликованные в 2016 г., показали впечатляющие результаты у пациента с прогрессированием после терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА. [2]. Альфа-эмиттер ²²⁵Ac-ПСМА-617 потенциально является более эффективным РФЛП в отношении больных мКРРПЖ с гиперэкспрессией ПСМА, но данные о его эффективности на сегодняшний момент ограничиваются клиническими исследованиями II фазы и ретроспективными исследованиями. Мировой опыт применения ²²⁵Ac-ПСМА-617 собран в ретроспективном исследовании WARMTH Act, в которое было включено 488 пациентов с мКРРПЖ, которым проводилась терапия ²²⁵Ac-ПСМА-617 в период с 2016 по 2023 г. Исследователи выявили такие факторы неблагоприятного прогноза, как наличие анемии, предшествующая терапия ААНП, предшествующая терапия таксанами и наличие

метастатического поражения печени и брюшины. Снижение уровня ПСА на 50 % в процессе лечения было связано с увеличением общей выживаемости пациентов [3]. Метаанализ эффективности и безопасности РЛТ препаратами ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 показал противоречивые результаты. С одной стороны, выявлена связь между снижением уровня ПСА более 50 % и снижением риска смерти пациентов, а также преимущество ^{225}Ac -ПСМА-617 в отношении биохимического ответа, однако медиана ОВ для ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 составила 14 и 13,5 мес соответственно. К факторам неблагоприятного прогноза РЛТ, по данным этого исследования, относятся низкий статус по шкале ECOG (2 и ниже), наличие висцеральных метастазов и метастазов в печень, предшествующая химиотерапия [4].

Впервые ^{225}Ac -ПСМА-617 в России применили в 2021 г. в РНХТ им. Гранова [5]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба ^{225}Ac -ПСМА-617 используется в клинической практике с 2023 г., опубликованы первые данные по безопасности применения этого РФЛП в различных терапевтических дозировках [6].

Целью исследования явился анализ результатов терапии больных мКРРПЖ, получивших первый курс терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г.

Материал и методы

^{225}Ac -ПСМА-617 представляет собой водный раствор для внутривенного введения на основе химического прекурсора, транспортной молекулы ПСМА-617, меченной радионуклидом актиний-225. Препарат готовили в условиях производственной аптеки с правом изготовления РФЛП («ядерной аптеки») незадолго до введения пациенту, путем последовательного смешивания радионуклидного предшественника – хлорида актиний-225 – с требуемым количеством лиганда ПСМА-617 и вспомогательными реагентами. Изготовление и контроль качества готового препарата проводились в условиях ядерной аптеки МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с приказом Минздрава России 1218н от 12.11.20 «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях». Введение готового препарата пациентам осуществлялось сразу же после контроля качества и получения заключения о соответствии требуемым параметрам, в том числе радиохимической чистоте более 95 %.

Исследование является проспективным, в него были включены все пациенты с прогрессирующими мКРРПЖ с гиперэкспрессией ПСМА на мембранных опухолевых клеток, подтвержденной данными ПЭТ-КТ с ^{18}F -ПСМА, ^{68}Ga -ПСМА или ОФЭКТ-КТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 (посттерапевтическое сканирование), которые получили первое введение ^{225}Ac -ПСМА-617 в отделении радиохирургического лечения открытыми радионукли-

дами МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2023 г. Критериями невключения были анемия, тромбоцитопения III степени по шкале NCI-CTCAE в 5.0, лейкопения менее 2,5 тыс/мкл, нейтропения менее 1,5 тыс/мкл. Первые 9 пациентов получили ^{225}Ac -ПСМА-617 в рамках исследования безопасности возрастающих активностей, 6, 9 и 12 МБк, по три пациента в каждой группе. В дальнейшем дозировка РФЛП определялась врачом индивидуально на основании факторов риска токсичности, таких как наличие анемии, хронической почечной недостаточности и других. Интервалы между курсами в большинстве случаев составляли 8 нед, в единичных случаях 6 или 10 нед. Критериями прекращения лечения были: непереносимая токсичность, в том числе гематологическая токсичность III степени по шкале NCI-CTCAE в 5.0, снижение количества лейкоцитов менее 2,5 тыс/мкл, нейтрофилов менее 1,5 тыс/мкл; клинически выраженное прогрессирование, рост уровня ПСА в сочетании с ухудшением общего состояния пациента; необходимость перехода на следующую линию терапии (при возможности таковой) в связи с ростом уровня ПСА; достижение стойкого снижения уровня ПСА в 2 нг/мл и ниже; отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Всем пациентам проводился контроль уровня ПСА перед каждым введением ^{225}Ac -ПСМА-617 и через 4 нед после каждого введения. Для поиска различий общей выживаемости между двумя группами использованы тест Уилкоксона–Гехана, F-тест Кокса, тест Кокса–Мантела, тест Пето и Пето–Уилкоксона, статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10.

Результаты

В исследование включено 43 пациента в возрасте от 49 до 83 лет (медиана – 67 лет). 26 (60 %) пациентов имели в анамнезе терапию ^{177}Lu -ПСМА-617, 17 (40 %) – ПСМА-наивные, 10 (23 %) пациентов не имели химиотерапии в анамнезе, 15 (35 %) больных имели в анамнезе только химиотерапию доцетакселом, 18 (42 %) пациентов – химиотерапию доцетакселом и кабазитакселом, 13 (30 %) пациентов – терапию радия хлоридом [^{223}Ra], 7 (16 %) – терапию олапаривом, 3 (7 %) пациента – терапию препаратом самария, ^{153}Sm оксабифор (табл. 1). Часть пациентов, несмотря на выявленное ранее прогрессирование, продолжали принимать ААНП (n=11, 26 %) или олапарив (n=2, 5 %), один пациент продолжал принимать абирагерона ацетат и олапарив. На протяжении исследования и после завершения терапии все пациенты получали стандартную андроген-депривационную терапию, а также в анамнезе у них была терапия ААНП.

У всех пациентов были множественные отдаленные метастазы, из них 33 (77 %) – имели метастазы в лимфатические узлы, 40 (93 %) – метастазы

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, по подгруппам

Characterization of patients included in the study by subgroups

Параметры/ Parameteres	Все пациенты/ All patients	A1	A2	Радия хлорид [²²³ Ra] в анамнезе/ Radium chloride [²²³ Ra] history	Нет Радия хлорида [²²³ Ra] в анамнезе/ No Radium chloride [²²³ Ra] history
Всего пациентов/ Number of patients	43 (100 %)	17 (40 %)	26 (60 %)	13 (30 %)	30 (70 %)
Возраст лет (медиана)/ Age, years (median)	49–83 (67)	57–83 (67)	49–72 (68)	62–72 (66)	49–83 (68)
ПСА нг/мл (медиана)/ PSA ng/mL (median)	5,93–3607 (274)	15,1–2156 (230)	5,93–3607 (304)	8,56–2000 (268)	5,93–3607 (293)
Только доцетаксел в анамнезе/ History of docetaxel alone	15 (35 %)	7 (41 %)	8 (31 %)	4 (31 %)	11 (37 %)
Кабазитаксел в анамнезе/ History of cabazitaxel	18 (42 %)	6 (35 %)	12 (46 %)	6 (46 %)	12 (40 %)
Самария, ¹⁵³ Sm оксабифор в анамнезе/ ¹⁵³ Sm-EDTMP history	3 (7 %)	2 (12 %)	1 (4 %)	—	3 (10 %)
ААНП/ Continued therapy with androgen receptor targeted agents	11 (26 %)	8 (47 %)	3 (12 %)	5 (38 %)	6 (20 %)
Метастазы в печень/ Metastases to the liver	5 (12 %)	3 (18 %)	2 (8 %)	1 (8 %)	4 (13 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

в кости, 5 (12 %) – метастазы в печень, 3 (7 %) – метастазы в надпочечники, 2 (5 %) – метастазы в брюшину. Было выявлено по одному случаю (2 %) метастазирования в головной мозг, почку, легкое и плевру, тело желудка, половой член, яичко, почечную фасцию, перикард. У одного пациента, включенного в исследование, был мКРРПЖ с низким уровнем ПСА, 0,174 нг/мл, в этом случае прогрессирование заболевания подтверждалось данными ПЭТ-КТ. Уровень ПСА у остальных 42 пациентов перед первым введением исследуемого препарата составлял от 5,93 нг/мл до 3607 нг/мл, медиана – 274 нг/мл.

Лишь у 4 (9 %) пациентов к моменту включения в исследование уровень гемоглобина соответствовал норме, у 12 (28 %) пациентов на этапе скрининга была анемия II степени по шкале NCI-CTCAE v 5.0, из них двое получили переливание эритроцитарной массы перед включением в исследование. Тромбоцитопения отмечена у 15 (35 %) пациентов, у 1 (2 %) была тромбоцитопения II степени (63 тыс. тромбоцитов в мкл). У 6 (14 %) больных перед началом терапии была зафиксирована лейкопения, из них у 1 (2 %) – лейкопения II степени (2,73 тыс. лейкоцитов в мкл).

Пациенты получили от 1 до 6 введений ²²⁵Ac-PSMA-617, медиана – 2 введения. На основании данных периодического контроля уровня ПСА зарегистрирован наилучший ответ на терапию в виде наименьшего после начала лечения показателя уровня ПСА. На рис. 1 представлены данные

42 пациентов, не включены данные пациента с исходно низким уровнем ПСА.

Два пациента, включенных в исследование, сделали анализ на ПСА только один раз (перед первым введением), клинически эффект в этих случаях расценен как прогрессирование из-за ухудшения общего состояния и усиления симптомов заболевания. У 23 (55 %) пациентов зарегистрировано снижение уровня ПСА более чем на 50 % от исходного, у 5 (12 %) пациентов зарегистрировано биохимическое прогрессирование заболевания (рост уровня ПСА на 25 % и более) или клиническое прогрессирование, снижение уровня ПСА

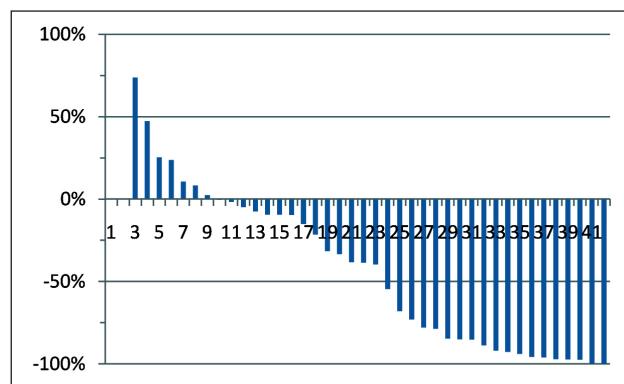


Рис. 1. Наилучший ПСА ответ на терапию ²²⁵Ac-PSMA-617.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Best PSA response to ²²⁵Ac-PSMA-617 therapy.

Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

Исходы терапии ^{225}Ac -ПСМА-617 в зависимости от наличия терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 в анамнезе
Outcomes of ^{225}Ac -PSMA-617 therapy depending on the presence of a history of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy

Параметры/Parameteres	A1	A2	Все/All
Всего человек/Total persons	17 (40 %)	26 (60 %)	43 (100 %)
Динамическое наблюдение/Follow-up	5 (29 %)	1 (4 %)	6 (12 %)
Стабилизация/Stabilization	1 (6 %)	—	1(2 %)
Анемия, тромбоцитопения/Anemia, thrombocytopenia	—	8 (31 %)	8 (19 %)
Прогрессирование/Progression	11 (65 %)	17 (65 %)	28 (65 %)
Химиотерапия/Chemotherapy	3 (12 %)	1 (6 %)	4 (9 %)
Радий хлорид [^{223}Ra]/Radium chloride [^{223}Ra]	1 (6 %)	1 (4 %)	2 (5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

любой степени зарегистрировано у 33 (79 %) больных. Выявлено существенное различие между пациентами, у которых ранее была РЛТ препаратом ^{177}Lu -ПСМА-617 (группа А2), и теми, у которых не было РЛТ в анамнезе (группа А1). В группе А1 снижение уровня ПСА более 50 % зарегистрировано у 10 (63 %) пациентов, прогрессирование (клинически) – у 1 (6 %) пациента. В группе А2 биохимический ответ наблюдался только у 9 (35 %) пациентов, рост уровня ПСА на 25 % и более, а также клиническое прогрессирование – у 4 (15 %) пациентов.

Для более полной оценки нами проанализированы отдаленные результаты терапии ^{225}Ac -ПСМА-617. В табл. 2 обобщены результаты терапии 43 пациентов с мКРРПЖ, которые начали лечение в

2023 г. и получили от 1 до 6 введений ^{225}Ac -ПСМА-617. Количество благоприятных ответов в виде стойкого снижения уровня ПСА (более 3 мес) до 2 нг/мл и менее значимо выше в группе ПСМА-наивных пациентов – 29 vs 4 %. Во всех случаях для достижения стойкого ответа понадобилось от двух до четырех введений ^{225}Ac -ПСМА-617 (в группе А1 – 2–4 введения, в группе А2 – 4 введения). По нашим наблюдениям, в случае, если целевой уровень ПСА не был достигнут после 4-го введения, то в дальнейшем у всех пациентов регистрировалось прогрессирование заболевания после 5-го или 6-го введения. Таким образом, вопрос о необходимости 7-го введения не обсуждался. Пациент с исходно низким уровнем ПСА получил 2 введения ^{225}Ac -ПСМА-617 без какого-либо структурного или клинического ответа, несмотря на проводимую терапию у него сохранялся выраженный болевой синдром на фоне приема наркотических анальгетиков. Так как после РЛТ улучшения не было, пациент перешел на терапию радием хлоридом [^{223}Ra], от которой ранее отказывался, и получил все 6 введений без гематологических нежелательных явлений, но и без существенного ответа на терапию. Данный случай расценен как стабилизация.

К негативным исходам РЛТ относятся развитие панцитопении и прогрессирование, важно, что в результате прогрессирования у большинства пациентов в терминальной стадии заболевания развиваются анемия и тромбоцитопения, требующие переливания компонентов крови и резистентные к какой-либо терапии. Дифференцировать анемию и тромбоцитопению, возникшую вследствие облучения и цитотоксического воздействия на костный мозг, и панцитопению, возникшую вследствие прогрессирования основного заболевания, затруднительно. В нашем исследовании к анемии и тромбоцитопении мы относили те случаи, при которых отказ от продолжения терапии был связан с неудовлетворительными показателями крови. Это состояние было зафиксировано у 8 (19 %) из 43 пациентов, все они были в группе А2 (31 %).

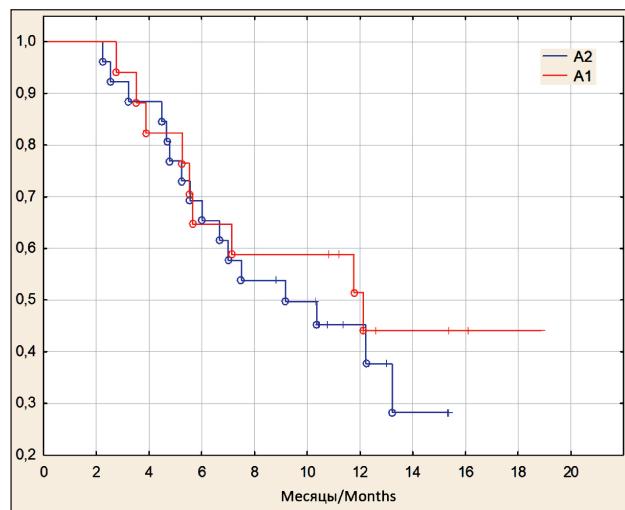


Рис. 2. ОВ пациентов в зависимости от наличия терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 в анамнезе. Примечания:
 А1 – ПСМА-наивные пациенты; А2 – пациенты с РЛТ ^{177}Lu -ПСМА в анамнезе (○ – завершенные события, + – цензурированные события); рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. OS of patients according to the presence of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy history. Notes: A1 – PSMA naive patients, A2 – patients with a history of ^{177}Lu -PSMA RLT (○ – complete responders, + – censored events); created by the authors

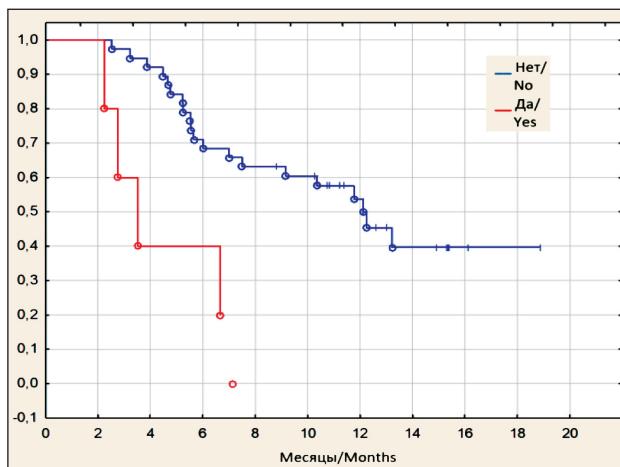


Рис. 3. ОВ пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617, в зависимости от наличия метастатического поражения печени (○ – завершенные события, + – цензурированные события). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. OS of patients treated with

^{225}Ac -PSMA-617 depending on the presence of metastatic liver lesions (○ – complete responders, + – censored events).

Note: created by the authors

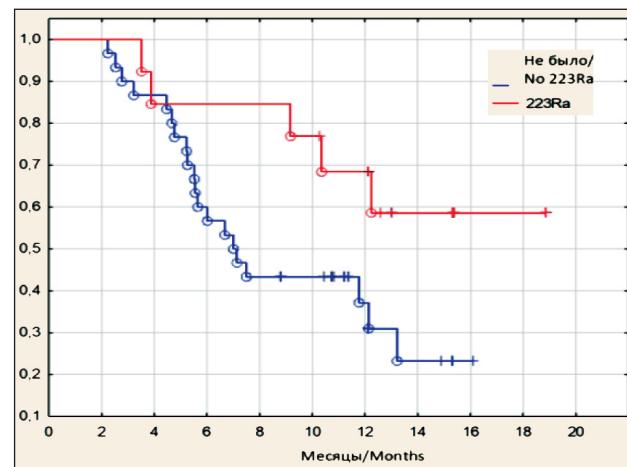


Рис. 4. ОВ пациентов, получивших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617, в зависимости от наличия терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе (○ – завершенные события, + – цензурированные события). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. OS of patients who received ^{225}Ac -PSMA-617 therapy depending on the presence of a history of radium chloride [^{223}Ra] therapy (○ – complete responders, + – censored events).

Note: created by the authors

Прогрессирование заболевания в исходе РЛТ зафиксировано у 11 пациентов из группы А1 и у 17 пациентов из группы А2, что составляет 65 % в обеих группах.

Нами проанализирована общая выживаемость (ОВ) пациентов, получивших ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г. (рис. 2). К сентябрю 2024 г. умерло 25 (58 %), 25 перцентиль – 5,25 мес, медиана выживаемости – 10,7 мес, в группе А1 умерло 9 (53 %), в группе А2 – 16 (62 %) больных. К настоящему времени, несмотря на впечатляющие различия в количестве биохимических ответов и количестве пациентов, достигших стойкого снижения уровня ПСА, статистической разницы по ОВ между этими группами не выявлено. Также не выявлено значимых различий между ОВ пациентов в зависимости от наличия предшествующей химиотерапии в анамнезе и наличия продолжающейся терапии антиандрогенами нового поколения на фоне РЛТ.

Метастатическое поражение печени оказалось мощным фактором неблагоприятного прогноза, к моменту анализа данных все пациенты с метастазами в печень умерли, при этом у них медиана выживаемости оказалась менее 4 мес от начала терапии. Показатели ОВ больных с метастазами в печень представлены на рис. 3.

Показано, что наличие терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе является фактором благоприятного прогноза, медиана выживаемости в этой подгруппе пациентов не достигнута, 62 % пациентов живы к моменту проведения анализа (рис. 4). При этом у 1 (8 %) из 13 пациентов с терапией радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе на момент включения в исследование было метастатическое поражение печени.

Обсуждение

Данные, полученные в процессе наблюдения за относительно небольшой когортой пациентов, получивших лечение препаратом ^{225}Ac -ПСМА-617 в 2023 г. в МРНЦ им. Цыба, во многих аспектах подтверждают результаты международных исследований [3, 4]. Мы увидели существенную разницу в соотношении количества биохимических ответов у пациентов, у которых была терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 в анамнезе, и ПСМА-наивных пациентов, но значимого увеличения ОВ в группе ПСМА-наивных пациентов не выявлено. Возможно, такие результаты связаны с особенностями отбора пациентов в группу для лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 в первой линии терапии. В эту группу пациенты могли попасть случайно, по причине недоступности ^{177}Lu -ПСМА, а также в результате решения врача о целесообразности назначения более мощного РФЛП в первой линии терапии в связи с сомнениями по поводу эффективности ^{177}Lu -ПСМА-617 и/или наличия относительных противопоказаний к терапии ^{177}Lu -ПСМА, таких как массивное диффузное поражение скелета, наличие неконтролируемой анемии и др. Исследование выявило потребность прямого сравнения эффективности ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617, которое можно реализовать в рамках проспективного рандомизированного исследования.

В нашей работе не было подтверждено преимущество в общей выживаемости пациентов, не получавших ранее химиотерапию таксанами, что может быть связано с тем, что большая часть этих пациентов на момент включения в исследование имела противопоказания к химиотерапии. Также нами не установлено преимуществ от продолже-

ния терапии ААНП после старта терапии ^{225}Ac -ПСМА-617, что дает основания для их отмены. Неудовлетворительные результаты РЛТ больных с метастатическим поражением печени, в целом, совпадают с данными международных исследований [3, 4]. Известно, что метастатическое поражение печени является наиболее агрессивной формой прогрессирования рака предстательной железы [7]. С другой стороны, подобные результаты требуют совершенствования критериев отбора пациентов для РЛТ, разработки других прогностических критериев, что возможно только при увеличении выборки.

Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении наличия терапии радия хлоридом [^{223}Ra] в анамнезе. С одной стороны, это может быть связано с неблагоприятным течением заболевания у пациентов, которые изначально не могли подходить для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], с другой стороны, нельзя исключать аддитивное действие двух методов радионуклидной терапии альфа-эмиттерами. Следует с осторожностью относиться к этим выводам, наши данные свидетельствуют лишь о том, что предшествующая терапия радия хлоридом [^{223}Ra] является фактором благо-

приятного прогноза, но данных о преимуществе того или иного РФЛП для пациента, который имеет показания и для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], и для РЛТ, нет. На данный момент достоверно известно, что предшествующая терапия радия хлоридом [^{223}Ra] не увеличивает количество нежелательных явлений последующей РЛТ [8], а в условиях дефицита РЛТ и доступности радия хлорида [^{223}Ra] в настоящее время адекватной тактикой является назначение радия хлорида [^{223}Ra] до РЛТ.

Заключение

На сегодняшний момент терапия ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть рассмотрена как терапия второй линии РЛТ после терапии ^{177}Lu -ПСМА, а также в случаях, когда терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 недоступна или противопоказана. В случаях, когда пациент подходит одновременно и для терапии радия хлоридом [^{223}Ra], и для РЛТ, препаратом выбора остается радия хлорид [^{223}Ra], так как это препарат с доказанной эффективностью, зарегистрирован в РФ. Он не ухудшает переносимость РЛТ в последующем, а также может явиться фактором благоприятного прогноза при последующей терапии ^{225}Ac -ПСМА-617.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kramergan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(12): 1091–1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
2. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58(10): 1624–31. doi: 10.2967/jnumed.117.191395.
3. Sathege M.M., Lawal I.O., Bal C., Bruchertseifer F., Ballal S., Cardaci G., Davis C., Eiber M., Hekimsoy T., Knoesen O., Kratochwil C., Lenz N.P., Mahapane J., Maserumule L.C., Mdlophane A.H., Mokala K.M.G., Ndlovu H., Pant V., Rathke H., Reed J., Sen I.B., Singh A., Sood A., Tauber R., Thakral P., Yadav M.P., Morgenstern A. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol.* 2024; 25(2): 175–83. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00638-1.
4. Dai Y.H., Chen P.H., Lee D.J., Andrade G., Vallis K.A. A Meta-Analysis and Meta-Regression of the Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes Following Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Utilising Lutetium-177 and Actinium-225 in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024. doi: 10.1016/j.euro.2024.09.020.
5. Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Важенина Д.А., Одинцова М.В., Попов С.А., Номоконова В.Б., Чипига Л.А., Сапрыкин К.А., Громов А.В., Васильев С.К. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Грanova. Лучевая диагностика и терапия. 2022; 13(4): 86–94. [Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A., Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Popov S.A., Nomokonova V.B., Chipiga L.A., Saprykin K.A., Gromov A.V., Vasiliev S.K. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian scientific center of radiology and surgical technologies. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022; 13(4): 86–94. (in Russian)]. doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94.
6. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Сигов М.А., Рипп В.О., Шуринов А.Ю., Васильев К.Г., Легкодимова Н.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ^{225}Ac -ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024; 7(1): 30–40. [Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Sigov M.A., Ripp V.O., Shurinov A.Yu., Vasiliev K.G., Legkodimova N.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D. A Pilot Safety Study of Increased Activities (Doses) of ^{225}Ac -PSMA for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024; 7(1): 30–40. (in Russian)]. doi: 10.37174/2587-7593-2024-7-1-30-40.
7. Shiner A., Speradio R.C., Naimi M., Emmenegger U. Prostate Cancer Liver Metastasis: An Ominous Metastatic Site in Need of Distinct Management Strategies. *J Clin Med.* 2024; 13(3): 734. doi: 10.3390/jcm13030734.
8. Rahbar K., Essler M., Eiber M., la Fougerie C., Prasad V., Fendler W.P., Rassek P., Hasa E., Dittmann H., Bundschuh R.A., Pabst K.M., Kurtinecz M., Schmall A., Verholen F., Sartor O. ^{177}Lu -Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior ^{223}Ra (RALU Study). *J Nucl Med.* 2023; 64(12): 1925–31. doi: 10.2967/jnumed.123.266125.

Поступила/Received 20.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 12.12.2024
Принята к публикации/Accepted 18.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочетова Татьяна Юрьевна, старший научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 7542-9537. ORCID: 0000-0002-7809-1059.
Крылов Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2555-1790. ORCID: 0000-0001-6655-5592.

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Кочетова Татьяна Юрьевна: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, обзор литературы, обработка результатов исследования, написание статьи, работа с графическим материалом, статистическая обработка данных.

Крылов Валерий Васильевич: разработка концепции научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Иванов Сергей Анатольевич: разработка концепции научной работы, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4), протокол № 764 от 01.02.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Kochetova, Senior Researcher, Nuclear Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7809-1059.

Valery V. Krylov, MD, DSc, Head of the Nuclear Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6655-5592.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana Yu. Kochetova: development of research design, data collection and processing, literature review, processing of research results, manuscript writing, work with graphic material, statistical processing of data.

Valery V. Krylov: development of the concept of scientific work, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, design of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: development of the concept of the scientific work, scientific editing, approval of the final version of the manuscript.

Andrey D. Kaprin: overall project management, analysis of the research paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia), protocol No. 764 dated February 1, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Рябова А.И., Новиков В.А., Спирина Л.В., Доспан А.Б., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Музеник О.А., Сыркашев В.А., Глушченко С.А., Табакаев С.А., Удинцева И.Н. Связь содержания белка DLK-1 в сыворотке крови с выживаемостью больных с глиобластомами. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-41-50

For citation: Ryabova A.I., Novikov V.A., Spirina L.V., Dospan A.B., Choynzonov E.L., Gribova O.V., Muzenik O.A., Syrkashhev V.A., Glushchenko S.A., Tabakaev S.A., Udtintseva I.N. Relationship between DLK-1 levels in blood serum and survival of patients with glioblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-41-50

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА DLK-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

А.И. Рябова¹, В.А. Новиков^{1,2}, Л.В. Спирина^{1,2}, А.Б. Доспан²,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, О.В. Грибова¹, О.А. Музеник³, В.А. Сыркашев²,
С.А. Глушченко¹, С.А. Табакаев¹, И.Н. Удинцева¹

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

³ОГАУЗ «Областная клиническая больница»
Россия, 634063, г.Томск, ул. И. Черных, 96

Аннотация

По некоторым данным, экспрессия делта-подобного неканонического лиганда Notch 1 (DLK-1) повышается в глиомах с увеличением агрессивных характеристик опухоли, а также может свидетельствовать о прогрессировании глиобластомы. Цель исследования – изучить диагностическое и прогностическое значение содержания секрецируемого DLK-1 в сыворотке крови у пациентов с глиобластомами головного мозга на этапах комбинированного лечения. Материал и методы. В исследование включено 39 пациентов с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга. Содержание секрецируемого DLK-1 оценивалось в парных образцах сыворотки и ликвора у больных глиобластомой перед началом химиолучевой терапии (ХЛТ). Все пациенты с глиобластомой получили комбинированное лечение. В рамках каждого контрольного обследования этих пациентов дополнительно оценивалось содержание секрецируемого DLK-1 в сыворотке. Результаты. Медиана уровня белка DLK-1 в парных образцах у пациентов до начала химиолучевой терапии составила 1,17 нг/мл (95 % ДИ 0,78; 2,89) и 0,27 нг/мл (95 % ДИ 0,26; 0,29) в ликворе и сыворотке крови соответственно, различия были статистически значимы ($p=0,006$). При оценке содержания этого маркера в сыворотке у пациентов с глиобластомой в зависимости от ответа на терапию не было обнаружено значимых различий. У пациентов с прогрессированием процесса после ХЛТ медиана содержания маркера в сыворотке крови до ХЛТ составила 0,43 нг/мл, а при стабилизации процесса – 1,7 нг/мл ($p=0,012$). Уровень DLK-1 в сыворотке у пациентов с благоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости составил 1,60 нг/мл, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом – 0,32 нг/мл ($p=0,005$). Медиана концентрации DLK-1 в сыворотке до начала ХЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости составила 1,01 нг/мл, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом – 0,32 нг/мл ($p=0,04$). Уровень DLK-1 через 4 нед после проведения ХЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости составил 1,53 нг/мл, а при неблагоприятном прогнозе – 0,23 нг/мл ($p=0,04$). Заключение. Содержание секрецируемого DLK-1 в сыворотке крови у пациентов с глиобластомой не может использоваться для диагностики прогрессирования процесса. Однако этот маркер является прогностическим фактором в отношении общей и безрецидивной выживаемости и позволяет выделить группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: глиобластома, DLK-1, неинвазивная диагностика, биомаркеры прогноза, биомаркеры прогрессирования.

RELATIONSHIP BETWEEN DLK-1 LEVELS IN BLOOD SERUM AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

**A.I. Ryabova¹, V.A. Novikov^{1,2}, L.V. Spirina^{1,2}, A.B. Dospan²,
E.L. Choynzonov^{1,2}, O.V. Gribova¹, O.A. Muzenik³, V.A. Syrkashev²,
S.A. Glushchenko¹, S.A. Tabakaev¹, I.N. Uditseva¹**

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

³Tomsk Regional Clinical Hospital
96, I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

Abstract

Several studies have shown that the increased expression of delta-like noncanonical Notch ligand 1 (DLK-1) is associated with more aggressive tumor characteristics in patients with glioblastoma. **The aim of the study** was to estimate the diagnostic and prognostic values of DLK-1 serum levels in glioblastoma patients. **Material and Methods.** The study included 39 patients with newly diagnosed glioblastoma. The DLK-1 level was evaluated in paired serum and cerebrospinal fluid samples in glioblastoma patients before starting chemoradiotherapy (CRT). All patients with glioblastoma received combined modality treatment. The DLK-1 level in blood serum was additionally assessed during follow-up visits. **Results.** The median levels of DLK-1 in paired CSF and serum samples before CRT were 1.17 ng/ml (95 % CI 0.78; 2.89) and 0.27 ng/ml (95 % CI 0.26; 0.29), respectively ($p=0.006$). The assessment of the DLK-1 serum level in glioblastoma patients didn't show any significant differences related to the response to therapy. In patients with tumor progression after CRT, the median serum DLK-1 level before CRT was 0.43 ng/ml, and in patients with stable disease, the median serum level was 1.7 ng/ml ($p=0.012$). The DLK-1 serum levels were 1.60 ng/ml and 0.32 ng/ml in patients with favorable prognosis for progression-free survival and in patients with unfavorable prognosis, respectively ($p=0.005$). The median concentrations of DLK-1 in serum before starting CRT were 1.01 ng/ml and 0.32 ng/ml in patients with favorable prognosis of overall survival and in patients with unfavorable prognosis, respectively ($p=0.04$). The DLK-1 levels in 4 weeks after CRT were 1.53 ng/ml and 0.23 ng/ml in patients with favorable prognosis of overall survival and in patients with the unfavorable prognosis, respectively ($p=0.04$). **Conclusion.** The DLK-1 serum level in patients with glioblastoma cannot be used to diagnose disease progression. However, this marker is a prognostic factor for overall and progression-free survival, and allows identification of patients with favorable and unfavorable prognosis.

Key words: glioblastoma, DLK-1, noninvasive diagnosis, biomarkers of prognosis, biomarkers of progression.

Введение

Глиобластома (ГБ) является наиболее часто встречающейся первичной опухолью головного мозга высокой степени злокачественности с быстрым ростом и фатальным прогнозом. Общая 1-летняя выживаемость составляет около 40 %, а 5-летняя – варьирует от 0,05 до 6,9 % [1, 2]. Стандартом лечения ГБ является комбинированная терапия, включающая нейрохирургическое вмешательство, адьювантную химиотерапию (ХЛТ) с последующими курсами адьювантной химиотерапии темозоломидом [3–5]. Прогноз заболевания зависит от нескольких факторов, включающих степень резекции опухоли, возраст и функциональный статус пациентов. При наличии в опухоли метилирования промотора MGMT (фермент репарации ДНК О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы) пациенты имеют более высокие показатели выживаемости вследствие большей

чувствительности к терапии [6]. Рецидив опухоли является основной причиной смерти пациентов с глиобластомой [7].

Для наблюдения за пациентами и оценки ответа на лечение рекомендуется МРТ головного мозга с использованием стандартных протоколов в соответствии с критериями ответа в нейроонкологии (RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology) [8]. Накопление контрастного вещества в зоне облучения головного мозга в сроки до 1 года после проведения лучевой терапии может свидетельствовать не только о возникновении рецидива, но и о постлучевых изменениях головного мозга – феномене «псевдопрогрессии». Общая чувствительность и специфичность стандартной МР-визуализации в оценке ответа на лечение злокачественных глиом не превышает 80 % [9]. Неоднозначные результаты контрольных исследований определяют необходимость поиска биомаркеров

для диагностики рецидива заболевания, а также определения прогноза лечения.

Злокачественные новообразования выбрасывают в кровоток и другие физиологические жидкости опухолевое содержимое в виде циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточных везикул, свободных внеклеточных нуклеиновых кислот и белков. В настоящее время не идентифицированы белки, являющиеся специфичными для ГБ, поэтому поиск белковых маркеров при этой патологии фокусируется на отклонениях в уровнях нормальных физиологически секретируемых белков, при которых можно надежно диагностировать ГБ и определить прогноз пациента.

Дельта-подобный неканонический лиганд Notch 1 (DLK-1) представляет собой трансмембранный и секретируемый белок в семействе лигандов Notch, способный передавать сигналы Notch-зависимым и независимым образом. Характерными свойствами этого протеина являются активация Notch пути, активация пролиферации во время нейрогенеза в эмбриональный период, а также стимуляция неоангиогенеза [10, 11]. Регуляция экспрессии DLK-1 плохо изучена, однако в экспериментальных исследованиях было показано, что экспрессия DLK-1 повышается в глиомах с увеличением степени злокачественности и агрессивных характеристик опухоли, а также может свидетельствовать о прогрессировании глиобластомы [12, 13]. Определение содержания белка DLK-1 может иметь существенное значение для повышения эффективности диагностики прогрессирования у пациентов с опухолями головного мозга на этапах комбинированного лечения и оценки прогноза пациентов.

Цель исследования заключалась в изучении диагностического и прогностического значения содержания секретируемого DLK-1 в сыворотке крови у пациентов с глиобластомами головного мозга на этапах комбинированного лечения.

Материал и методы

В исследование включено 39 пациентов с первые диагностированной глиобластомой головного мозга, получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет, медиана составила 55 лет (95 % ДИ 47–61 год). На первом этапе комбинированного лечения всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство в условиях нейрохирургических стационаров. Диагноз глиобластомы IDH-wildtype, WHO Grade 4, был установлен при пересмотре микропрепарата с выполнением иммуногистохимических и молекулярно-генетического исследований в условиях лабораторий НИИ онкологии в соответствии с патоморфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. [14]. Статус метилирования гена MGMT в опухоли был оценен у 32 пациентов. Исследование выполнялось с использованием ко-

личественной метил-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени из материала парафиновых блоков. Метилирование промотора гена MGMT было диагностировано у 10 пациентов, у 22 пациентов промотор MGMT метилирован не был.

В плане комбинированного лечения все пациенты с ГБ получили курс ХЛТ в режиме стандартного фракционирования дозы 2 Гр 5 дней в неделю до СОД 60 Гр с радиосенсибилизацией темозоломидом 75 мг/м² внутрь ежедневно. Через 4 нед после завершения ХЛТ проводилась оценка результатов лечения. В дальнейшем пациенты получали адьювантную химиотерапию по схеме: Темозоломид 150–200 мг/м² в 1–5-й дни; цикл 28 дней, с оценкой результатов лечения после каждого 2 курсов химиотерапии. Контрольное обследование включало осмотр невролога, МРТ головного мозга с контрастированием, оценку содержания секретируемого DLK-1 в сыворотке крови. Диагностика прогрессирования процесса осуществлялась на основании критериев RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas) [8].

Содержание секретируемого DLK-1 оценивалось в сыворотке крови и ликворе пациентов. Забор образцов сыворотки и ликвора выполнялся перед началом лучевой терапии (в сроки 4–6 нед после оперативного лечения). Затем образцы сыворотки отбирали при оценке результатов ХЛТ и после каждого 2 курсов адьювантной химиотерапии. Определение содержания секретируемого DLK-1 в сыворотке крови и цереброспinalной жидкости выполнялось с использованием анализатора иммуноферментных реакций АИФР-01 Униплан и наборов иммуноферментного анализа (Cloud clone corporation, США), результаты выражали в нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 10.0. Проверка нормальности распределения выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий независимых параметров в группах при ненормальном распределении оценивалась посредством дисперсионного анализа с использованием Н-критерия Краскела–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости использовался моментный метод Каплана–Майера с построением кривых выживаемости.

Результаты

В результате проведенного исследования выявлено, что медиана уровня белка DLK-1 в парных образцах у пациентов до начала химиолучевой терапии в ликворе составила 1,17 нг/мл (95 % ДИ 0,78; 2,89), а в сыворотке крови – 0,27 нг/мл (95 % ДИ 0,26; 0,29), различия были статистически значимы ($p=0,006$). Учитывая вероятность осложнений после выполнения лумбальной пункции

и невозможность серийного повторного взятия образцов ликвора, на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения определение белка DLK-1 на дальнейших этапах комбинированного лечения выполнялось в сыворотке крови. На этапах комбинированного лечения не было обнаружено статистически значимых различий в содержании белка DLK-1 у пациентов с различным ответом на терапию, отмечался широкий размах значений при любой активности онкологического процесса. Наибольшая медиана содержания исследуемого маркера отмечалась при выявлении феномена «псевдопрогрессии», а самая низкая – при стабилизации процесса, $p=0,2$ (рис. 1).

Было оценено предиктивное влияние уровня DLK-1 в сыворотке пациентов с глиобластомой на результаты ХЛТ. Мы разделили пациентов на группу с контролем опухолевого роста (стабилизация и полная регрессия) и группу с прогрессированием процесса после проведения ХЛТ. Медиана уровня исследуемого белка в сыворотке до начала ХЛТ у пациентов с прогрессированием процесса составила 0,43 нг/мл (95 % ДИ 0,28–1,41), а при контроле опухолевого роста – 1,7 нг/мл (95 % ДИ 1,32–2,02), различия были статистически значимы ($p=0,012$).

При оценке результатов адьювантной химиотерапии у пациентов с контролем опухолевого роста и прогрессированием процесса не обнаружено предиктивного влияния DLK-1 в сыворотке крови. Медиана содержания исследуемого маркера перед началом адьювантной химиотерапии (через 4 нед после ХЛТ) у пациентов с контролем роста составила 1,6 нг/мл (95 % ДИ 1,32–1,71), а у пациентов с прогрессированием – 0,72 нг/мл (95 % ДИ 0,28–1,95), различия не были значимыми ($p=0,27$).

У пациентов с метилированным промотором MGMT в опухоли медиана содержания исследуемого маркера в сыворотке до ХЛТ составила 1,32 нг/мл (95 % ДИ 0,28–1,6), а при отсутствии метилирования промотора MGMT – 0,33 нг/мл (95 % ДИ 0,21–1,19), различия не были значимыми ($p=0,07$). После ХЛТ уровень DLK-1 у пациентов с метилированным промотором MGMT составил 1,28 нг/мл (ДИ 95 % 0,27–1,61), при отсутствии метилирования промотора MGMT – 1,71 нг/мл (ДИ 95 % 1,43–1,81), различия также не были значимыми ($p=0,27$).

В исследовании прослежены исходы течения заболевания у 36 пациентов, 3 пациента выбыли из-под наблюдения из-за смены места жительства. Рецидив/продолженный рост опухоли диагностирован у 30 пациентов в сроки от 2 до 34 мес, медиана безрецидивной выживаемости – 7,0 мес (95 % ДИ 4,0–17,3 мес). Без признаков рецидива наблюдаются 6 пациентов в сроки от 18 до 73 мес. Специализированное лечение после прогрессирования продолжают получать 12 больных. Летальный исход зарегистрирован в 19 случаях. Медиана общей выживаемости в исследовании

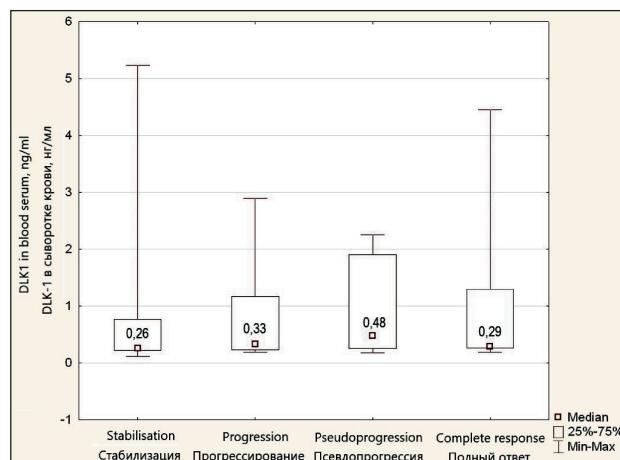


Рис. 1. Содержание DLK-1 в сыворотке крови у больных ГБ в зависимости от ответа на комбинированное лечение.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. The DLK-1 serum level in patients with glioblastoma depending on the treatment response.
Note: created by the authors

составила 23,5 мес (95 % ДИ 13,0–52,1 мес). При оценке нормальности распределения сроков выживаемости пациентов обнаружено, что подавляющее большинство случаев рецидивов возникает в сроки до 10 мес, а летальных исходов – в сроки до 20 мес (рис. 2). Эти сроки мы приняли как критерии благоприятного и неблагоприятного прогноза.

При оценке взаимосвязи между уровнем DLK-1 в сыворотке пациентов с глиобластомой до начала ХЛТ и сроком первого рецидива обнаружено, что уровень маркера у пациентов с благоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости составил 1,60 нг/мл (95 % ДИ 1,32–1,71), а у пациентов с неблагоприятным прогнозом – 0,32 нг/мл (95 % ДИ 0,23–0,43), различия значимые ($p=0,005$). Значимого влияния уровня DLK-1 после адьювантной ХЛТ на сроки первого рецидива не получено. Уровень DLK-1 через 4 нед после адьювантной ХЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости составил 1,53 нг/мл (95 % ДИ 0,24–1,91), а при неблагоприятном прогнозе – 0,51 нг/мл (95 % ДИ 0,23–1,81), $p=0,55$ (рис. 3).

Медиана концентрации DLK-1 в сыворотке до начала ХЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости составила 1,01 нг/мл (95 % ДИ 0,38–1,71), у больных с неблагоприятным прогнозом – 0,32 нг/мл (95 % ДИ 0,28–1,32), различия значимые ($p=0,04$). Уровень DLK-1 через 4 нед после ХЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом общей выживаемости составил 1,53 нг/мл (95 % ДИ 0,39–1,86), при неблагоприятном прогнозе – 0,23 нг/мл (95 % ДИ 0,23–1,28), различия также были значимые ($p=0,04$).

Обсуждение

Глиобластома является наиболее часто диагностируемой и агрессивной первичной злокачествен-

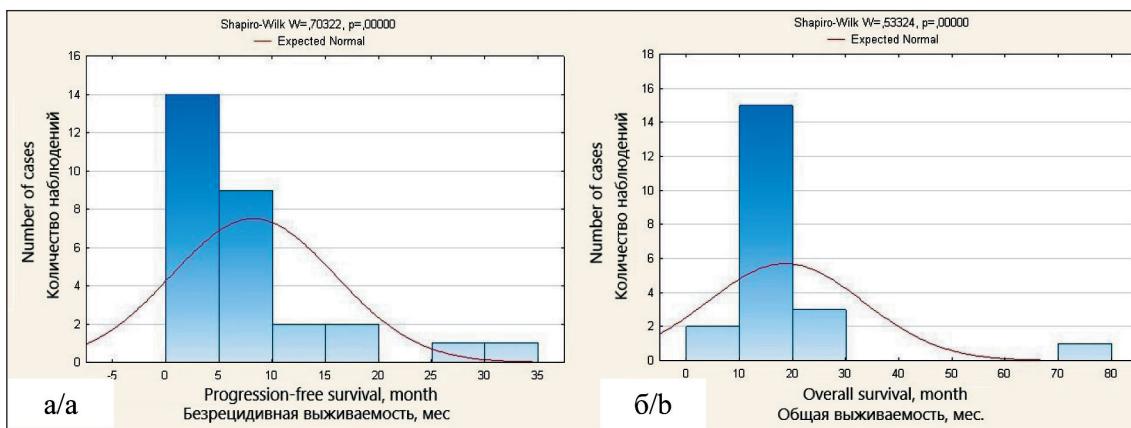


Рис. 2. Распределение сроков безрецидивной (а) и общей выживаемости (б) пациентов с глиобластомой.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Time distribution of relapse-free (a) and overall survival (b) in patients with glioblastoma. Note: created by the authors

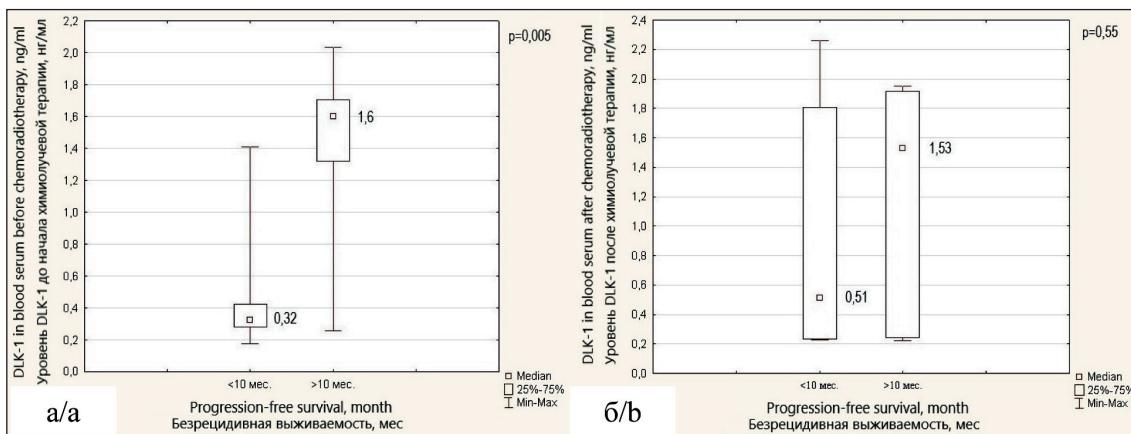


Рис. 3. Уровень DLK-1 в сыворотке крови больных с глиобластомой с неблагоприятным и благоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости до начала химиолучевой терапии (а) и после химиолучевой терапии (б).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. The DLK-1 serum level in glioblastoma patients with favorable and unfavorable prognosis of progression-free survival before starting chemoradiotherapy (a) and after chemoradiotherapy (b). Note: created by the authors

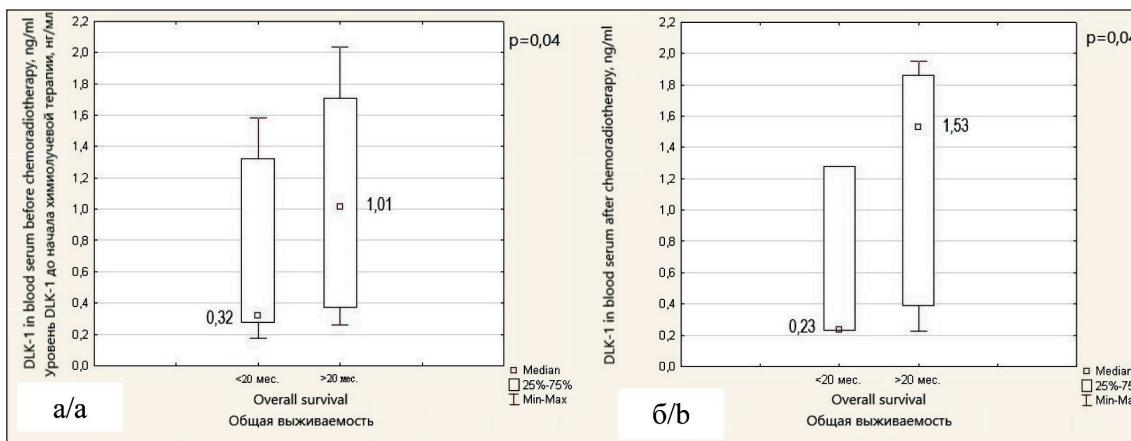


Рис. 4. Уровень DLK-1 в сыворотке крови больных с глиобластомой с неблагоприятным и благоприятным прогнозом общей выживаемости до начала химиолучевой терапии (а) и после химиолучевой терапии (б).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The DLK-1 serum level in patients with glioblastoma with unfavorable and favorable prognosis of overall survival before starting chemoradiotherapy (a) and after chemoradiotherapy (b). Note: created by the authors

ной опухолью головного мозга. Своевременное мультидисциплинарное лечение рецидива глиобластомы позволяет увеличить общую выживаемость пациентов, сохранить качество жизни и независимость от постороннего ухода. В течение 12 мес после лучевой терапии появление новых или увеличение существующих ранее очагов накопления контрастного вещества на МРТ в зоне облучения головного мозга может свидетельствовать не только о возникновении рецидива опухоли, но и о постлучевых изменениях головного мозга – феномене «псевдопрогрессии». Псевдопрогрессия обычно возникает в течение 12 нед после лучевой терапии у 10–30 % пациентов с глиобластомой и затем спонтанно регрессирует или стабилизируется без каких-либо изменений противоопухолевого лечения [15]. Этот феномен более распространен при наличии метилированного промотора MGMT в опухоли и свидетельствует об эффективности проводимой терапии и благоприятном прогнозе [16]. Неправильная оценка псевдопрогрессии может привести к преждевременной отмене эффективной терапии или, при недооценке прогрессирования процесса, – к нарастанию неврологического дефицита и ухудшению результатов лечения. Верификация рецидива ГБ с помощью биопсии не проводится вследствие высокой инвазивности характера процедуры и наличия осложнений, которые могут ухудшить состояние пациента. В настоящее время идет активный поиск биомаркеров, которые позволили бы надежно диагностировать глиобластому до оперативного вмешательства, определить ее прогноз и ответ на лечение [17].

Дельта-подобный неканонический лиганд Notch 1 обладает трансмембранный и секрецируемой изоформой, определение которой в сыворотке крови происходит при поражении ЦНС и нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Соотношение между изоформами этого биомаркера является фундаментальным для поддержания нейрональных стволовых клеток в зародышевой нише субвентрикулярной зоны с раннего постнатального периода и на протяжении всей взрослой жизни. Специализированные нишевые астроциты секрецируют DLK-1, в то время как нервные стволовые клетки экспрессируют только изоформу, связанную с мембраной. Секрецируемый DLK1 действует как нишевый паракринный фактор и посредством мембраносвязанной формы, экспрессируемой нервными стволовыми клетками, регулирует их количество независимым от Jag1 и Notch1 образом. Прекращение экспрессии DLK-1 либо в астроцитах, либо в нервных стволовых клетках приводит к дифференцировке в зрелые нейроны и потере пула стволовых клеток [12, 18].

DLK-1 можно обнаружить не только в цереброспинальной жидкости, но и в образцах сыворотки и плазмы человека. У здоровых людей содержание этого маркера обычно низкое и практически не

поддается обнаружению. DLK-1 экспрессируется с высокой частотой при многих распространенных злокачественных новообразованиях (печень, молочная железа, головной мозг, поджелудочная железа, толстая кишка и легкие). Хотя точный механизм, посредством которого функционирует DLK-1, до конца не изучен, известно, что он поддерживает клетки в недифференцированном фенотипе и обладает онкогенными свойствами [10].

В результате проведенного исследования обнаружено, что уровень белка DLK-1 в ликворе у пациентов был значимо выше, чем в сыворотке крови в парных образцах. Полученные результаты более вероятно обусловлены нарушением ГЭБ у пациентов с ГБ и отсутствием активного транспорта исследуемого маркера через ГЭБ.

В экспериментальных исследованиях обнаружено, что экспрессия белка DLK-1 в глиомах выше, чем в нормальном мозге [13, 20]. Среда, обогащенная секрецируемым DLK-1, способствовала росту глиомы [19, 21], а введение антитела к DLK-1 блокировало рост клеток, стимулированный DLK-1 [21]. На основании этих данных нами предположена возможность обнаружения прогрессирования глиобластомы при помощи оценки концентрации DLK-1 в сыворотке крови пациентов. Полученные в нашем исследовании результаты не показали значимых различий DLK-1 в сыворотке пациентов с ГБ при стабилизации процесса, прогрессировании, при псевдопрогрессии и полном ответе на терапию. Ранее исследователями показаны противоречивые результаты влияния DLK-1 на онкологический процесс в зависимости от гистологической структуры опухоли. Предположено, что функциональная роль DLK-1 и соотношение его изоформ могут отличаться в разных типах тканей и по-разному влиять на конечный результат [10, 11].

При оценке содержания DLK-1 у пациентов после хирургического лечения ГБ до начала ХЛТ обнаружены значимые различия уровня исследуемого белка в сыворотке в зависимости от непосредственных результатов химиолучевого лечения. Для пациентов с отсутствием чувствительности к ХЛТ с темозоломидом (прогрессирование процесса после ХЛТ) был характерен более низкий уровень DLK-1 в сыворотке крови, по сравнению с больными, у которых диагностирован контроль роста после лучевой терапии. Ранее в клинических исследованиях не проводилась оценка предиктивного влияния уровня дельта-подобного неканонического лиганда Notch 1 на результаты комбинированного лечения глиом. В модельных исследованиях, несмотря на более инвазивный характер глиомы при повышенной экспрессии DLK-1, снижения выживаемости мышей с глиомой обнаружено не было [13].

Оценка прогностического влияния уровня секрецируемого DLK-1 у пациентов на безрецидивную и общую выживаемость показала, что у пациентов

с высоким уровнем общей и безрецидивной выживаемости содержание DLK-1 в сыворотке перед началом ХЛТ было статистически значимо выше, чем у пациентов с низким уровнем выживаемости. А через 4 нед после завершения ХЛТ (при оценке результатов лечения) уровень DLK-1 был значимо выше у пациентов с высоким уровнем общей выживаемости, но не имел прогностического значения в отношении безрецидивной выживаемости. В выполненных ранее клинических исследованиях оценено прогностическое влияние экспрессии DLK-1 только в опухолевых образцах. В ряде исследований обнаружено, что экспрессия DLK-1 в опухолевых образцах коррелирует с низкой общей выживаемостью у пациентов с раком печени [20], низкой безрецидивной выживаемостью при немелкоклеточном раке легких [22], низкой общей и безрецидивной выживаемостью у пациентов с гастроинтестинальными опухолями [23] и серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности [24]. Адьювантная терапия ассоциировалась с лучшим исходом у пациентов с DLK1-негативными по сравнению с DLK1-позитивным гастроинтестинальными опухолями [23].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с противоречивыми результатами влияния DLK-1 на онкологический процесс, показанными ранее. Для определения значения этого биомаркера у пациентов с глиомами необходимы дальнейшие исследования с определением различных изоформ DLK-1 на более репрезентативных группах пациентов с глиомами различной степени злокачественности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Liao P., Stetson L.C., Barnholtz-Sloan J.S. Epidemiology of glioblastoma and trends in glioblastoma survivorship. *Glioblastoma*. Elsevier Inc., 2016. P. 11–19.
2. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol.* 2023; 25(12s2): 1–99. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
3. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Ta-phoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reifenberger G., Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 170–86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(5): 357–58. doi: 10.1038/s41571-022-00623-3.
4. Horbinski C., Nabors L.B., Portnow J., Baehring J., Bhatia A., Bloch O., Brem S., Butowski N., Cannon D.M., Chao S., Chheda M.G., Fabiano A.J., Forsyth P., Giglio P., Hattangadi-Gluth J., Holdhoff M., Junck L., Kaley T., Merrell R., Mrugala M.M., Nagpal S., Nedzi L.A., Nevil K., Nghiemphu P.L., Parney I., Patel T.R., Peters K., Puduvalli V.K., Rockhill J., Rusthoven C., Shonka N., Swinnen L.J., Weiss S., Wen P.Y., Willmarth N.E., Bergman M.A., Darlow S. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(1): 12–20. doi: 10.6004/jnccn.2023.0002.
5. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхледашвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжкова М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-1): 113–40. [Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobyakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., Protsenko S.A., Ryzhova M.V. Practical recommendations for the drug treatment of primary tumours of the central nervous system. Malignant Tumours. 2022; 12(3s2-1): 113–40. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140.
6. Di Nunno V., Franceschi E., Tosoni A., Di Battista M., Gatto L., Lamperini C., Minichillo S., Mura A., Bartolini S., Brandes A.A. Treatment of recurrent glioblastoma: state-of-the-art and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020; 20(9): 785–95. doi: 10.1080/14737140.2020.1807949.
7. Chen W., Wang Y., Zhao B., Liu P., Liu L., Wang Y., Ma W. Optimal Therapies for Recurrent Glioblastoma: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.641878.
8. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorenson A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
9. van Dijken B.R.J., van Laar P.J., Holtman G.A., van der Hoorn A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27(10): 4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9.
10. Pittaway J.F.H., Lipsos C., Mariniello K., Guasti L. The role of delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1) in cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2021; 28(12): 271–87. doi: 10.1530/ERC-21-0208.
11. Grassi E.S., Pietras A. Emerging Roles of DLK1 in the Stem Cell Niche and Cancer Stemness. *J Histochem Cytochem.* 2022; 70(1): 17–28. doi: 10.1369/00221554211048951.
12. Ferrón S.R., Charalambous M., Radford E., McEwen K., Wildner H., Hind E., Morante-Redolat J.M., Laborda J., Guillemot F., Bauer S.R., Fariñas I., Ferguson-Smith A.C. Postnatal loss of Dlk1 imprinting in stem cells and niche astrocytes regulates neurogenesis. *Nature.* 2011; 475(7356): 381–5. doi: 10.1038/nature10229.
13. Grassi E.S., Pantazopoulou V., Pietras A. Hypoxia-induced release, nuclear translocation, and signaling activity of a DLK1 intracellular fragment in glioma. *Oncogene.* 2020; 39(20): 4028–44. doi: 10.1038/s41388-020-1273-9.

Заключение

Показано, что у пациентов с глиобластомой головного мозга определяется секретируемый белок DLK-1 в ликворе и сыворотке крови. При оценке уровня DLK-1 в парных образцах ликвора и сыворотки уровень маркера в ликворе был значимо выше. При различном ответе на химиолучевую терапию и адьювантную химиотерапию у пациентов с ГБ уровень секретируемого DLK-1 в сыворотке крови не является значимым. Таким образом, этот биомаркер не может использоваться для диагностики прогрессирования заболевания. Содержание DLK-1 в сыворотке пациентов с глиобластомой имеет предиктивное значение в отношении результатов ХЛТ. При прогрессировании процесса после ХЛТ по сравнению с контролем опухолевого роста уровень DLK-1 до начала лучевой терапии значимо ниже у пациентов с прогрессированием. Не получено значимых различий в содержании этого маркера в сыворотке пациентов с метилированным и неметилированным промотором MGMT. Содержание секретируемого DLK-1 в сыворотке до адьювантной химиолучевой терапии имеет прогностическое значение в отношении безрецидивной и общей выживаемости пациентов с ГБ, а при оценке результатов ХЛТ – уровень DLK-1 оказывал влияние только на сроки общей выживаемости. Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом, а также косвенным образом определить вероятность псевдопрогрессии и прогрессирования и вовремя назначить химиотерапию второй линии.

14. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
15. Abbasi A.W., Westerlaan H.E., Holtman G.A., Aden K.M., van Laar P.J., van der Hoorn A. Incidence of Tumour Progression and Pseudoprogression in High-Grade Gliomas: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Neuroradiol.* 2018; 28(3): 401–11. doi: 10.1007/s00062-017-0584-x.
16. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A., Blatt V., Pession A., Tallini G., Bertorelle R., Bartolini S., Calbucci F., Andreoli A., Frezza G., Leonardi M., Spagnolli F., Ermani M. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26(13): 2192–7. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8163.
17. Рябова А.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Спирина Л.В., Юнусова Н.В., Пономарева А.А., Тамкович С.Н., Грибова О.В. Роль жидкостной биопсии в диагностике прогрессирования глиобластомы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 104–16. [Ryabova A.I., Novikov V.A., Choyznzonov E.L., Spirina L.V., Yunusova N.V., Ponomareva A.A., Tamkovich S.N., Gribova O.V. The role of liquid biopsy in the diagnosis of glioblastoma progression. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(3): 104–16. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-104-116.
18. Traustadóttir G.Á., Lagoni L.V., Ankerstjerne L.B.S., Bisgaard H.C., Jensen C.H., Andersen D.C. The imprinted gene Delta like non-canonical Notch ligand 1 (Dlk1) is conserved in mammals, and serves a growth modulatory role during tissue development and regeneration through Notch dependent and independent mechanisms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 46: 17–27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.006.
19. Grassi E.S., Jeannot P., Pantazopoulou V., Berg T.J., Pietras A. Niche-derived soluble DLK1 promotes glioma growth. *Neoplasia.* 2020; 22(12): 689–701. doi: 10.1016/j.neo.2020.10.005.
20. Jin Z.H., Yang R.J., Dong B., Xing B.C. Progenitor gene DLK1 might be an independent prognostic factor of liver cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8(4): 371–7. doi: 10.1517/14712598.8.4.371.
21. Yin D., Xie D., Sakajiri S., Miller C.W., Zhu H., Popoviciu M.L., Said J.W., Black K.L., Koeffler H.P. DLK1: increased expression in gliomas and associated with oncogenic activities. *Oncogene.* 2006; 25(13): 1852–61. doi: 10.1038/sj.onc.1209219.
22. Takagi H., Zhao S., Muto S., Yokouchi H., Nishihara H., Harada T., Yamaguchi H., Mine H., Watanabe M., Ozaki Y., Inoue T., Yamada T., Fukuhara M., Okabe N., Matsumura Y., Hasegawa T., Osugi J., Hoshino M., Higuchi M., Shio Y., Kanno R., Aoki M., Tan C., Shimoyama S., Yamazaki S., Kikuchi H., Sakakibara-Konishi J., Oizumi S., Harada M., Akie K., Sugaya F., Fujita Y., Takamura K., Kojima T., Honjo O., Minami Y., Nishimura M., Dosaka-Akita H., Nakamura K., Inano A., Isobe H., Suzuki H. Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using 125I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004). *Lung Cancer.* 2021; 153: 134–42. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.01.014.
23. Xu J., Wang M., Zhang Z., Zhao W., Wang C., Tu L., Zhang Y., Cao H. Prognostic values of DLK1 for surgery and imatinib mesylate adjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Cancer Res.* 2016; 6(11): 2700–12.
24. Huang C.C., Cheng S.H., Wu C.H., Li W.Y., Wang J.S., Kung M.L., Chu T.H., Huang S.T., Feng C.T., Huang S.C., Tai M.H. Delta-like 1 homologue promotes tumorigenesis and epithelial-mesenchymal transition of ovarian high-grade serous carcinoma through activation of Notch signaling. *Oncogene.* 2019; 38(17): 3201–15. doi: 10.1038/s41388-018-0658-5.

Поступила/Received 01.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024

Принята к публикации/Accepted 16.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябова Анастасия Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3128-2940. Researcher ID (WOS): D-1138-2012. Author ID (Scopus): 57190937361. ORCID: 0000-0002-7171-8728.

Новиков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9350-3617. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Доспан Азияна Буюновна, ординатор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-7431-4764.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, доктор медицинских наук, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Грибова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1405-1669. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.

Музеник Олег Анатольевич, нейрохирург высшей категории, ОГАУЗ «Областная клиническая больница» (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0006-5134-8359.

Сыркашев Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8297-9139. Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

Глущенко Светлана Алексеевна, кандидат медицинских наук, патологоанатом отделения патоморфологии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2380-3406. Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

Табакаев Станислав Алексеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4508-5411. Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.

Удинцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, невролог общеклинического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7826-6875. Researcher ID (WOS): L-7447-2018. Author ID (Scopus): 55619071000. ORCID: 0000-0002-6785-2916.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рябова Анастасия Игоревна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Новиков Валерий Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

СпиринаЛюдмила Викторовна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Доспан Азияна Буюновна: сбор материала, написание черновика статьи.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Грибова Ольга Вячеславовна: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

Музеник Олег Анатольевич: сбор материала.

Сыркашев Владимир Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Глущенко Светлана Алексеевна: сбор материала, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Табакаев Станислав Алексеевич: сбор материала, поиск и анализ источников литературы.

Удинцева Ирина Николаевна: существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Новиков В.А. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 9 от 24.09.21.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya I. Ryabova, MD, PhD, 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-1138-2012. Author ID (Scopus): 57190937361. ORCID: 0000-0002-7171-8728.

Valery A. Novikov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID: 0000-0003-0364-0831.

Lyudmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the 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-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Aziyana B. Dospan, Resident, Department of Biochemistry and Molecular Biology with course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7431-4764.

Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Olga V. Gribova, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Radiotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. ORCID: 0000-0003-1696-427X.

Oleg A. Muzenik, MD, Neurosurgeon, Tomsk Regional Clinical Hospital (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0006-5134-8359.

Vladimir A. Syrkashev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-6110-2016. ORCID: 0000-0002-9866-4854.

Svetlana A. Glushchenko, MD, PhD, Pathologist, Department of Pathomorphology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2336-2012.

Stanislav A. Tabakaev, MD, PhD, Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAY-3354-2021. Author ID (Scopus): 57214091193. ORCID: 0000-0002-1427-0162.

Irina N. Uditseva, MD, PhD, Neurologist, General Clinical Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-7447-2018. Author ID (Scopus): 55619071000. ORCID: 0000-0002-6785-2916.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasiya I. Ryabova: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Valery A. Novikov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Lyudmila V. Spirina: study concept, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aziyana B. Dospan: data collection, drafting of the manuscript.

Evgeny L. Choynzonov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Olga V. Gribova: significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

Oleg A. Muzenik: data collection.

Vladimir A. Syrkashev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Svetlana A. Glushchenko: data collection, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Stanislav A. Tabakaev: data collection, data search and analysis

Irina N. Uditseva: significant contribution to obtaining and analyzing the results of this work.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. Novikov V.A. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Choinzonov is the Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 9 dated September 24, 2021.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Самойленко И.В., Кузьменко А.О., Кононец П.В. Особенности состава кишечной микробиоты у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 51–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-51-61
For citation: Aginova V.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Samoylenko I.V., Kuzmenko A.O., Kononets P.V. Features of intestinal microbiota composition in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 51–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-51-61

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.В. Агинова¹, З.В. Григорьевская¹, И.Н. Петухова¹, Н.С. Багирова^{1,2},
И.В. Терещенко¹, И.В. Самойленко¹, А.О. Кузьменко¹, П.В. Кононец¹

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

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России

Россия, 123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить и сравнить качественный и количественный состав микробиоты кишечника у пациентов с различными злокачественными новообразованиями. **Материал и методы.** В исследование включали пациентов, получавших различные виды лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2023 г. по поводу adenокарциномы желудка, включая кардиоэзофагеальный рак (группа 1, n=23), плоскоклеточного рака пищевода (группа 2, n=20) и метастатической или местнораспространенной меланомы кожи (группа 3, n=20). Все пациенты на момент включения должны были иметь морфологическую верификацию диагноза, возраст старше 18 лет, состояние по шкале ECOG ≤1 и не иметь признаков кишечной инфекции, а также не принимать антибиотики в течение 28 дней до начала исследования. Образцы кала собраны на этапе госпитализации больного в стационар. Проведена оценка количественного и качественного содержания микроорганизмов 17 таксономических групп. Культивирование микроорганизмов проведено по стандартным микробиологическим методикам с учетом условий роста той или иной группы микроорганизмов. Видовая идентификация микробных изолятов получена методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Использованы методы описательной статистики из пакета программ SPSS Statistics, v.27. Для количественного описания видового разнообразия микробиоты кишечника проведены расчеты с использованием индексов видового разнообразия Маргалефа (d) и Шеннона (H). Критерий равномерности распределения видов микроорганизмов по их обилию в популяционном сообществе оценивали с помощью индекса Пиелу (E). Для проверки значимости различий между выборочными совокупностями значений индекса Шеннона и получения статистически корректных оценок различий использовали Т-критерий Хатчисона. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. **Результаты.** Суммарно исследовано 63 образца биологического материала (кал). Выявлено изменение количественного состава кишечной микробиоты у всех пациентов, взятых в исследование, что может оказывать негативное влияние на общее состояние больного и на эффективность противоопухолевого лечения. Повышение количества представителей типа *Proteobacteria* (порядка *Enterobacterales*) может быть рассмотрено как фактор угрозы развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. При анализе факторов, влияющих на таксономическое разнообразие микробиоты кишечника, в частности, зависимости от вида основного заболевания, данных о существенных различиях в составе кишечной микробиоты у обследованных больных со злокачественными новообразованиями различных нозологических форм не выявлено ($p > 0,05$).

Ключевые слова: рак желудка, рак пищевода, меланома кожи, кишечная микробиота, дисбиоз, инфекционные осложнения, иммунотерапия.

FEATURES OF INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION IN CANCER PATIENTS

**V.V. Aginova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.S. Bagirova^{1,2},
I.V. Tereshchenko¹, I.V. Samoylenko¹, A.O. Kuzmenko¹, P.V. Kononets¹**

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

Abstract

Objective: to evaluate and compare the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota in patients with malignant neoplasms of various localizations. **Material and Methods.** The study included patients who received different types of treatment in N. N. Blokhin Oncology Research Center, Moscow, Russia in 2023 for gastric cancer, including cardiosophageal adenocarcinoma (group 1), esophageal squamous cell carcinoma (group 2) and metastatic or locally advanced melanoma of the skin (group 3). All patients had to have morphologic verification of the diagnosis at the time of inclusion, be over 18 years old, have an ECOG performance status of ≤ 1 , and have no evidence of intestinal infection, as well as not take antibiotics within 28 days prior to entry into the study. Stool samples were collected during patients' hospitalization. The quantitative and qualitative composition of microorganisms of 17 taxonomic groups was evaluated. Microorganisms were cultured according to standard microbiological methods, taking into account the growth conditions of a particular group of microorganisms. Species identification of microbial isolates was obtained by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF) and MALDI Biotyper v.3.0 software (Bruker Daltonics, Germany). Descriptive statistics methods from the SPSS Statistics, v.27 software package were used. To quantitatively describe the species diversity of the gut microbiota, calculations were performed using the Margalef species richness index (d) and Shannon's (H) diversity index. The criterion of uniformity of microbial species distribution according to their abundance in the population community was evaluated using the Pielow index (E). The Hutcheson's T-criterion was used to test the significance of differences between sample sets of Shannon index values and to obtain statistically correct estimates of differences ($p \leq 0.05$). **Results.** A total of 63 samples of biological material (feces) were investigated. A change in the quantitative composition of intestinal microbiota in all study groups was found, which may have a negative impact on the general condition of the patient and the effectiveness of antitumor treatment. The increase in the proportion of *Proteobacteria* (*Enterobacteriales*) can be considered as a risk factor for the development of infectious complications caused by Gram-negative microorganisms. The analysis of factors influencing the taxonomic diversity of intestinal microbiota revealed no significant differences in the composition of intestinal microbiota between the groups of patients with malignant tumors of different nosological forms ($p > 0.05$).

Key words: **gastric cancer, esophageal cancer, skin melanoma, intestinal microbiota, dysbiosis, infectious complications, immunotherapy.**

Введение

Рак – полиэтиологическое заболевание, являющееся второй по значимости причиной смертности населения во всем мире. Канцерогенез – сложный патофизиологический механизм зарождения и развития рака, результат внутриклеточного накопления мутаций в ходе репликации ДНК или воздействия различных экзо- и эндогенных канцерогенов, инфекционных агентов, ультрафиолетового излучения, токсических веществ и пр. [1, 2]. В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли микробиоты в онкогенезе, а также о возможности ее использования в качестве прогностического маркера и/или терапевтической мишени у пациентов онкологической клиники [3–6]. Микробиота может участвовать в процессе индукции онкогенеза или способствовать подавлению опухоли посредством различных молекулярных механизмов. Недавние

исследования и клинические испытания показывают, что микробиота является мощным, но до конца не изученным потенциальным союзником в борьбе с онкологическими заболеваниями [7]. Кишечная микробиота состоит в основном из анаэробных бактерий [8], которые способствуют пищеварению. Функции микробиоты человека чрезвычайно многообразны. Микроорганизмы и их метаболиты вовлечены во все процессы обмена веществ человека. Одним из важных факторов для понимания роли микробиоты в онкогенезе является факт разнообразия ее количественного и качественного состава, включая α -разнообразие (видовое разнообразие микроорганизмов в конкретном локусе) и β -разнообразие (индекс видового разнообразия между микроорганизмами различных мест обитания). Доказано, что истощение микробиоты и развитие дисбиоза являются негативными

факторами при развитии онкологических заболеваний [9]. Микроорганизмы могут способствовать возникновению и прогрессированию, например, колоректального рака (КРР), посредством индукции хронического воспалительного состояния, биосинтеза генотоксинов, токсичных метаболитов, непосредственно повреждающих ДНК [10].

В связи с тем, что в специальной литературе имеется лишь ограниченное количество сведений о составе микробиоты кишечника при раке желудка (РЖ) и раке пищевода (РП), а ее функции и состав наиболее изучены относительно колоректального рака, учитывая факт отношения изучаемых локусов (желудок и пищевод) к органам пищеварительной системы, в качестве основы для сравнения мы выбрали данные о качественном и количественном составе микробиоты кишечника при КРР.

Основными патогенами при КРР, по сообщениям Z. Dai et al. (2019), являются *S. gallolyticus*, *E. coli*, энтеротоксигенные *B. fragilis* (ETBF), *E. faecalis* и *F. nucleatum*. ДНК *S. gallolyticus* обнаружена примерно у 20–50 % пациентов, страдающих раком толстой кишки, при этом механизм индукции роста опухоли микроорганизмом может включать усиление воспалительных сигналов путем воздействия циклооксигеназы-2. *E. coli* индуцирует разрывы двухцепочечной ДНК через островок поликетидсингазы (*pks*), содержащий токсин под названием колибактин. *E. faecalis* включает индукцию макрофагов слизистой оболочки для производства кластогенов, которые вызывают повреждение ДНК посредством эффекта «свидетеля». Кроме того, *E. faecalis*, производящий супероксид, способен вызывать дистальный колит, повреждение ДНК и рак у гнотобиотических мышей [10]. На животных моделях установлен проканцерогенный эффект бактерий видов *Fusobacterium* (в частности, *F. nucleatum*). Наличие *F. nucleatum* в новообразованиях кишечника может инициировать трансформацию аденомы в карциному, а при наличии опухоли – являясь причиной формирования резистентности к химиотерапии. При этом высокая распространенность этой бактерии является предиктором рецидива заболевания [11].

Результаты проведенного в Японии крупномасштабного исследования подчеркивают, что сдвиги в качественном и количественном составе микробиоты кишечника происходят уже на самых ранних стадиях развития колоректального рака. В частности, численность бактерий *Fusobacterium nucleatum* и *Solobacterium moorei* повышена на начальных стадиях заболевания, что позволяет предположить их возможное участие в индукции онкогенеза или в прогрессировании заболевания. Также в индукции онкогенеза на начальном этапе принимают участие бактерии *Atopobium parvum*, которые в сочетании со стрептококками образуют ассоциацию бактерий, производящих сероводород (H_2S). Бактерии рода *Bilophilia* производят

желчную кислоту дихлорацетат, воздействие которой приводит к повреждению ДНК. Избыток этих бактерий в толстой кишке приводит к воспалению слизистой оболочки и, соответственно, к повреждению клеточной ДНК. Ученые подчеркивают, что для выяснения точных механизмов, с помощью которых эти бактерии могут способствовать онкогенезу, необходимы дальнейшие исследования [12].

При исследовании кишечной микробиоты у онкологических больных установлено, что пациенты с диагнозом «рак желудка» обладают дисбиотическим составом кишечной микробиоты. В этой популяции пациентов определяются повышенные уровни *Peptostreptococcus stomatis*, *Dialister pneumoniae*, *Spodoptera exigua*, *Parvimonas micra* и *Streptococcus anginosus*. Бактериальная нагрузка и микробное разнообразие выше у больных раком желудка, чем в контрольной группе, в которую были включены больные с доброкачественными опухолями ЖКТ [13, 14].

B. Vadhwana et al. (2023) представили данные анализа ряда проведенных исследований по определению состава микробиоты, в том числе и состава микробиоты кишечника, специфичной при раке желудка и пищевода. При раке желудка преимущественно выявляется пять родов микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Veillonella*. В отношении аденокарциномы пищевода четких тенденций не наблюдалось, а при плоскоклеточном раке пищевода наиболее часто выделяли бактерии, относящиеся к родам *Streptococcus*, *Prevotella* и *Fusobacterium* [15].

Большое количество исследований направлено на изучение возможной взаимосвязи состава микробиоты и эффективности иммунотерапии, в частности при меланоме кожи. Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию препаратами анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава кишечной микробиоты кишечника и высокое содержание бактерий, относящихся к роду *Faecalibacterium* или порядку *Bacteroidales* [9]. На эффективность иммунотерапии и выживаемость больных без прогрессирования оказывают влияние α- и β-разнообразие микробиоты кишечника, а также количественное соотношение бактерий *Clostridium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Holtemania filiformis*, *Dorea formicifex*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* и *Enterococcus faecium* и пр. [3, 16].

Нарушение состава нормальной микробиоты кишечника характеризуется снижением количества ее obligatных представителей и увеличением популяционного уровня в норме отсутствующих или встречающихся в ничтожно малых количествах условно-патогенных микроорганизмов. В итоге,

обедненные микробные ассоциации не в состоянии обеспечить защитные и другие физиологические функции микробиоты, осуществляемые микробиоценозом кишечника. При снижении иммунологической реактивности и формировании вариабельного иммунодефицитного состояния возможно попадание в кровоток условно-патогенных энтеробактерий, псевдомонад и других грам-трицательных бактерий, вырабатывающих эндотоксины, которые могут провоцировать развитие сепсиса у больного [17].

Взаимодействие между иммунной системой и комменсальной микробиотой может определять системный иммунный тонус, включая надзор за злокачественными клетками [18]. В ряде исследований показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в синтезе которых участвуют различные бактерии кишечной микробиоты, повышают общий иммунитет и улучшают результаты иммунотерапии [19]. Полисахариды, вырабатываемые бактериями порядка *Bacteroides*, а именно *B. uniformis*, влияют на динамику состава микробного сообщества и на синтез бутиратта [20], что может повышать эффективность иммунотерапии. Жирные кислоты средней и длинной цепи, вырабатываемые микробиотой, могут стимулировать противоопухолевый иммунитет путем связывания с рецепторами свободных жирных кислот [21].

Исследования микробиоты кишечника могут выявить наличие специфических микроорганизмов, связанных с конкретными результатами лечения, включая относительную численность этих организмов. Вместе с тем, можно измерить и другие характеристики кишечной микробиоты, например α -разнообразие, часто описываемое с помощью индекса разнообразия Шеннона. Было высказано предположение, что α -разнообразие, как суммирующая мера содержания микроорганизмов, может лучше коррелировать с результатами лечения рака, чем наличие или отсутствие определенного микроорганизма [22, 23], однако эта связь еще не доказана окончательно, и вполне вероятно, что оба фактора важны [24].

Таким образом, изучение видового и количественного состава микробиоты кишечника, определение функций ее метаболома, выявление дисбиоза, а также определение возможностей качественной и количественной коррекции микробиоты с терапевтической целью необходимо ввести в круг обязательных задач современных научных исследований в онкологии.

Цель исследования – оценить и сравнить качественный и количественный состав микробиоты кишечника у пациентов онкологической клиники с различными нозологическими формами.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты, получавшие различные виды лечения в ФГБУ «НМИЦ он-

кологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022–2023 гг. по поводу рака желудка (включая кардиоэзофагеальный рак, группа 1), плоскоклеточного рака пищевода (группа 2) и метастатической или местнораспространенной меланомы кожи (группа 3). Все пациенты на момент включения должны были иметь морфологическую верификацию диагноза, возраст старше 18 лет, состояние по шкале ECOG ≤ 1 и не иметь признаков кишечной инфекции, а также не принимать антибиотики в течение 28 дней до начала исследования. Демографические характеристики пациентов, а также клинические данные о состоянии пациента, стадии заболевания, применяемом противоопухолевом лечении были получены из электронных медицинских карт.

Образцы кала были собраны на этапе госпитализации больного в стационар для прохождения противоопухолевого лечения, в случае РЖ и РП – до начала хирургического лечения, при меланоме – до начала проведения иммунотерапии. Биологический материал собран и доставлен в бактериологическую лабораторию с соблюдением правил забора, хранения и транспортировки биологического материала в специальном одноразовом стерильном контейнере с завинчивающейся крышкой и лопаточкой для сбора пробы для посева.

Оценивали количественное и качественное содержание микроорганизмов 17 таксономических групп. Спектр оцениваемых таксонов определен согласно требованиям отраслевого стандарта [25] с расширением перечня исследуемых микроорганизмов, как наиболее часто встречающихся в результатах исследований, по данным современных научных публикаций.

После поступления биологического материала в лабораторию проводили подготовку проб к исследованию и осуществляли посев в жидкие, полужидкие и на плотные питательные среды (селенитовый бульон, тиогликоловая среда, среда Блаурокка, среда Плоскирева, 5 %-кровяной агар, висмут-сульфит агар, агар Эндо, маннит-солевой агар, агар Сабуро, среда Шедлера, томатный агар). Культивирование микроорганизмов осуществляли согласно стандартным микробиологическим методикам с учетом условий роста (требований к питательной среде, освещенности, аэрации, времени культивирования и пр.) той или иной группы микроорганизмов. Видовая идентификация микробных изолятов получена методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времязпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotype v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Для этого суточную культуру тонким слоем наносили на подготовленную, согласно инструкции, MALDI мишень. После высыхания образца на мишень наносили 1 мкл 70 % раствора муравьиной кислоты, затем 1 мкл матрицы (α -циано-4-гидроксиоричная кислота) и, после подсушивания образцов, про-

водили идентификацию на MALDI-TOF масс-спектрометре.

Использованы методы описательной статистики из пакета программ IBM SPSS Statistics, v.27. Для количественного описания видового разнообразия микробиоты кишечника проводили расчеты с использованием индексов видового разнообразия Маргалафе (d) (для расчета индекса использована абсолютная величина – численность, чем выше значение индекса, тем большим видовым богатством характеризуется микробное сообщество) и Шеннона (H) (диапазон значений: 0–4, чем выше значение индекса, тем более разнообразны виды в среде обитания). Критерий равномерности распределения видов микроорганизмов по их обилию в популяционном сообществе оценивали с помощью индекса Пиелу (E) (диапазон значений: 0–1), причем $E=1$ при равном обилии всех видов. Для проверки значимости различий между выборочными совокупностями значений индекса Шеннона и получения статистически корректных оценок различий использовали Т-критерий Хатчисона (модифицированная версия t-критерия Стьюдента) без учета поправки на множественные сравнения. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование включены 63 пациента, демографические и клинические характеристики которых представлены в табл. 1. Суммарно исследовано 63 образца биологического материала (кал). В результате проведенных исследований биологического материала пациентов выделено и идентифицировано 129 видов микроорганизмов. Эти микроорганизмы объединены в таксономические группы, которые относятся к основной облигатной и транзиторной микробиоте кишечника человека, а именно: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, дрожжеподобные микроскопические грибы, мицелиальные микроскопические грибы, *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Corynebacterium spp.*, условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacteria spp.* и пр. Необходимо отметить, что патогенные энтеробактерии родов *Shigella* и *Salmonella* у пациентов, включенных в исследование, не обнаружены. Данные представлены на гистограмме (рис. 1), где показатели по оси X – частота встречаемости видов микроорганизмов, по оси Y – основные таксономические группы выделенных микроорганизмов.

Необходимо отметить, что при сравнении результатов анализов пациентов 1 и 2-й группы, 1 и 3-й и 2 и 3-й групп не выявлено различий в микробном разнообразии бактериальных таксономических субъединиц, т.е. видовой состав выделяемых микроорганизмов в группах исследования был без

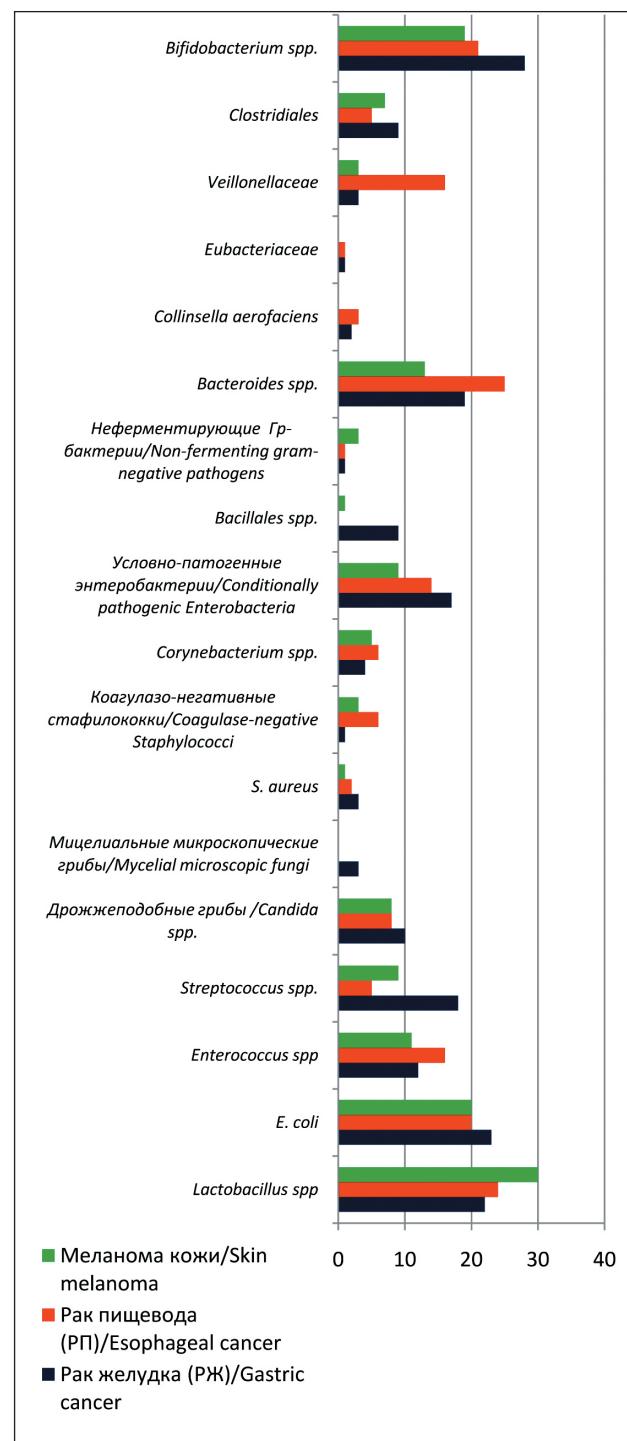


Рис. 1. Встречаемость и спектр облигатных микроорганизмов микробиоты кишечника человека у больных раком желудка, раком пищевода и меланомой кожи. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Occurrence and spectrum of obligate microorganisms of human gut microbiota in gastric cancer, esophageal cancer and skin melanoma patients. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Демографические и клинические показатели пациентов групп исследования

Demographic and clinical characteristics of patients in the study groups

Показатели/ Parameters	Группа 1/Group 1 Рак желудка/ Gastric cancer (n=23)	Группа 2/ Group 2 Рак пищевода/ Esophageal cancer (n=20)	Группа 3/Group 3 Меланома кожи/ Skin melanoma (n=20)	Всего/Total (n=63)
Муж/Male	16 (69,5 %)	14 (70,0 %)	11 (55,0 %)	41 (65,1 %)
Средний возраст, лет/ Average age, years	60,4 (44–73)	66,4 (38–79)	62,5 (51–78)	63,1 (38–79)
Жен/Female	7 (30,4 %)	6 (30,0 %)	9 (45,0 %)	22 (34,9 %)
Средний возраст, лет/ Average age, years	60,1 (29–71)	54,3 (37–75)	62,3 (41–82)	59,4 (29–82)
Стадия заболевания на момент включения в исследование/Disease stage at the time of inclusion in the study				
<i>in situ</i>	—	2 (10,0 %)	—	2 (3,2 %)
I	2 (8,7 %)	1 (5,0 %)	—	3 (4,8 %)
II	5 (21,7 %)	7 (35,0 %)	13 (65,0 %)*	25 (39,7 %)
III	13 (56,5 %)	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)*	27 (42,8 %)
IV	3 (13,0 %)	2 (10,0 %)	1 (5,0 %)*	6 (9,5 %)

Примечания: * – все пациенты с IIIB/C/D стадией или эквивалентом IIIB/C/D стадии, или олигометастатической резектируемой меланомой IV стадии с измеримыми очагами; таблица составлена авторами.

Notes: * – all patients with stage IIIB/C/D or equivalent stage IIIB/C/D or oligometastatic resectable stage IV resectable melanoma with measurable foci; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Количество пациентов со сниженными показателями облигатных (строгих и аэроботерантных) анаэробных микроорганизмов

Number of patients with reduced rates of obligate (strict and aerotolerant) anaerobic microorganisms

Название таксономической единицы/ Taxonomy	Норма, КОЕ/г* (возраст 1–60/>>60)/ Norm, CFU/g* (age 1–60/>>60)	Снижено количество микроорганизмов/ Reduced number of microorganisms			
		Рак желудка/ Gastric cancer (n=23)	Рак пищевода/ Esophageal cancer (n=20)	Меланома кожи/ Skin melanoma (n=20)	Всего/ Total (n=63)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 ⁸ –10 ⁹ /10 ⁹ –10 ¹⁰	17 (73,9 %)	15 (75,0 %)	15 (75,0 %)	74,6 %
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁷ –10 ⁸ /10 ⁶ –10 ⁷	12 (52,2 %)	9 (45,0 %)	13 (65,0 %)	54,0 %
<i>Bacteroides</i> spp.	10 ⁹ –10 ¹⁰ / 10 ¹⁰ –10 ¹¹	12 (80,0 %) (из n=15)	10 (76,9 %) (из n=13)	10 (100 %) (из n=10)	66,7 %

Примечания: *КОЕ/г – колониеобразующие единицы в 1 г биологического материала; таблица составлена авторами.

Note: * – CFU/g – colony-forming units in 1 g of biological material; created by the authors.

ярко выраженных отличий. Вместе с тем, у всех пациентов обнаружено нарушение нормального соотношения между анаэробной и аэробной микробиотой, в частности, в составе облигатных строгих и аэроботерантных анаэробных микроорганизмов. Так, по сравнению с нормой снижено число бифидобактерий и лактобацилл у значительного числа пациентов ($p>0,05$) (табл. 2).

Качественный состав бифидобактерий представлен следующими видами: *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. dentium*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. ruminantium*, а также неидентифицированными *Bifidobacterium* spp. Отмечен разнообразный видовой состав выделенных лактобактерий у больных всех групп исследований, однако более чем у половины всех пациентов выявлено снижение их числа на 1–2 порядка по

сравнению с нормой. Бактероиды были обнаружены не у всех больных, и их количество снижено в исследуемых когортах ($p>0,05$). Например, при раке желудка бактероиды определены в 15 (65,2 %) случаях, из них показатели ниже нормы у 12 (80,0 %) пациентов. При раке пищевода бактероиды выявлены у 13 (65,0 %) пациентов и в 10 (76,9 %) случаях – ниже нормы, при меланоме эти анаэробные микроорганизмы определены лишь у 10 (50,0 %) больных, и у всех численность ниже нормативных показателей. Видовое разнообразие бактерий, относящихся к типу *Bacteroidetes*, при меланоме представлено лишь 5 видами бактерий (*B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *B. plebeius*, *Prevotella copri*). При РЖ выделено 14 видов, а при РП – 11 видов представителей порядка *Bacteroidales*, с небольшими различиями в составе видов (*B. vulgatus*,

Таблица 3/Table 3

Микробное разнообразие микробиоты кишечника в группах исследования

Microbial diversity of the gut microbiota in the study groups

Группы исследования/ Study groups	Индекс Маргальефа/ Margalef Index	Индекс Шеннона/ Shannon index	Индекс Пиелу (равномерность распределения видов/ Pielou Index (uniformity of species distribution)	Кол-во выделенных штаммов/ Number of strains isolated	Общее количество выделенных видов микроорганизмов в группе/ Total number of isolated microbial species in a group
1 (n=23)	15,7	2,52	0,571	175	82
2 (n=20)	12,9	2,46	0,585	168	67
3 (n=20)	11,4	2,38	0,588	135	57

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

B. uniformis, *B. uniporius*, *B. fragilis*, *B. plebeius*, *B. eggerthii*, *B. thetaiotomicron*, *B. cassae*, *B. dentum*, *B. coprocola*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Parabacteroides distasonis*, *Alistipes shahii*, *Prevotella copri*, *Odoribacter splanchnicus*.

На фоне снижения количества облигатных представителей нормальной микробиоты у части пациентов (n=9, 14,3 %) отмечено снижение концентрации нормальных кишечных палочек (<10⁶ на 1 г фекалий) в группе 1 – у 3 (13,0 %) пациентов, в группе 2 – у 2 (10,0 %), в группе 3 – у 4 (20,0 %) пациентов. Увеличение их содержания (в 1 г фекалий >10⁹) обнаружено в общей сложности у 22 человек (34,9 %): в группе 1 – у 5 (21,7 %) пациентов, в группе 2 – у 9 (45,0 %), в 3 группе – у 8 (40,0 %) обследуемых. Нарастание концентрации кишечных палочек с измененными свойствами (лактозонегативных) выявлено: в группе 1 – у 5 (21,7 %) пациентов, в группе 2 – у 3 (15,0 %), в группе 3 кишечных палочек с измененными свойствами не обнаружено. Наблюдалось увеличение концентрации других условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к типу *Proteobacteria*, порядку *Enterobacteriales* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes*, *K. variicola*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.), выше нормативных показателей, в частности, в группе 1 – у 12 (52,2 %), в группе 2 – у 8 (40,0 %) и в группе 3 – у 5 (25,0 %) больных.

У пациентов с диагнозом «рак желудка» всего было выделено 82 вида микроорганизмов (количество выделенных штаммов – 175). При раке пищевода выделено 67 видов (количество выделенных штаммов – 168), а у больных меланомой кожи обнаружено 57 видов микроорганизмов (количество выделенных штаммов – 135). Результаты определения видового разнообразия кишечной микробиоты в группах исследования представлены в табл. 3. Наиболее высокие показатели индексов обилия идентифицированных таксонов, наряду с

низкой равномерностью их распределения, отмечены у больных группы 1. Самое низкое видовое разнообразие и число выделенных штаммов были обнаружены в группе 3. Однако при сравнении особенностей микробного разнообразия (индекс Шеннона) у пациентов групп 1 и 2 (p=0,41), групп 1 и 3 (p=0,85) и групп 2 и 3 (p=0,31) статистически значимых результатов не выявлено, что свидетельствует об отсутствии существенных различий в качественном и количественном составе кишечной микробиоты у больных, включенных в исследование.

Обсуждение

В настоящем проспективном исследовании выполнена статическая оценка состояния микробиоты кишечника для выборки взрослых пациентов с диагнозами: рак желудка, рак пищевода и меланома кожи. Выявлены снижение микробного разнообразия микробиоты кишечника у больных всех групп исследования и нарастание количества условно-патогенных бактерий. Низкое разнообразие микробиоты кишечника рассматривают как дисбиотическое состояние и ассоциируют с различными заболеваниями, включая злокачественные новообразования. Снижение числа анаэробных представителей облигатной микробиоты, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода *Candida* [26–31], что является дополнительным негативным прогностическим фактором для онкологических больных. Согласно данным И. Стомы и соавт., нарастание количества бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria*, в микробиоте кишечника является независимым фактором развития инфекций кровотока, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами [32]. Учитывая, что в нормальной кишечной микробиоте относительная численность *Proteobacteria*, как правило, составляет до 1 %

[33], полученные данные об увеличении количества бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria* (порядок *Enterobacteriales*), можно назвать прогностически неблагоприятными. Вместе с тем, повышение на 1–2 порядка числа дрожжеподобных грибов отмечено у 6 (9,5 %) больных, включенных в исследование. Мицелиальные микроскопические грибы не были выявлены у больных в группах 2 и 3, а видовой состав их представителей, выделенных у пациентов из группы 1, а именно, *Penicillium camemberti*, *Penicillium roqueforti* и *Geotrichum candidum* (компоненты плесени благородных сыров), позволяет предположить, что данная ассоциация микроскопических грибов скорее связана с особенностями питания больных и носит транзиторный характер.

Обнаруженное более высокое микробное разнообразие видов микроорганизмов в группе 1 коррелирует с данными исследований, опубликованными в научных изданиях [14]. На основании информации о роли некоторых бактерий в возникновении и/или течении онкологических заболеваний [11–15, 21] особое внимание в нашей работе было уделено культивированию и идентификации бактерий порядка *Eubacteriales* (в частности, *F. prausnitzii* и *F. nucleatum*), однако рутинными микробиологическими методами этих представителей анаэробных микроорганизмов выделить не удалось. Между тем в группе 1 были идентифицированы *B. fragilis*, токсигенные формы которого могут участвовать в инициации КРР [10]. Интересно, что *B. adolescentis*, потенциал которого связывают с прогностической возможностью участия в определении эффективности иммунотерапии [23], выделен только у пациентов группы 1 и 2 и не обнаружен у больных с меланомой кожи. Из предполагаемых биомаркеров кишечной микробиоты, которые связаны с положительным эффектом иммунотерапии при меланоме кожи [23], у пациентов с данным диагнозом были выделены *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *B. longum*, которые являются непосредственно продуцентами короткоцепочечных жирных кислот или участвуют в метаболических путях, связанных с их синтезом. Изучение взаимосвязи количественного состава

данных бактерий и уровня КЦЖК, таких как ацетат, бутират или пропионат, важно для определения прогнозируемой способности их участия в процессах, улучшающих общие иммунные реакции онкологических больных. Вместе с тем, выявленное низкое разнообразие видового состава бактериоидов и их скучный количественный состав у пациентов с меланомой кожи могут являться неблагоприятным фактором эффективности иммунотерапии, в том числе за счет снижения выработки КЦЖК. Следует отметить, что для выводов о прогнозе эффективности иммунотерапии и ее связи с микробными таксонами необходим не только молекулярно-биологический анализ состава кишечной микробиоты на большей когорте пациентов. Не менее важен и учет фенотипических переменных [34] пациентов, таких как демографические данные, медицинский анамнез, факторы образа жизни, пищевые привычки и пищевая непереносимость, физическая активность, использование пищевых добавок и лекарств и пр.

Заключение

Выявлено истощение микробиоты кишечника во всех группах исследования, что может оказывать негативное влияние на общее состояние больного и на эффективность противоопухолевого лечения. Повышение количества представителей типа *Proteobacteria* может быть рассмотрено как фактор угрозы развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. При анализе факторов, влияющих на таксономическое разнообразие микробиоты кишечника, в частности зависимости от вида заболевания, данных за существенные различия в составе кишечной микробиоты у больных со злокачественными новообразованиями различных нозологических форм не выявлено. Требуется дальнейшее изучение проблемы с применением молекулярных методов исследований для более точного определения качественного и количественного состава микробиоты кишечника и оценки ее метаболической активности у онкологических больных с целью выявления возможности использования ее прогностического и регуляторного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bagheri Z., Moeinzadeh L., Razmkhah M. Roles of Microbiota in Cancer: From Tumor Development to Treatment. *J Oncol.* 2022; doi: 10.1155/2022/3845104.
2. Kim J., Lee H.K. The Role of Gut Microbiota in Modulating Tumor Growth and Anticancer Agent Efficacy. *Mol Cells.* 2021; 44(5): 356–62. doi: 10.14348/molcells.2021.0032.
3. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 129–42. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of microbiota in oncogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 129–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142.
4. Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Петухова И.Н., Казимов А.Э., Винникова В.Д., Вершинская В.А. Микробиологическая и молекулярная идентификация анаэробного компонента микробиоты полости рта у больных раком орофарингеальной области. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 66(5): 301–8. [Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Tereshchenko I.V., Petukhova I.N., Kazimov A.E., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A. Microbiological and molecular identification of anaerobic component of oral cavity microbiota in patients with oropharyngeal cancer. Clinical Laboratory Diagnostics. 2022; 66(5): 301–8. (in Russian)]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-5-301-308.
5. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Слукин П.В., Горемыкина Е.А., Хохлова О.Е., Фурсова Н.К., Казимов А.Э. Микробиота полости рта у больных раком орофарингеальной области с акцентом на *Candida* spp. Опухоли головы и шеи. 2022; 12(3): 71–85. [Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Sytov A.V., Slukin P.V., Goremykina E.A., Khokhlova O.E., Fursova N.K., Kazimov A.E. Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on *Candida* spp. Head and Neck Tumors. 2022; 12(3): 71–85. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85.
6. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(4): 326–44. doi: 10.3322/caac.21398.
7. Fan X., Jin Y., Chen G., Ma X., Zhang L. Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion.* 2021; 102(4): 508–15. doi: 10.1159/000508328.

8. Collado M.C., Derrien M., Isolauri E., de Vos W.M., Salminen S. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(23): 7767–70. doi: 10.1128/AEM.01477-07.
9. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 129–42. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of the microbiota in oncogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 129–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142.
10. Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2019; 145(8): 2032–41. doi: 10.1002/ijc.32017.
11. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell.* 2017; 170(3): 548–63. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
12. Yachida S., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Nakajima T., Sakamoto T., Watanabe H., Masuda K., Nishimoto Y., Kubo M., Hosoda F., Rokutan H., Matsumoto M., Takamaru H., Yamada M., Matsuda T., Iwasaki M., Yamaji T., Yachida T., Soga T., Kurokawa K., Toyoda A., Ogura Y., Hayashi T., Hatakeyama M., Nakagama H., Saito Y., Fukuda S., Shibata T., Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med.* 2019; 25(6): 968–76. doi: 10.1038/s41591-019-0458-7.
13. Liu S., Dai J., Lan X., Fan B., Dong T., Zhang Y., Han M. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog.* 2021; 151. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104747.
14. Сухина М.А., Ставцев М.Г., Ачкасов С.И., Юдин С.М. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком. Колопроктология. 2023; 22(3): 94–103. [Sukhina M.A., Stavtsev M.G., Achkasov S.I., Yudin S.M. Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. Coloproctology. 2023; 22(3): 94–103. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103.
15. Vadhwana B., Tarazi M., Boshier P.R., Hanna G.B. Evaluation of the Oesophagogastric Cancer-Associated Microbiome: A Systematic Review and Quality Assessment. *Cancers (Basel).* 2023; 15(10): 2668. doi: 10.3390/cancers15102668.
16. Gopalakrishnan V., Helmkink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018; 33(4): 570–80. doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.015.
17. Бондаренко В.М., Мацuleвич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М., 2007. 304 с. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: current state of the problem. Moscow, 2007. 304 p. (in Russian)].
18. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637): 321–30. doi: 10.1038/nature21349.
19. Lapébie P., Lombard V., Drula E., Terrapon N., Henrissat B. Bacteroides uses thousands of enzyme combinations to break down glycans. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2043. doi: 10.1038/s41467-019-10068-5.
20. Feng J., Qian Y., Zhou Z., Ertmer S., Vivas E.I., Lan F., Hamilton J.J., Rey F.E., Anantharaman K., Venturelli O.S. Polysaccharide utilization loci in Bacteroides determine population fitness and community-level interactions. *Cell Host Microbe.* 2022; 30(2): 200–15. doi: 10.1016/j.chom.2021.12.006.
21. Olekhovich E.I., Ivanov A.B., Babkina A.A., Sokolov A.A., Ulyantsev V.I., Fedorov D.E., Ilina E.N. Consistent Stool Metagenomic Biomarkers Associated with the Response To Melanoma Immunotherapy. *mSystems.* 2023; 8(2). doi: 10.1128/msystems.01023-22.
22. Bredin P., Naidoo J. The gut microbiome, immune check point inhibition and immune-related adverse events in non-small cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2022; 41(2): 347–66. doi: 10.1007/s10555-022-10039-1. Erratum in: *Cancer Metastasis Rev.* 2024; 43(2): 865. doi: 10.1007/s10555-022-10062-2.
23. Zakharevich N.V., Morozov M.D., Kanaeva V.A., Filippov M.S., Zyubko T.I., Ivanov A.B., Ulyantsev V.I., Klimina K.M., Olekhovich E.I. Systemic metabolic depletion of gut microbiome undermines responsiveness to melanoma immunotherapy. *Life Sci Alliance.* 2024; 7(5). doi: 10.26508/lسا.202302480.
24. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Алманах клинической медицины. 2018; 46(5): 396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(5): 396–425. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
25. OCT 91500.11.0004-2003. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (утв. Приказом Минздрава России от 09.06.2003 № 231). [OST 91500.11.0004-2003. Industry standard. Patient management protocol. Intestinal dysbacteriosis (approved by the Order of the Ministry of Health of Russia dated 09.06.2003 No. 231). (in Russian)].
26. Zheng Z., Hu Y., Tang J., Xu W., Zhu W., Zhang W. The implication of gut microbiota in recovery from gastrointestinal surgery. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13. doi: 10.3389/fcimb.2023.1110787.
27. Lederer A.K., Chikhladze S., Kohnert E., Huber R., Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(11): 2099. doi: 10.3390/diagnostics11112099.
28. Liu Y., He W., Yang J., He Y., Wang Z., Li K. The effects of preoperative intestinal dysbacteriosis on postoperative recovery in colorectal cancer surgery: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 446. doi: 10.1186/s12876-021-02035-6.
29. Zhao L., Cho W.C., Nicolls M.R. Colorectal Cancer-Associated Microbiome Patterns and Signatures. *Front Genet.* 2021; 12. doi: 10.3389/fgen.2021.787176.
30. Cheng W.T., Kantilal H.K., Davamani F. The Mechanism of Bacteroides fragilis Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *Malays J Med Sci.* 2020; 27(4): 9–21. doi: 10.21315/mjms2020.27.4.2.
31. Witt R.G., Cass S.H., Tran T., Damania A., Nelson E.E., Sirmans E., Burton E.M., Chelvanambi M., Johnson S., Tawbi H.A., Gershenwald J.E., Davies M.A., Spencer C., Mishra A., Wong M.C., Ajami N.J., Peterson C.B., Daniel C.R., Wargo J.A., McQuade J.L., Nelson K.C. Gut Microbiome in Patients With Early-Stage and Late-Stage Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2023; 159(10): 1076–84. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2955.
32. Stoma I., Littmann E.R., Peled J.U., Giralt S., van den Brink M.R.M., Pamer E.G., Taur Y. Compositional Flux Within the Intestinal Microbiota and Risk for Bloodstream Infection With Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11): 4627–35. doi: 10.1093/cid/ciaa068.
33. Стому И.О., Усс М.А., Миланович Н.Ф., Стому В.О., Губанова Т.Н., Модулева Е.А. Мониторинг состава микробиома кишечника при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: применение в клинической практике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022; 11(2): 85–90. [Stoma I.O., Uss M.A., Milanovich N.F., Stoma V.O., Gubanova T.N., Moduleva E.A. Monitoring of the composition of the intestinal microbiome during hematopoietic stem cell transplantation: application in clinical practice. Infectious diseases: News, Opinions, Training. 2022; 11(2): 85–90. (in Russian)]. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-85-90.
34. Fonseca D.C., Marques Gomes da Rocha I., Depieri Balmant B., Callado L., Aguiar Prudêncio A.P., Tepedino Martins Alves J., Torrinhas R.S., da Rocha Fernandes G., Linetzky Waitzberg D. Evaluation of gut microbiota predictive potential associated with phenotypic characteristics to identify multifactorial diseases. *Gut Microbes.* 2024; 16(1). doi: 10.1080/19490976.2023.2297815.

Поступила/Received 23.04.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 24.10.2024
Принята к публикации/Accepted 12.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Агинова Виктория Викторовна**, кандидат биологических наук, заведующая учебной частью кафедры последипломного образования врачей, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Scopus: 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.
- Григорьевская Злата Валерьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, заведующая бактериологической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; старший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.

Самойленко Игорь Вячеславович, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57206666589. Researcher ID (WOS): AAQ-2321-2020. ORCID: 0000-0001-7150-5071.

Кузьменко Ангелина Олеговна, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): КИБ-2272-2024. ORCID: 0009-0001-1746-2549.

Кононец Павел Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, директор, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9884-6940. Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Агинова Виктория Викторовна: написание черновика статьи.

Григорьевская Злата Валерьевна: существенный вклад в разработку концепции и планирование научной работы.

Петухова Ирина Николаевна: критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Багирова Наталия Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Терещенко Инна Васильевна: получение, анализ и интерпретация результатов данной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Самойленко Игорь Вячеславович: анализ научной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кузьменко Ангелина Олеговна: получение, анализ и интерпретация результатов данной работы; статистическая обработка.

Кононец Павел Вячеславович: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

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

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках НИР по теме 123021600103-5.

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, 24), протокол № 10 от 27.09.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Victoriya V. Aginova, PhD, Head of the Educational Part, Department of Postgraduate Education for Physicians, Senior Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Head of the Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Leading Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Natalia S. Bagirova, MD, DSC, Professor, Department of Medical Microbiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.

Igor V. Samoylenko, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Skin Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57206666589. Researcher ID (WOS): AAQ-2321-2020. ORCID: 0000-0001-7150-5071.

Angelina O. Kuzmenko, Postgraduate, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): КИБ-2272-2024. ORCID: 0009-0001-1746-2549.

Pavel V. Kononets, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Director, N.N. Trapeznikov Research Institute of Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoriya V. Aginova: drafting of the manuscript.

Zlata V. Grigorievskaya: substantial contribution to the conceptualization and planning of the research work.

Irina N. Petukhova: critical revision of the draft manuscript with contribution of valuable intellectual content.

Natalia S. Bagirova: analysis of the scientific work, critical revision of the draft manuscript with contribution of valuable intellectual content.

Inna V. Tereshchenko: obtaining, analyzing and interpreting the results of the work, critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Igor V. Samoylenko: analysis of the scientific work, critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Angelina O. Kuzmenko: obtaining, analyzing and interpreting the results of the work; statistical processing.

Pavel V. Kononets: final approval of the published version of the manuscript.

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

Funding

The study was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation under the R&D program 123021600103-5.

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 (23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia), protocol No. 10 dated September 27, 2023.

Voluntary informed consent

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

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-62-69

УДК: 615.849.12:53.043



Для цитирования: Милойчикова И.А., Булавская А.А., Поломошнова Д.А., Сабуров В.О., Стучебров С.Г. Численное моделирование взаимодействия радиотерапевтического излучения с мягкими тканями и ПЛА пластиком для трехмерной печати дозиметрических фантомов. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-62-69

For citation: Miloichikova I.A., Bulavskaya A.A., Polomoshnova D.A., Saburov V.O., Stuchebrov S.G. Numerical simulation of radiotherapy beam interaction with soft tissues and PLA plastic for 3D printing of dosimetric phantoms. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-62-69

NUMERICAL SIMULATION OF RADIOTHERAPY BEAM INTERACTION WITH SOFT TISSUES AND PLA PLASTIC FOR 3D PRINTING OF DOSIMETRIC PHANTOMS

I.A. Miloichikova^{1,2}, A.A. Bulavskaya¹, D.A. Polomoshnova¹, V.O. Saburov³,
S.G. Stuchebrov¹

¹National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

³A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of Russia
10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia

Abstract

Introduction. In the development of new methods of radiotherapy, studies of the biological effects of sparsely (photons, electrons) and densely (protons, ions) ionizing radiation are relevant. Reproducibility is a challenge in preclinical studies. Dosimetric phantoms of laboratory animals are an effective tool for dose assessment, facilitating standardization of tests conducted under different conditions. Existing phantoms often fail to address radiobiological issues like placing of biological samples or dosimetry detectors. A method for manufacturing dosimetric phantoms must be developed to accurately manufacturing products and modify their design in accordance with the task. **Aim.** This study develops a numerical model to simulate the interaction of photon, electron and proton therapeutic beams with 3D-printed PLA plastic samples and to determine the optimal 3D printing parameters for imitating soft tissues. **Material and Methods.** Fused filament fabrication proposed as effective means of creating such devices, given that the majority of polymers exhibit properties closely aligned with those of biological tissues, are employed in the manufacture of standard phantoms. A major advantage of 3D printing is the ability to make items with different specifications. Numerical simulation was employed to investigate the interaction of PLA plastic with an ionizing radiation used in radiotherapy. **Results.** The calculated depth dose distributions of different types of radiation in soft tissues and PLA plastic of varying densities were obtained. It was demonstrated that for adipose imitation using photons and electrons, it is necessary to utilise PLA plastic 3D-printed samples with a density of 0.91 g/cm³ (fill factor of 75 %); for muscle – 1.06 g/cm³ (fill factor of 88 %). For proton and carbon ion, the density of PLA plastic samples for adipose imitation was determined to be 0.97 g/cm³ (fill factor of 80 %); for muscle – 1.11 g/cm³ (fill factor of 93 %). **Conclusion.** The study demonstrates that the interaction of PLA plastic with rarely and densely ionizing radiation may be differed. This is a crucial consideration when planning experiments using solid-state dosimetric phantoms.

Key words: dosimetric phantom, preclinical studies, numerical simulation, Monte Carlo method, percentage depth dose distribution, 3D printing technologies, PLA plastic.

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С МЯГКИМИ ТКАНЯМИ И ПЛА ПЛАСТИКОМ ДЛЯ ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ФАНТОМОВ

И.А. Милойчикова^{1,2}, А.А. Булавская¹, Д.А. Поломошнова¹, В.О. Сабуров³, С.Г. Стучебров¹

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

³Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Аннотация

Введение. При создании новых методик лучевой терапии интерес вызывают исследования биологических эффектов при воздействии редкоионизирующих (фотоны, электроны) и плотноионизирующих (протоны, ионы) излучений. При доклинических исследованиях важным является вопрос воспроизведимости экспериментальных результатов, полученных на разных системах с различным типом ионизирующего излучения. При оценке дозы эффективным инструментом становятся дозиметрические фантомы лабораторных животных, позволяющие стандартизировать испытания в разных условиях. Существующие фантомы зачастую не отвечают необходимым требованиям для решения специфических радиобиологических задач, например, при размещении внутри фантома биологических образцов или элементов дозиметрических систем. Таким образом, существует необходимость разработки метода изготовления дозиметрических фантомов, позволяющего точно воспроизводить изделия и модифицировать их конструкцию в соответствии с решаемой задачей. **Цель исследования** – провести численное моделирование характера взаимодействия изделий из ПЛА пластика, изготовленных методом послойной печати, с фотонным, электронным и протонным терапевтическими пучками, а также определить параметры трехмерной печати для имитации мягких тканей. **Материал и методы.** Для создания таких устройств предложено использовать технологии послойной печати пластиком, так как большинство полимеров близко по свойствам к биологическим тканям и применяется для изготовления стандартных фантомов. Важной особенностью трехмерной печати является возможность создания объектов с разными настройками, от которых зависят свойства изготавливаемых изделий. Методы численного моделирования использованы для исследования особенностей взаимодействия ПЛА пластика с различными видами ионизирующего излучения, применяемыми в радиотерапии. **Результаты.** Получены расчетные глубинные распределения разных видов излучения в мягких тканях и ПЛА пластике различной плотности. Показано, что для пучков фотонов и электронов при имитации жировой ткани необходимо использовать ПЛА пластик с плотностью $0,91 \text{ г}/\text{см}^3$, что соответствует коэффициенту заполнения при печати – 75 %, для мышечной ткани – ПЛА пластик с плотностью $1,06 \text{ г}/\text{см}^3$ (коэффициент заполнения – 88 %); для пучков протонов и ионов углерода: для жировой ткани – ПЛА пластик с плотностью $0,97 \text{ г}/\text{см}^3$ (коэффициент заполнения – 80 %), для мышечной ткани – ПЛА пластик с плотностью $1,11 \text{ г}/\text{см}^3$ (коэффициент заполнения – 93 %). **Заключение.** Характер взаимодействия ПЛА пластика с редкоионизирующими и плотноионизирующими излучениями может отличаться, что крайне важно учитывать при планировании доклинических экспериментальных исследований с применением твердотельных дозиметрических фантомов.

Ключевые слова: дозиметрический фантом, доклинические исследования, численное моделирование, метод Монте-Карло, процентная глубинная доза, технологии трехмерной печати, ПЛА пластик.

Introduction

In the contemporary medical community, the issue of oncological diseases continues to be a significant concern [1]. It is established that approximately half of all cancer patients undergo radiotherapy at some stage of their treatment [2]. The development of new

therapeutic approaches relies heavily on the results of preclinical studies.

The objective of large-scale multicentre preclinical studies is to enhance the efficacy of radiotherapy for malignant neoplasms. Of particular interest are studies of the biological effects of protons and ions, methods

for increasing the conformity of irradiation with electron and photon irradiation, and a combination of photons and densely ionizing radiation in one course [3, 4]. In the context of preclinical studies, the question of reproducibility of experimental results obtained on different systems and with different types of ionizing radiation, specifically the assessment of the radiation dose, is a significant consideration [5]. To address these challenges, dosimetric phantoms offer a valuable solution. Their design enables the placement of a cell culture in the area of interest or the simulate of a laboratory animal's anatomy, with the option of incorporating ionizing radiation detectors [6]. However, existing standard phantoms frequently fail to satisfy the requisite criteria for addressing specific radiobiological issues. Consequently, there is a pressing need to devise a methodology for the fabrication of tissue-equivalent phantoms that are suitable for the experimental validation of radiation dose in preclinical studies.

Three-dimensional printing technology has the potential to revolutionize the field of radiation medicine by enhancing precision, effectiveness, and personalization, ultimately improving patient outcomes and the quality of care provided [7, 8]. The creation of bespoke treatment plans entails the generation of 3D-printed anatomical models derived from imaging data, thereby enabling oncologists to visualize tumors and adapt therapies to the specific anatomy of each individual [9]. The fused filament fabrication method has been demonstrated to be an effective approach for the creation of dosimetry phantoms [10]. This method is distinguished by its relatively low cost in comparison to other fabrication techniques, its capacity to create models derived from tomographic three-dimensional data sets, its high degree of accuracy in reproducing complex phantom geometries, and its versatility in simulating a wide range of tissue properties through the use of diverse materials [11].

One of the most commonly used materials for the creation of objects via 3D printing methods is PLA plastic (polylactide) [12]. PLA is derived from renewable resources, such as cornstarch, which renders it more biocompatible than some petroleum-based plastics [13]. Due to its relatively low atomic number, PLA is an appropriate material for simulating soft tissue in radiotherapy [14]. The capacity to modify the settings for manufacturing products using the fused deposition method permits the fabrication of objects with varying physical density by altering the fill factor during printing [15]. A solid-state dosimetric phantom for preclinical studies, produced using the fused filament fabrication method, should replicate the characteristics of biological tissues with a specified degree of accuracy in regard to their interaction with sparsely (photons and electrons) and densely (protons and ions) ionizing radiation.

In order to develop new dosimetric phantoms, it is necessary to evaluate the possibility of using PLA

plastic for their production, which will be carried out using the fused filament fabrication method. Numerical simulation methods may be employed for this purpose. Monte Carlo method is widely used to calculate the dose distribution of radiotherapy [16]. This method is integral to advancing medical technology and improving patient care through their applications in radiotherapy, medical imaging, drug delivery, and epidemiology [17, 18].

The objective of this study is to develop a numerical model to simulate the interaction between PLA plastic objects manufactured by fused filament fabrication and various types of ionizing radiation used in radiotherapy. Additionally, the study aims to determine the optimal 3D printing parameters of the PLA plastic samples for imitating soft tissues.

Material and Methods

Software for numerical simulation

A numerical simulation is conducted utilising the Geant4 toolkit (version 10.2p02) [19], which processes the parameters of the beam and the nature of particle interaction with a range of materials. The Geant4 toolkit is based on the Monte Carlo method, which relies on random sampling to obtain numerical results. This method is particularly useful for complex systems where deterministic methods may be insufficient. It is used to simulate the radiation transport in monitoring systems, beam-shaping devices, dosimetry phantoms, and biological tissues [18, 20]. In this work, the QBBC Physics List was applied, which is the most widely used in medical physics simulation [21, 22].

Materials under study

In the context of preclinical testing, products that imitate soft tissues are of particular practical interest [23, 24]. In the presented research, the most common biological tissues, namely adipose and muscle, were selected for analysis. In order to create numerical models of biological tissues, the chemical composition and physical density were determined on the basis of data sourced from the literature [25].

In this study, PLA plastic was selected as the material for investigation in the context of three-dimensional printing. PLA plastic offers a number of advantages for 3D printing. PLA is relatively straightforward to print with, as it adheres well to the print bed and typically requires lower temperatures compared to other materials, thereby reducing the risk of warping. Furthermore, the production of odour is minimal during the printing process, and the resulting finish is smooth, which makes it the optimal choice for detailed models. Furthermore, PLA plastic is biodegradable under the appropriate conditions, which contributes to the broader objective of sustainable manufacturing practices [13, 14]. The parameters for modelling PLA plastic were determined based on a review of the literature [14].

The creation of the PLA plastic simulation model involved the utilisation of varying densities, given

Table/Таблица

Parameters of the investigated materials used for the numerical simulation [14, 25, 27]

Параметры исследуемых материалов, используемых для создания модели [14, 25, 27]

Parameter/Параметр	Natural PLA plastic/ Натуральный ПЛА пластик	Adipose/ Жировая ткань	Muscle/ Мышечная ткань
Content of elements (by weight)/ Элементный состав (по весу), %	C – 50.0; H – 5.6; O – 44.4	H – 11.1; C – 29.7; N – 0.9; O – 58.0; Na – 0.1; P – 0.1; S – 0.1	H – 10.4; C – 10.3; N – 2.4; O – 76.2; Na – 0.1; P – 0.1; S – 0.1; Cl – 0.2; K – 0.2
Density, g/cm ³ /Плотность, г/см ³	0.85–1.18	0.91	1.06
Mean excitation energy, eV/ Средняя энергия возбуждения, эВ	77.9	70.2	74.7

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

that the density of the printed sample can be modified through alterations to the fill factor during the manufacturing by 3D printing. In order to ascertain the physical densities of printed products derived from PLA plastic, cubic objects with dimensions of $2 \times 2 \times 2$ cm were produced on an Original Prusa i3 MK3s 3D printer utilising the fused filament fabrication method. The following 3D printing parameters were employed during the printing process: nozzle diameter, 0.4 mm; layer thickness, 0.3 mm; number of perimeters, 1; number of lower layers, 0; number of upper layers, 0; print speed, 60 mm/s; extruder temperature, 195 °C; table working surface temperature, 65 °C; fill factor, 70 % to 100 %. It was determined that a fill factor of at least 70 % was necessary to avoid the formation of excessive air voids within the product, which would be undesirable for the fabrication of phantoms [15]. Consequently, the range of sample densities that was printed from natural PLA plastic was established, spanning from 0.85 g/cm³ to 1.18 g/cm³ with the step of 0.01 g/cm³. The relationship between the fill factor and sample densities was established.

Models of adipose and muscle tissues, as well as the PLA plastic, were created in accordance with the parameters that must be taken into account in numerical modelling using the Geant4 toolkit. These parameters include density, chemical composition, and average excitation energy during interaction with ionizing radiation. Based on the available data on the density and chemical composition of biological tissues and PLA plastic, the average excitation energy was determined using the international database [26].

The resulting values were then used to create models of all the studied materials, as presented in Table.

Simulated geometry

A numerical model was constructed for photons with an energy of 1.25 MeV (representative of the average energy of gamma radiation emitted by the Co-60 isotope), electrons with an energy of 6 MeV, protons

with an energy of 150 MeV, and carbon ions with an energy of 300 MeV/nucleon. The selected types of ionizing radiation and beam energies align with the parameters typically employed in radiotherapy [27].

The geometry illustrated in Figure 1 was utilised as the basis for the ensuing numerical experiments. A flat square 10×10 cm beam with uniform distribution of particles over the source area (No. 1 in Fig. 1) was selected as the radiation source for photon and electron beams simulation. The source was located in a vacuum chamber at a distance of 1 mm from the surface of a phantom measuring 30×30×30 cm, constructed from the material under study (No. 2 in Fig. 1), in accordance with the standard irradiation parameters. In the case of proton and carbon ion beams simulation, a circular beam with a diameter of 1 cm was employed. The geometry of the calculation phantom was selected to align with that of a standard solid-state tissue-equivalent plate phantom. In the calculation, the phantom was divided into elementary sensitive

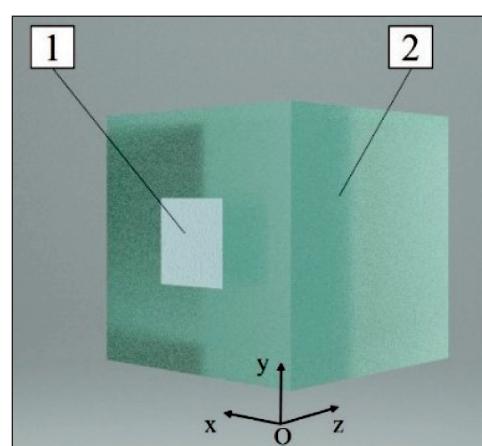


Fig. 1. The numerical simulation geometry. Notes: 1 – ionizing radiation source; 2 – investigated material; created by the authors

Рис. 1. Геометрия численного моделирования.
Примечания: 1 – источник излучения; 2 – исследуемый материал; рисунок выполнен авторами

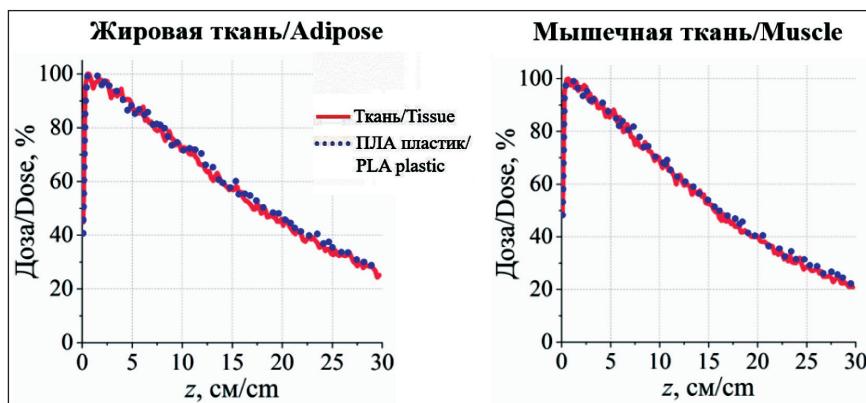


Fig. 2. The calculated percentage depth dose distributions of the 1.25 MeV photon beam in soft tissues and PLA plastic. Note: created by the authors
Рис. 2. Расчетные процентные глубинные дозовые распределения фотонного пучка с энергией 1,25 МэВ в мягких тканях и ПЛА пластике.
Примечание: рисунок выполнен авторами

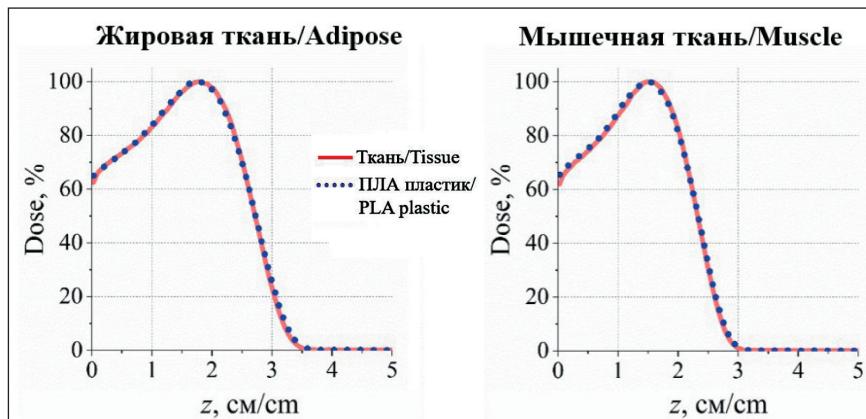


Fig. 3. The calculated percentage depth dose distributions of the 6.0 MeV electron beam in soft tissues and PLA plastic. Note: created by the authors
Рис. 3. Расчетные процентные глубинные дозовые распределения электронного пучка с энергией 6,0 МэВ в мягких тканях и ПЛА пластике. Примечание: рисунок выполнен авторами

volumes, or voxels, measuring $0.475 \times 0.475 \times 0.05$ cm for photons and electrons, and $6.175 \times 6.175 \times 0.025$ cm for protons and ions. The voxel sizes were selected in accordance with the sensitive volumes of ionization chambers employed in clinical dosimetry, with taking into account the type of radiation [28]. The percentage depth dose distributions (PDD) of radiation were determined for the central voxels along the Oz axis (Fig. 1). The calculated results were found to have a statistical error of 3 %.

Results

In the context of the research work, calculated depth dose distributions of sparsely (photons and electrons) and densely (protons and carbon ions) ionizing radiation in soft tissues (adipose and muscle) and PLA plastic of varying densities (0.85 to 1.18 g/cm 3 with the step of 0.01 g/cm 3) were obtained.

The physical properties of the plastic material that permit the imitation of biological tissues were determined by means of a comparison of the obtained percentage depth dose distributions.

In the case of photon radiation, the objective was to achieve a matching of the percentage depth dose distributions in terms of the absorbed dose at a depth of 10 cm in tissues and the studied plastics. The absorbed dose in tissues was found to be 72.1 % for adipose and 69.0 % for muscles. Figure 2 illustrates the outcomes of the numerical simulation of the percentage depth dose distribution of photons with energies of 1.25 MeV in biological tissues and PLA plastic. For each PDD

curve a process of normalisation was carried out on the maximum dose value.

It was established that PLA plastic with a density of 0.91 g/cm 3 is suitable for imitating adipose tissue in terms of its interaction with photon beam, while PLA plastic with a density of 1.06 g/cm 3 is appropriate for imitating muscle (Fig. 2).

Similarly, the 6 MeV electron beam percentage depth dose distributions in PLA plastic and soft tissues were obtained (Fig. 3). The data obtained for the electron beam were analyzed by estimating the depth where the radiation dose is reduced by half, which was found to be 2.83 cm for adipose and 2.33 cm for muscle.

For electrons, the densities of PLA plastic for imitating adipose and muscle were found to be 0.91 and 1.06 g/cm 3 , respectively. This is similar to the result obtained for photon beam.

The principal benefit of radiotherapy utilising proton and light ion beams is the distinctive shape of the depth dose distribution, known as the Bragg curve [5]. The PDD for heavy charged particles at the entrance to the target is characterized by a plateau with a low dose and a distinct peak at the end of the particle track, known as the "Bragg peak". This is followed by a sharp decrease in dose to a minimum level. The depth of the Bragg peak position was selected as the reference characteristic for the analysis of the calculated data (Fig. 4). For a proton beam with an energy of 150 MeV, the depth of the Bragg peak in adipose tissue was 17.0 cm, and in muscle – 14.8 cm.

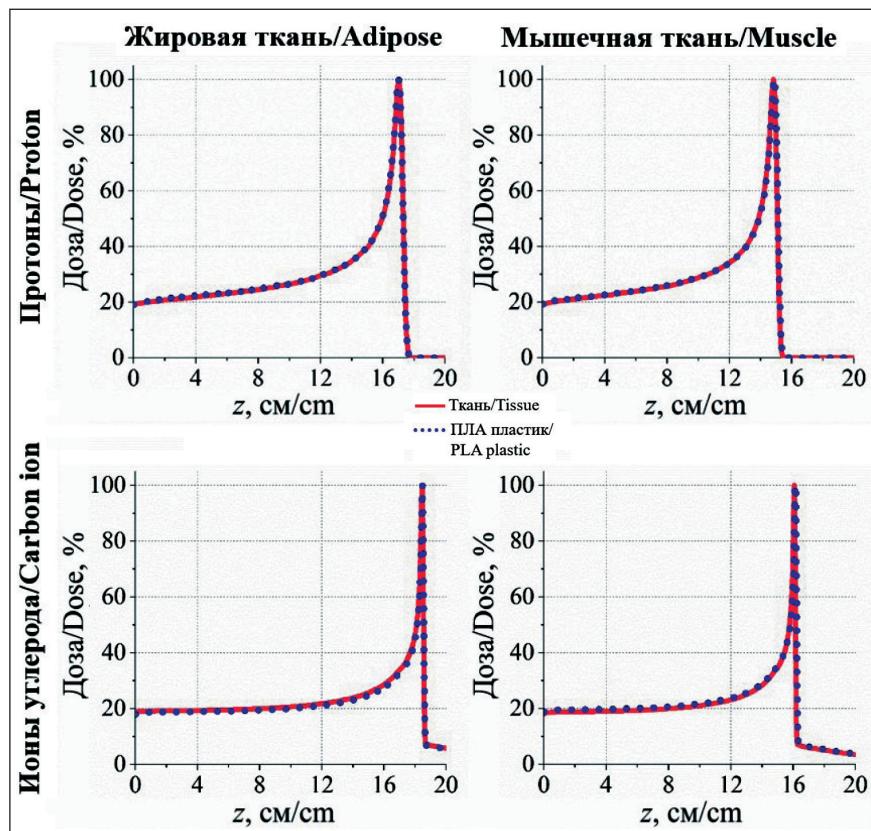


Fig. 4. The calculated percentage depth dose distributions of the 150 MeV proton beam and 300 MeV carbon ion beam in soft tissues and PLA plastic.

Note: created by the authors

Рис. 4. Расчетные процентные глубинные дозовые распределения протонного пучка с энергией 150 МэВ и ионов углерода с энергией 300 МэВ в мягких тканях и ПЛА пластике. Примечание: рисунок выполнен авторами

For carbon ion with an energy of 300 MeV/nucleon, the depth of the Bragg peak in adipose tissue was found to be 18.5 cm, while in muscle – 16.1 cm.

It was established that PLA plastic with a density of 0.97 g/cm³ is suitable for imitating adipose in terms of the interaction of protons and carbon ions with tissue, while PLA with a density of 1.11 g/cm³ is appropriate for imitating muscle.

Discussion

The results of the numerical simulation indicated that the required densities of the PLA plastic objects could be used to imitate soft tissues. Based on these findings, the corresponding parameters for three-dimensional printing of samples using the fused filament fabrication method were established. Therefore, to manufacture phantoms for dosimetric studies on photon and electron beams, 3D printed samples PLA plastic with a density of 0.91 g/cm³ should be used to simulate adipose tissue, which corresponds to a fill factor of 75 % during 3D printing, and to simulate muscle – PLA plastic with a density of 1.06 g/cm³, which corresponds to a fill factor of 88 %.

In the case of proton and carbon ion beams, alternative values for the 3D-printed samples from PLA plastic density were determined for the purpose of tissue imitation. For adipose tissue, the PLA plastic with a density of 0.97 g/cm³ was identified, corresponding to a fill factor of 80 %. For muscle tissue, PLA plastic with a density of 1.11 g/cm³ was selected, corresponding to a fill factor of 93 %.

The data obtained demonstrate that when conducting dosimetric tests with different types of ionizing radiation, it is essential to consider the nature of the interaction between a specific type of radiation and the phantom material. The flexibility of 3D printing technology allows for the production of phantoms of the same shape and different densities, enabling the conduct of radiobiological tests on different beams of ionizing radiation.

Conclusion

The work included numerical simulation of the interaction between photons, electrons, protons and carbon ions with human soft tissues (adipose and muscle) and PLA plastic with varying mass densities. It was established that PLA plastic with densities equivalent to those of adipose or muscle tissue can be employed to simulate soft tissues when constructing a dosimetric phantom, provided that the radiation in question is rarely ionizing, such as photons or electrons. However, for densely ionizing radiation, it is necessary to use plastic printed samples with a higher density than that of biological tissues. Therefore, the samples 3D printed from PLA plastic with a density of 0.91 g/cm³ should be employed to imitate adipose tissue, which corresponds to a fill factor of 75 %, and to imitate muscle, PLA plastic with a density of 1.06 g/cm³ should be utilised, which corresponds to a fill factor of 88 %. For proton and carbon ion beams, the following densities of the PLA plastic samples should be used to imitate adipose and muscle tissues, respectively:

0.97 g/cm³ (fill factor— 80 %) and 1.11 g/cm³ (fill factor— 93 %).

The study demonstrates that the interaction of PLA plastic with rarely and densely ionizing radiation may differ in nature, which is a crucial consideration when

planning preclinical experimental studies utilising solid-state phantoms that simulate biological tissues. The findings of the study indicate that 3D printing technologies can be effectively employed to address such issues.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жуйкова Л.Д., Чойзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 5–11. [Zhuikova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Oncological morbidity in the Siberian and Far Eastern federal districts. Siberian Oncology Journal. 2019; 18(6): 5–11. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [Cancer care for the population of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)].
3. Корякина Е.В., Потетня В.И., Трошина М.В., Ефимова М.Н., Баикузина Р.М., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Пикалов В.А., Ульяненко С.Е. Сравнение биологической эффективности ускоренных ионов углерода и тяжелых ядер отдачи на клетках китайского хомячка. Радиация и риск. 2019; 28(3): 96–106. [Koryakina E.V., Potetny V.I., Troshina M.V., Efimova M.N., Baikuzina R.M., Koryakin S.N., Lychagin A.A., Pikalov V.A., Ulyanenko S.E. Comparison of biological efficiency of accelerated carbon ions and heavy recoil nuclei on Chinese hamster cells. Radiation and Risk. 2019; 28(3): 96–106. (in Russian)].
4. Suckert T., Müller J., Beyreuther E., Azadegan B., Brüggemann A., Bütof R., Dietrich A., Gotz M., Haase R., Schürer M., Tillner F., von Neubek C., Krause M., Lühr A. High-precision image-guided proton irradiation of mouse brain sub-volumes. Radiother Oncol. 2020; 146: 205–12. doi: 10.1016/j.radonc.2020.02.023.
5. Desrosiers M., DeWerd L., Deye J., Lindsay P., Murphy M.K., Mitch M., Macchiarini F., Stojadinovic S., Stone H. The Importance of Dosimetry Standardization in Radiobiology. J Res Natl Inst Stand Technol. 2013; 118: 403–18. doi: 10.6028/jres.118.021.
6. Esplen N., Therriault-Proulx F., Beaulieu L., Bazalova-Carter M. Preclinical dose verification using a 3D printed mouse phantom for radiobiology experiments. Med Phys. 2019; 46(11): 5294–303. doi: 10.1002/mp.13790.
7. Manmadhachary A., Malyala S.K., Alwala A.M. Medical applications of additive manufacturing. Proceedings of the International Conference on ISMAC in Computational Vision and Bio-Engineering. Springer International Publishing. 2019; 1643–53. doi: 10.1007/978-3-020-00665-5_152.
8. Tino R., Yeo A., Leary M., Brandt M., Kron T. A Systematic Review on 3D-Printed Imaging and Dosimetry Phantoms in Radiation Therapy. Technol Cancer Res Treat. 2019; 18. doi: 10.1177/1533033819870208.
9. Jusufbegović M., Pandžić A., Šehić A., Jašić R., Julardžija F., Veger-Zubović S., Beganović A. Computed tomography tissue equivalence of 3D printing materials. Radiography (Lond). 2022; 28(3): 788–92. doi: 10.1016/j.radi.2022.02.008.
10. Okkalidis N. 3D printing methods for radiological anthropomorphic phantoms. Phys Med Biol. 2022; 67(15). doi: 10.1088/1361-6560/ac80e7.
11. Salmi M. Additive Manufacturing Processes in Medical Applications. Materials (Basel). 2021; 14(1): 191. doi: 10.3390/ma14010191.
12. Savi M., Andrade M.A.B., Potiens M.P.A. Commercial filament testing for use in 3D printed phantoms. Radiation Physics and Chemistry. 2020; 174(9). doi: 10.1016/j.radphyschem.2020.108906.
13. Cojocaru V., Frunzaverde D., Miclosina C.O., Marginean G. The Influence of the Process Parameters on the Mechanical Properties of PLA Specimens Produced by Fused Filament Fabrication-A Review. Polymers (Basel). 2022; 14(5): 886. doi: 10.3390/polym14050886.
14. Mille M.M., Griffin T.K., Maass-Moreno R., Lee C. Fabrication of a pediatric torso phantom with multiple tissues represented using a dual nozzle thermoplastic 3D printer. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2020; 21(11): 226–36. doi: 10.1002/acm2.13064.
15. Auffray L., Gouge P.A., Hattali L. Design of experiment analysis on tensile properties of PLA samples produced by fused filament fabrication. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology. 2022; 118(3): 4123–37. doi: 10.1007/s00170-021-08216-7.
16. Larsson E., Ljungberg M., Strand S.E., Jönsson B.A. Monte Carlo calculations of absorbed doses in tumours using a modified MOBY mouse phantom for pre-clinical dosimetry studies. Acta Oncol. 2011; 50(6): 973–80. doi: 10.3109/0284186X.2011.582517.
17. Özseven A., Ümit K. Verification of Percentage Depth-Doses with Monte Carlo Simulation and Calculation of Mass Attenuation Coefficients for Various Patient Tissues in Radiation Therapy. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020; 11(2): 224–30. doi: 10.22312/susb.70546.
18. Radiation Therapy Dosimetry: A Practical Handbook. Ed by A. Darafsheh. CRC Press. 2021. 504 p.
19. Geant 4 [Internet]. CERN, Geneva, c1998–2024 [cited 2024 Sep 1]. URL: <https://geant4.web.cern.ch>.
20. Mettivier G., Guatelli S., Brown J., Incerti S. Advances in Geant4 application in Physics, Medicine and Biology frontiers. Phys Med. 2024; 124. doi: 10.1016/j.ejmp.2024.103371.
21. Ribon A., Apostolakis J., Dotti A., Folger G., Ivanchenko V., Kosov M., Uzhinsky V., Wright D.H. Status of GEANT4 hadronic physics for the simulation of LHC experiments at the start of LHC physics program. CERN-LCGAPP. 2010; 2.
22. Miloichikova I., Bulavskaya A., Bushmina E., Dusaev R., Gargioni E., Gavrikov B., Grigorieva A., Stuchebrov S. Development and verification of a Geant4 model of the electron beam mode in a clinical linear accelerator. Journal of Instrumentation. 2024; 19(7). doi: 10.1088/1748-0221/19/07/C07007.
23. DeWerd L.A., Kunugi K. Accurate Dosimetry for Radiobiology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 111(5): 75–81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.002.
24. De Almeida C.E., Salata C. Absolute, reference, and relative dosimetry in radiotherapy. Dosimetry. IntechOpen. 2022. doi: 10.5772/intechopen.101806.
25. ICRP [Internet]. [cited 2024 Sep 10]. URL: <https://www.icrp.org/index.asp>.
26. National Institute of Standards and Technology [Internet]. ESTAR [cited 2024 Sep 10]. URL: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>.
27. Khan F.M., Gibbons J.P. Khan's the physics of radiation therapy. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 624 p.
28. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose To Water. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2024. doi: 10.61092/iaea.ve7q-y94k.

Поступила/Received 09.10.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2024
Принята к публикации/Accepted 13.12.2024

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Miloichikova, PhD, Medical Physicist, Senior Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Research Center of for International Nuclear Education and Career Support International Students, School of Nuclear Science and Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-5300-2016. Author ID (Scopus): 56377790400. ORCID: 0000-0001-7741-2810.

Angelina A. Bulavskaya, PhD, Associate Professor, Research Center of for International Nuclear Education and Career Support International Students, School of Nuclear Science and Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): F-8559-2017. Author ID (Scopus): 57191170007. ORCID: 0000-0002-7332-2540.

Daria A. Polomoshnova, master degree student, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0005-7243-0055.

Vjacheslav O. Saburov, Researcher, Acting Head of the Laboratory for the Development and Operation of Irradiation Equipment, Radiation Biophysics Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-5803-2020. Author ID (Scopus): 57205359311. ORCID: 0000-0002-6907-2753.

Sergei G. Stuchebrov, PhD, Associate Professor, Research School of High-Energy Physics, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7029-2015. Author ID (Scopus): 55247303500. ORCID: 0000-0003-3493-2319.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina A. Miloichikova: numerical simulation, interpretation of results, writing of the manuscript.

Angelina A. Bulavskaya: investigation of the 3D printed samples parameters, data analysis, writing of the manuscript.

Daria A. Polomoshnova: production of samples using 3D printing methods, writing of the manuscript.

Vyacheslav O. Saburov: scientific editing, writing of the manuscript.

Sergei G. Stuchebrov: study conception, data analysis, approval of the final version of the manuscript, general management of the project.

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 Russian Science Foundation, project No. 24-29-00642.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Милойчикова Ирина Алексеевна, кандидат физико-математических наук, медицинский физик, старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент Научно-образовательного центра международного ядерного образования и карьерного сопровождения иностранных студентов Инженерной школы ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1191-8178. Researcher ID (WOS): L-5300-2016. Author ID (Scopus): 56377790400. ORCID: 0000-0001-7741-2810.

Булавская Ангелина Александровна, кандидат физико-математических наук, доцент Научно-образовательного центра международного ядерного образования и карьерного сопровождения иностранных студентов Инженерной школы ядерных технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5167-0470. Researcher ID (WOS): F-8559-2017. Author ID (Scopus): 57191170007. ORCID: 0000-0002-7332-2540.

Поломошнова Дарья Анатольевна, магистрант, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0005-7243-0055.

Сабуров Вячеслав Олегович, научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией разработки и эксплуатации облучающей техники отдела радиационной биофизики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 7212-1328. Researcher ID (WOS): AAH-5803-2020. Author ID (Scopus): 57205359311. ORCID: 0000-0002-6907-2753.

Стучебров Сергей Геннадьевич, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент Исследовательской школы физики высокогенеретических процессов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2117-0033. Researcher ID (WOS): C-7029-2015. Author ID (Scopus): 55247303500. ORCID: 0000-0003-3493-2319.

ВКЛАД АВТОРОВ

Милойчикова Ирина Алексеевна: проведение численного моделирования, интерпретация результатов, написание статьи.

Булавская Ангелина Александровна: исследование свойств напечатанных образцов, анализ данных, написание статьи.

Поломошнова Дарья Анатольевна: изготовление образцов методами трехмерной печати, написание статьи.

Сабуров Вячеслав Олегович: научное редактирование, написание статьи.

Стучебров Сергей Геннадьевич: разработка концепции научной работы, анализ данных, утверждение окончательного варианта статьи, общее руководство проектом.

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 за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-29-00642).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Моисеенко Т.И., Черярина Н.Д., Котиева В.М., Верескунова А.А., Меньшенина А.П., Рогозин М.А., Ишонина О.Г., Ушакова Н.Д. Создание ортотопической модели рака эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80
 For citation: Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Pogorelova Yu.A., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Moiseenko T.I., Cheryarina N.D., Kotieva V.M., Vereskunova A.A., Menshenina A.P., Rogozin M.A., Ishonina O.G., Ushakova N.D. Establishment of an orthotopic model of endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 70–80. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-70-80

СОЗДАНИЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

**Е.М. Франциянц¹, А.И. Шихлярова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹,
 Ю.А. Погорелова¹, И.В. Нескубина¹, Л.К. Трепитаки¹, Е.И. Сурикова¹,
 Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Черярина¹, В.М. Котиева², А.А. Верескунова²,
 А.П. Меньшенина¹, М.А. Рогозин¹, О.Г. Ишонина^{1,2}, Н.Д. Ушакова¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
 Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Аннотация

Цель исследования – создание модели карциномы матки у самок белых беспородных крыс путем трансплантации опухоли Герена непосредственно в рог матки. **Материал и методы.** Эксперимент был проведен на нелинейных белых крысах ($n=15$), массой 250 ± 25 гр. Белым беспородным крысам-самкам в условиях ксилазин-золетилового наркоза в асептических условиях скальпелем проводилась срединная лапаротомия. Длина разреза 2 см. В просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G ($0,9 \times 25$ mm) вводили 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5-3,5 \times 10^6$ клеток. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMII LS (Nano Entek, Korea). Длительность эксперимента – 21 сут. После декапитации животных производилась морфологическая оценка препаратов опухолевого узла, окрашенных гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон. **Результаты.** После трансплантации клеточной взвеси карциномы Герена макроскопически в области дна правого рога матки определялся опухолевый узел около 25 мм в диаметре, в брюшной полости фиксировалось наличие геморрагического выпота и опухолевые отсевы. При световой микроскопии видны участки нейтрофильной инфильтрации, значительное сужение просвета рога матки с признаками инволюции призматического эпителия сосочковых структур. В ткани опухолевого узла, индуцированного в матке, сохраняются типичные для карциномы Герена особенности опухолевых клеток: цитоплазматично-ядерное соотношение остается близким 1:1. Формы ядра варьируют, но доминирующей остается неправильная овоидная форма, наблюдаются фигуры патологического митоза. Стroma опухоли включает цитоплазматические отростчатые соединения, образующие опухолевую конгломерацию. **Заключение.** Представленная экспериментальная модель реализует возможность внутриматочного роста карциномы Герена у животных и наиболее приближена к локализации опухолевого очага у онкогинекологических больных.

Ключевые слова: экспериментальная модель, рак эндометрия, злокачественный рост, карцинома Герена, опухолевый узел, крысы-самки, морфологическое исследование.

ESTABLISHMENT OF AN ORTHOTOPIC MODEL OF ENDOMETRIAL CANCER

**E.M. Frantsiyants¹, A.I. Shikhlyarova¹, I.V. Kaplieva¹, V.A. Bandovkina¹,
Yu.A. Pogorelova¹, I.V. Neskubina¹, L.K. Trepitaki¹, E.I. Surikova¹,
T.I. Moiseenko¹, N.D. Cheryarina¹, V.M. Kotieva², A.A. Vereskulova²,
A.P. Menshenina¹, M.A. Rogozin¹, O.G. Ishonina^{1,2}, N.D. Ushakova¹**

¹National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia
63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia
29, Nakhichevansky per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The purpose of this study was to establish a model of uterine carcinoma in female laboratory rats by transplanting Guerin carcinoma directly into the uterine horn. **Material and Methods.** Fifteen nonlinear white laboratory rats weighing 250 ± 25 g served as the subjects of surgical intervention. All operative interventions were performed under xylazine-zoletil anesthesia. Female white laboratory rats were laparotomized under aseptic conditions using anesthesia. The incision length was 2 cm, and a tumor suspension containing $2.5\text{--}3.5 \times 10^6$ cells was injected into the lumen of the right uterine horn using an intravenous catheter with a 22G injection port (0.9×25 mm). Tumor cells were counted using the ADAMIILS cell analyzer (Nano Entek, Korea). The tumor progression was monitored for 21 days. After euthanizing the animals under ether anesthesia, median longitudinal histological sections, 5–7 μm thick, were made from the tumor node and stained with hematoxylin-eosin and Van-Gizon using standard techniques. **Results.** Following the transplantation of Guerin's carcinoma cell suspension, a tumor node of approximately 25 mm in diameter was identified macroscopically in the region of the inferior aspect of the right uterine horn. Additionally, the presence of haemorrhagic effusion was documented in the abdominal cavity and tumor screenings. At light microscopy, areas of neutrophilic infiltration, significant narrowing of the lumen of the uterine horn with signs of involution, and prismatic epithelium of papillary structures were observed. The tumor cell features characteristic of Guerin's carcinoma are preserved in the tumor node induced in the uterus, with a cytoplasmic-nuclear ratio that remains close to 1:1. The shapes of the nuclei vary, but the irregular ovoid shape remains dominant, and pathological mitotic figures are observed. The tumor stroma includes cytoplasmic branched connections connecting the tumor conglomeration. **Conclusion.** Therefore, according to the morphological description, the presented experimental model demonstrates the possibility of intrauterine growth of Guerin's carcinoma in animals and is most similar to the localization of the tumor focus in patients with gynecological cancer.

Key words: experimental model, endometrial cancer, malignant growth, Guerin carcinoma, tumor node, female rats, morphological study.

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является вторым по частоте, после рака шейки матки, гинекологическим раком во всем мире и шестым – по частоте среди всех типов злокачественных новообразований у женщин [1, 2]. Несмотря на успехи в лечении женщин с гинекологическими опухолями, достигнутые за последние несколько лет, женщины с высоким риском рецидива, который может возникать после терапии первой линии, по-прежнему имеют ограниченные возможности лечения [3, 4].

В течение многих лет использование клеточных линий злокачественных опухолей было наиболее часто реализуемым подходом, используемым при разработке лекарственных препаратов, однако методы *in vitro* не отражают всю сложность живого организма [5]. Модели злокачественных опухолей, полученные от пациента, такие как 3D-сфераиды/органоиды и модели ксенотрансплантата, взятые

от пациента (PDX), стали наиболее оптимальными [6]. PDX-модели обеспечивают множество преимуществ, а именно: сохранение экспрессии генов и мутационного статуса, сохранение архитектуры ткани за счет сохранения молекулярных и гистологических особенностей опухоли, а также возможность создания «идентичной» когорты мышей с опухолями, и могут быть применены для разработки доклинических исследований, а также тестирования и прогнозирования специфического ответа пациента на противоопухолевые препараты [7, 8]. Наряду с преимуществами PDX-модели имеют и некоторые недостатки, например, длительное время, необходимое для их разработки, постепенная потеря микроокружения опухоли человека, отсутствие компетентной иммунной системы хозяина и возможность накопления случайных мутаций, отличных от исходных у пациента [9]. Учитывая известные преимущества и недостатки

PDX-моделей в качестве доклинических, очевидно, что все еще не хватает тщательной оценки того, насколько точно PDX-модели представляют и коррелируют с заболеванием пациента, чтобы считать их точным инструментом для разработки персонализированной медицины.

Перевиваемые опухоли имеют ряд значительных преимуществ перед спонтанными и индуцированными [10]. Прежде всего, они делают возможной постановку массовых экспериментов, так как легко и быстро могут быть получены в большом количестве. Другим преимуществом штаммов перевиваемых опухолей является относительное постоянство их строения и биологических свойств [10, 11]. Полагаем, что доклинические методические приемы с использованием таких экспериментальных моделей помогут улучшить понимание развития заболеваний высокого риска и дать оценку новых противоопухолевых методов лечения в доклинических исследованиях, в том числе и для лечения РЭ.

Целью исследования явилось создание модели карциномы матки у самок белых беспородных крыс путем трансплантации опухоли Герена непосредственно в рог матки.

Материал и методы

Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей международной практики» и утвержденных правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств от 03 ноября 2016 г. № 81. Все животные содержались в одинаковых условиях: в стандартных пластиковых клетках по 5 особей, при естественном освещении, температуре воздуха 22–26°C и свободном доступе к пище и воде. Животные ежедневно получали стандартный рацион и воду, проходили постоянное наблюдение с регулярным осмотром и взвешиванием. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Подготовка карциномы Герена к перевивке. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали обычным способом. После декапитации крысы-самца с растущей под кожей карциномой Герена обрабатывали кожу животного над опухолью 70 % спиртом. Отступив от опухоли 1–2 см, отсепаровывали кожу и отгибли ее таким образом, чтобы шерсть не попала внутрь. Выделяли подкожный опухолевый узел карциномы Герена, промывали стерильным физиологическим раствором и разрезали вдоль. Вырезали кусочки жизнеспособной ткани, имеющей серовато-розовый цвет, и переносили в стерильную чашку Петри, после чего

иссекали оставшиеся мелкие участки некроза, прослойки соединительной ткани, сгустки крови, наличие которых ухудшает условия последующего приживления; кусочки ополаскивали стерильным физиологическим раствором. Опухолевую ткань измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором. Для перевивки использовали взвесь опухолевых клеток в 0,5 мл физиологического раствора.

В качестве объекта оперативного вмешательства выступали нелинейные белые лабораторные крысы ($n=15$), массой 250 ± 25 г. Все оперативные вмешательства сопровождались с использованием ксилазин-золетилового наркоза. Ксилазин-золетиловый наркоз применяется для сопровождения крупных оперативных вмешательств, средней продолжительностью от 30 мин до 2 ч. Ксиланит (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов) вводили внутримышечно 0,1 мл/100 г веса животного. Далее через 10–15 мин вводили золетил («Virbac» Франция) в дозе 5 мг/100 г веса животного. Через 1–2 мин пропадал рефлекс переворачивания, максимальный эффект достигался через 5–7 мин после инъекции. Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговидного рефлекса [12].

Белым беспородным крысам-самкам в условиях наркоза в асептических условиях (удаление шерсти и двукратная обработка дезинфицирующим раствором операционного поля) скальпелем проводилась срединная лапаротомия. Длина разреза – 2 см. Мочевой пузырь, как правило, наполненный, выводился в рану и отклонялся кпереди. Осторожно потягивая за дольки сальника, в рану выводились маточные рога. Правый маточный рог фиксировался мягким пинцетом [13]. В просвет правого маточного рога с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G ($0,9 \times 25$ mm) вводили 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток. Подсчет опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMILLS (Nano Entek, Korea). Рог матки перевязывали кетгутом для предотвращения излития взвеси в брюшную полость. Затем рана трижды обрабатывалась антисептическим раствором (фурациллин 1:5000). Матка с ее рогами, мочевой пузырь, доли сальника возвращались в брюшную полость. Кетгутом 4/0 на атравматической игле тремя одиночными узловыми швами ушивался дефект брюшины. Таким же способом ушивалась кожа, операционная рана обрабатывалась 2 % раствором H_2O_2 . Повязка на рану не накладывалась из-за сложности ее фиксации и низкого риска нагноения раны.

Наблюдение за развитием опухолевого процесса проводилось в течение 21 сут. После умерщвления животных под эфирным наркозом по стандартной методике были изготовлены срединные продольные гистологические срезы с опухолевого узла,

толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Световая микроскопия осуществлялась на микроскопе «Leica DM L S2» (окуляр $\times 10$, объективы $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$) с компьютерным обеспечением программой «Морфотест».

Результаты

Через 10 сут с момента прививки 3 животных были подвергнуты эвтаназии для контроля роста adenокарциномы. В этот срок макроскопически определяется опухолевый узел в области дна правого рога матки крыс диаметром $25,5 \pm 2,3$ мм.

Через 21 сут у оставшихся животных диагностировано увеличение живота в объеме. Животные были подвергнуты эвтаназии, прививаемость опухоли составила 100 %. При вскрытии: в брюшной полости определялось небольшое количество геморрагического выпота (рис. 1а). Макроскопически в области дна правого рога матки визуализировался опухолевый узел. На брыжейке определялись пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы (рис. 1б), опухолевое поражение печени (рис. 2а, б). В результате у 100 % животных после трансплантации карциномы Герена в матку было зафиксировано развитие опухоли.

При сравнительном микроскопическом исследовании гистологических препаратов: опухоль

Герена в подкожной клетчатке росла в виде мягких узлов, ограниченных очень тонкой соединительной тканью капсулой. Морфологический контроль клеточной структуры карциномы Герена при подкожной перевивке выявил образование низкодифференцированной солидной опухоли с высокой плотностью клеточной популяции с незначительными участками кровоизлияния и некроза и отсутствием железистой структуры (рис. 3).

Световая микроскопия клеточной структуры свидетельствовала о признаках, характерных для карциномы Герена: расположение клеток было в виде мелких хаотичных групп или коротких тяжей, разделенных тонкими, но хорошо выраженным прослойками соединительной ткани, без образования каких-либо железистых структур или их подобия, что согласуется с характеристиками опухоли, описанными ранее [10].

Цитоплазма клеток умеренно развита, с четкими контурами, образует конгломерации с наличием множества вакуолей и цитоплазматических перемычек – тяжей, укрепляющих стромальную основу (рис. 4а-б). Цитоплазматическо-ядерное соотношение приближается к 1:1 за счет развитой цитоплазмы и достаточно крупного ядра. При этом по виду ядра клеток доминирует оvoidная форма, однако нередко встречаются ядра округлой,

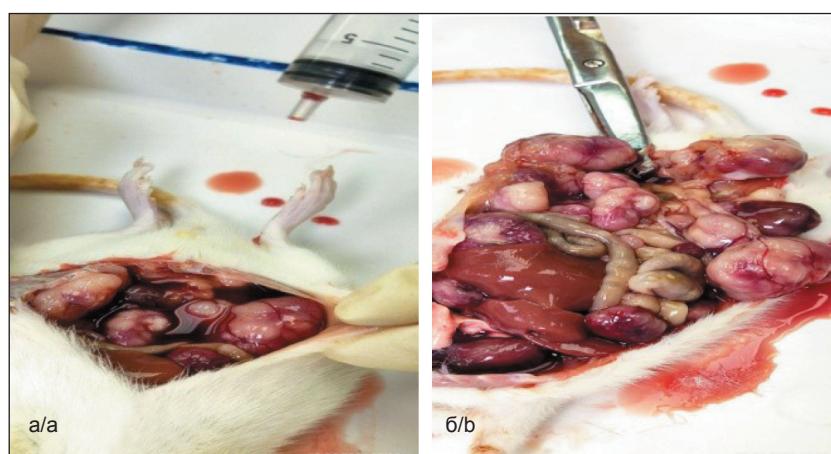


Рис. 1. Макроскопический вид при вскрытии животных: а – геморрагический выпот в брюшной полости животного; б – матка с опухолью, на брыжейке определяются пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Macroscopic view during autopsy of animals: a – hemorrhagic effusion in the abdominal cavity of the animal; b – uterus with a tumor, areas affected by tumor deposits – lymph nodes – are determined on the mesentery. Note: created by the authors

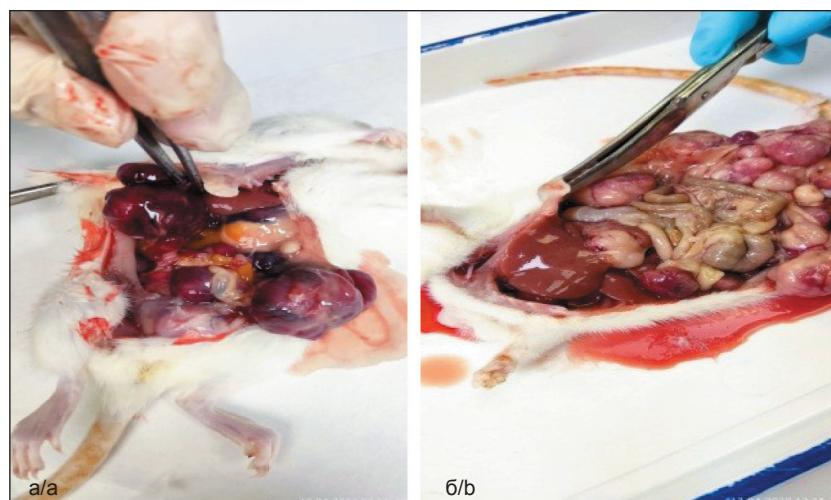


Рис. 2. Макроскопический вид при вскрытии животных: опухолевое поражение печени. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Macroscopic view during autopsy of animals: tumor lesion of the liver.
Note: created by the authors

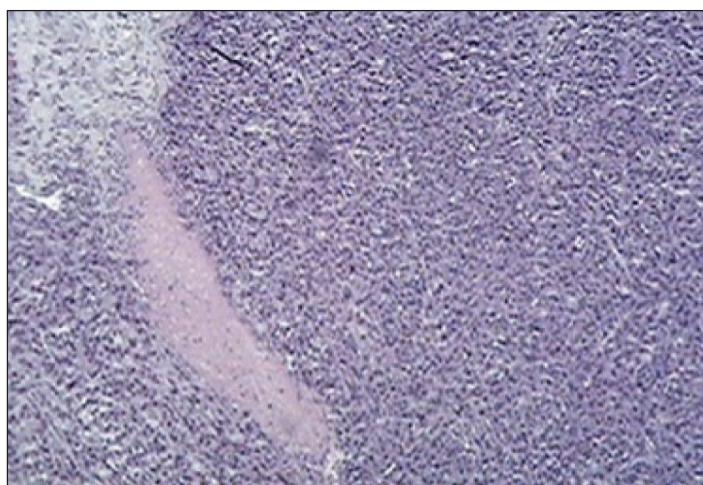


Рис. 3. Микрофото. Фрагмент перевитой под кожу карциномы Герена с высокой плотностью клеточного роста, участками кровоизлияния и некротических изменений. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Fragment of Guerin's carcinoma transplanted under the skin with high density of cell growth, areas of hemorrhage and necrotic changes. Hematoxylin and eosin stain, magnification, $\times 100$. Note: created by the authors

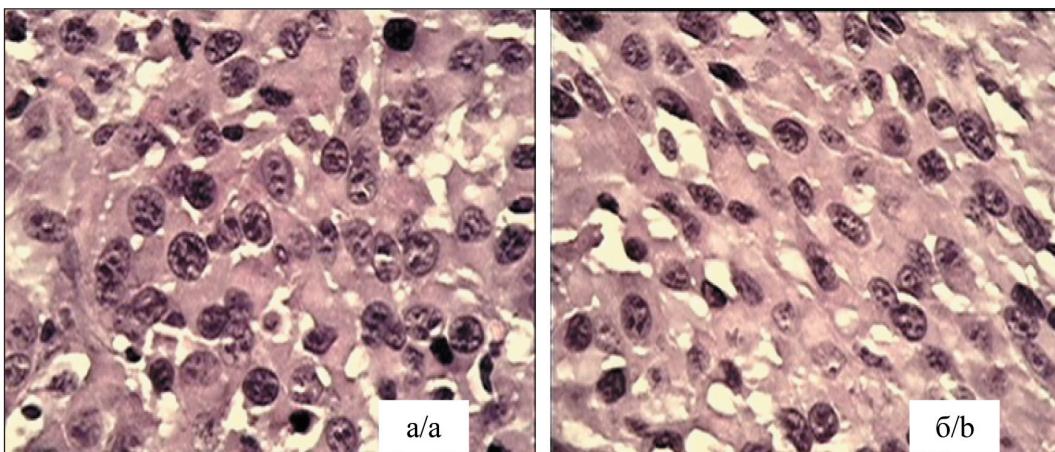


Рис. 4. Микрофото. Фрагменты перевитой под кожу карциномы Герена:

а – конгломерации клеток неправильной овOIDной формы с наличием множества вакуолей; б – тяжи опухолевых клеток, полиморфный тип ядер с многочисленными глыбками хроматина, фигуры патологического митоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Fragments of Guerin's carcinoma transplanted under the skin: a – conglomerations of cells of irregular ovoid shape with the presence of multiple vacuoles; b – strands of tumor cells, polymorphic type of nuclei with numerous chromatin clumps, pathological mitotic figures. Hematoxylin and eosin stain, Microphoto. 1000. Note: created by the authors

пластиначатой и даже веретеновидной форм, что, в целом, может характеризовать полиморфный тип ядер. Отмечено множество фигур патологического митоза, что указывает на высокую пролиферативную активность клеток. Наблюдаются и многочисленные участки деградации ядер: пикноз, кариорексис, кариолизис, характеризующие некробиоз клеток. В целом, рост карциномы Герена в подкожной клетчатке по морфологическим признакам сохраняет свой эпителиальный характер с полной утратой железистых структур, даже вrudimentарной форме, напоминающей о маточной форме генеза опухоли у крыс.

Морфологические исследования, проведенные после трансплантации в правый рог матки белых беспородных крыс взвеси карциномы Герена с целью создания ортотопической модели рака эндометрия, выявили следующую картину (рис. 5). На срезе рога матки видны поля нейтрофильной инфильтрации, значительное сужение просвета рога матки с признаками инволютивного поражения

призматического эпителия сосочековых структур. При большем увеличении отчетливо проявляется демаркационная зона между участком воспаления и опухолевой тканью с атипичными клетками (рис. 5в). Клетки расположены в виде мелких хаотичных групп или коротких тяжей, вплотную подходящих к ресниччатому эпителию.

Гистологические особенности опухолевых клеток характеризуются типичной для карциномы Герена картиной (рис. 6). Прежде всего, сохраняется цитоплазматико-ядерное соотношение, близкое к 1:1. Доминирующей формой ядра остается неправильная овOIDная, хотя сохраняются вариации вытянутой или лопастной формы. Отмечены глыбчатость хроматиновой структуры, а также наличие ядер на разных стадиях патологического митоза, что соответствует характерной для карциномы Герена высокой пролиферативной активности. Так же, как и при подкожном росте, наблюдаются цитоплазматические отростчатые соединения, образующие опухолевую конгломерацию.

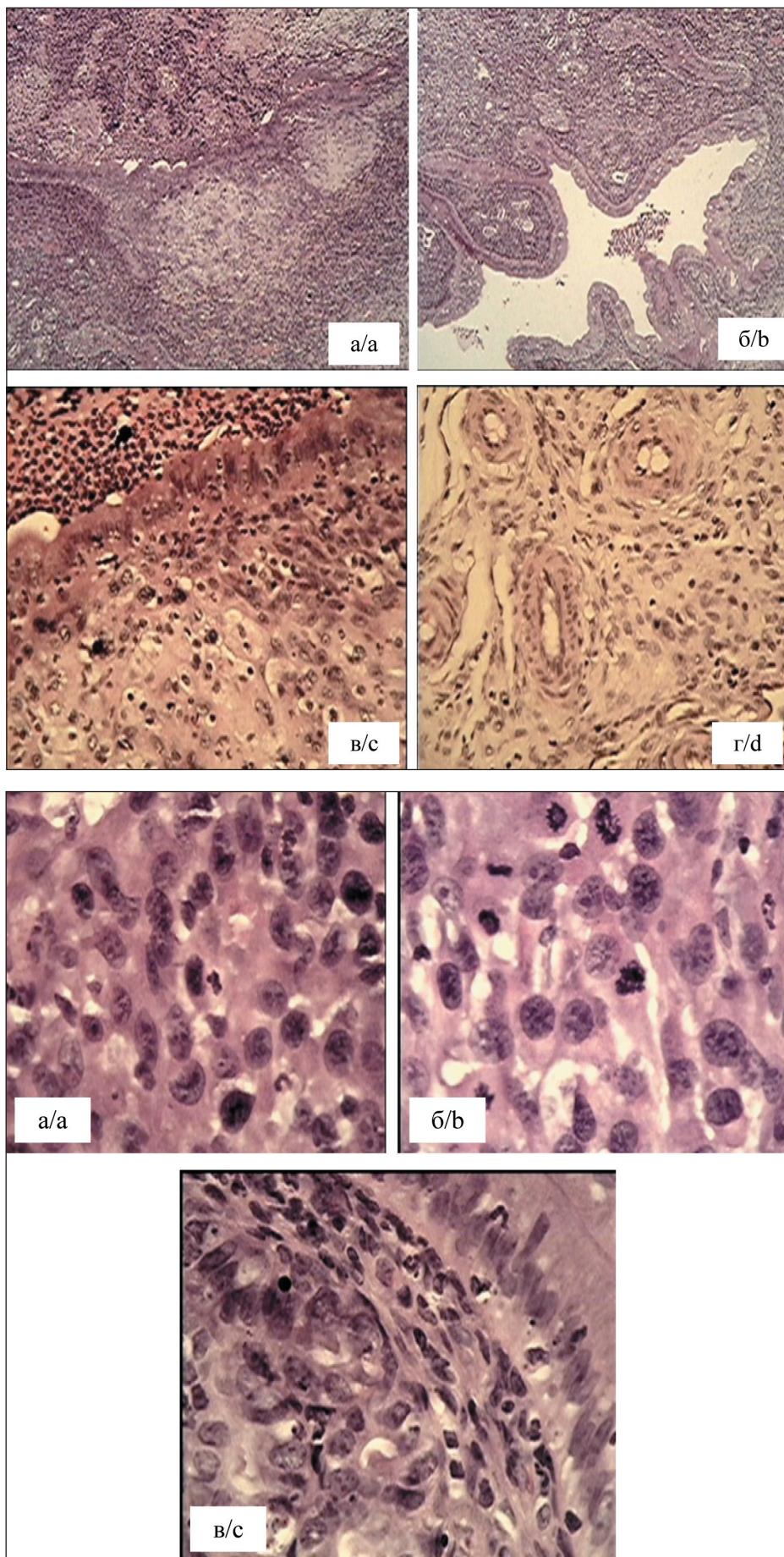


Рис. 5. Микрофото. Фрагмент правого рога матки крысы после трансплантации клеточной звезды карциномы Герена:
а, б – воспалительные и некротические поля с участками нейтрофильной инфильтрации; $\times 100$; в – демаркационная зона между участком воспаления и опухолевой тканью, $\times 400$;
г – ангиогенез на фоне плотного роста опухолевых клеток, $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Microphoto. Fragment of the right horn of the rat uterus after transplantation of Guerin's carcinoma cell suspension: а, б – inflammatory and necrotic fields with areas of neutrophilic infiltration; $\times 100$; в – demarcation zone between the area of inflammation and tumor tissue $\times 400$; г – angiogenesis against the background of dense growth of tumor cells, hematoxylin and eosin stain, $\times 400$. Note: created by the authors

Рис. 6. Микрофото. Фрагмент правого рога матки крысы после трансплантации клеточной звезды карциномы Герена:
а – плотное расположение опухолевых клеток с доминирующей оvoidной формой ядер с глыбчатой формой хроматина;
б – участки с выраженным отростками цитоплазмы, значительное число фигур патологического митоза;
в – образование опухолевыми клетками сосочковидных конгломераций. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Microphoto. Fragment of the right horn of the rat uterus after transplantation of Guerin's carcinoma cell suspension:
а – dense arrangement of tumor cells with dominant ovoid nuclei with lumpy chromatin; б – areas with pronounced cytoplasmic processes, a significant number of pathological mitotic figures;
в – formation of papillary conglomerates by tumor cells. Hematoxylin and eosin stain, $\times 1000$. Note: created by the authors

Вместе с тем, обращало внимание, что некоторые клеточные структуры аденокарциномы Герена, перевитой в рог матки, имели тенденциюrudиментарного расположения клеток (рис. 6в) в виде закрученных сосочкоподобных конгломераций, отдаленно напоминающих железистую ткань, т. е. отдаленных морфологических признаков изначального генеза опухоли в матке крыс. Подобныеrudименты могут служить косвенным подтверждением не только влияния патогенеза исходной карциномы Герена, но и возможности структурного приближения новой ортотопической модели к раку эндометрия.

Обсуждение

Интерес к созданию экспериментальных моделей не ослабевает, что связано с возникновением новых вызовов в борьбе со злокачественными новообразованиями в онкологии. Экспериментальная онкология – важное направление, позволяющее изучать многие патогенетические аспекты злокачественного роста, которые, в силу известных причин, невозможно исследовать в клинике. Базисом экспериментальной онкологии является создание различных экспериментальных моделей злокачественного процесса на животных [14–16].

При изучении механизмов канцерогенеза важно подобрать соответствующую модель. Для исследования онкогенеза на данный момент наиболее часто используют мышиные и крысиные модели [17, 18]. Среди солидных опухолей у крыс в эксперименте наиболее часто используют саркомы и аденокарциномы. Востребованной в экспериментальной онкологии опухолью, поддерживаемой на крысях, является карцинома Герена. Опухоль выделена из матки беспородной белой крысы в 1934 г. П. Герен и М. Герен. В настоящее время по гистологическому строению это низкодифференцированный рак, редко образующий железистоподобные структуры. Карцинома Герена по своим биологическим свойствам и морфологии в значительной мере сохранила свой эпителиальный характер [19, 10]. Прививаемость опухоли колеблется от 50 до 90 %, составляя в среднем, по данным Е.Е. Погосянц, 75 %. Спонтанное рассасывание не наблюдается [10]. Средняя продолжительность жизни – 30–40 дней [19, 10].

Для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей:

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., Cibula D., Mirza M.R., Marnitz S., Ledermann J., Bosse T., Chargari C., Fagotti A., Fotopoulou C., Gonzalez Martin A., Lax S., Lorusso D., Marth C., Morice P., Nouf R.A., O'Donnell D., Querleu D., Raspollini M.R., Sehouli J., Sturdza A., Taylor A., Westermann A., Wimberger P., Colombo N., Planchamp F., Creutzberg C.L. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Neri M., Peiretti M., Melis G.B., Piras B., Vallerino V., Paoletti A.M., Madeddu C., Scartozzi M., Mais V. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(16): 2019–32. doi: 10.1080/14656566.2019.1654996.
4. Кут О.И., Водолажский Д.И., Кутлин Д.С., Моисеенко Т.И., Никитин И.С., Францианц Е.М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; (2): 84–90. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S., Moiseenko T.I., Nikitin I.S., Frantsiyants E.M. Changes in expression of estrogen-regulatory genes in malignancy uterine tissues. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2016; (2): 84–90. (in Russian)].
5. Daniel V.C., Marchionni L., Hierman J.S., Rhodes J.T., Devreux W.L., Rudin C.M., Yung R., Parmigiani G., Dorsch M., Peacock C.D., Watkins D.N. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. Cancer Res. 2009; 69(8): 3364–73. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4210.

6. Tentler J.J., Tan A.C., Weekes C.D., Jimeno A., Leong S., Pitts T.M., Arcaroli J.J., Messersmith W.A., Eckhardt S.G. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9(6): 338–50. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.61.
7. Izumchenko E., Paz K., Ciznadja D., Sloma I., Katz A., Vasquez-Dunddel D., Ben-Zvi I., Stebbing J., McGuire W., Harris W., Maki R., Gaya A., Bedi A., Zacharoulis S., Ravi R., Wexler L.H., Hoque M.O., Rodriguez-Galindo C., Pass H., Peled N., Davies A., Morris R., Hidalgo M., Sidransky D. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2595–605. doi:10.1093/annonc/mdx416.
8. Moiola C.P., Lopez-Gil C., Cabrera S., Garcia A., Van Nyen T., Anibali D., Fonnes T., Vidal A., Villanueva A., Matias-Guiu X., Krakstad C., Amant F., Gil-Moreno A., Colas E. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8): 2431. doi: 10.3390/ijms19082431.
9. Guerin M.V., Finisguerra V., van den Eynde B.J., Bercovici N., Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife.* 2020; 9. doi: 10.7554/elife.50740.
10. Kandir S. Animal Models for Cancer Research: The Choice of the Right Model System. *Handbook of Animal Models and its Uses in Cancer Research.* Singapore: Springer. 2023. doi: 10.1007/978-981-19-3824-5_3.
11. Поляржин В.В., Пашинская Е.С., Семенов В.М., Гончаров А.Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. *Вестник ВГМУ.* 2018; 17(6): 32–45. [Polarzhin V.V., Pashinskaya E.S., Semenov V.M., Hancharou A.Y. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. *Vestnik Vitebsk State Medical University.* 2018; 17(6): 32–45. (in Russian)]. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.32.
12. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; (5-1): 56–57. [Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zolilet-xylazine anesthesia experiments in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015; (5-1): 56–57. (in Russian)].
13. Бородин Ю.И., Малыгин М.В., Асташов В.В., Маринкин И.О., Ларионов П.М., Мичурин И.Е., Третьякова Л.В. Способ моделирования опухоли тела матки для исследования ее регионарного лимфатического русла. Патент РФ № RU 2220459 C1. Заявл. 24.06.2002; Опубл. 27.12.2003. [Borodin Yu.I., Malygin M.V., Astashov V.V., Marinkin I.O., Larionov P.M., Michurin I.E., Tretjakova L.V. Method for modeling uterus body tumor usable for investigating its regional lymph. The patent of the Russian Federation No. RU 2220459 C1. 27.12.2003. (in Russian)].
14. Кум О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Влияние хроническойнейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2019; 1(201): 106–11. [Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *Science journal bulletin of higher education institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2019; 1(201): 106–11. (in Russian)].
15. Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривеннной перевивке саркомы-45. *Вопросы онкологии.* 2010; 56(5): 632–37. [Shikhlyarova A.I., Frantsiyants Ye.M., Nepomnyashaya Ye.M., Komarova Ye.F., Pogorelova Yu.A. Characteristics of structural alterations in the lung in rats with intravenously-transplanted sarcoma-45. *Problems in Oncology.* 2010; 56(5): 632–37. (in Russian)].
16. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Шейко Е.А., Котиева И.М., Шумарин К.А. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022; 3(2): 14–21. [Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bondovkina V.A., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Shumarin K.A. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer.* 2022; 3(2): 14–21. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-2.
17. Onaciu A., Munteanu R., Munteanu V.C., Gulei D., Raduly L., Feder R.I., Pirlig R., Atanasov A.G., Korban S.S., Irimie A., Berindan-Neagoe I. Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 660. doi: 10.3390/diagnostics10090660.
18. Дваденко К.В., Гусев С.А., Федоренко Г.М., Матишов Д.Г. Ультраструктурные аспекты биологии злокачественного роста саркомы 45. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 43(1): 25–28. [Dvadnenko K.V., Gusev S.A., Fedorenko G.M., Matishov D.G. Ultrastructural aspects of biology of sarcoma s-45 malignant growth. *Siberian Journal of Oncology.* 2011; 43(1): 25–28. (in Russian)].
19. Кум О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Котиева И.М., Трепитаки Л.К., Нескубина И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Ишонина О.Г. Способ модификации развития аденоракиомы в эксперименте. Патент РФ № RU 2743960 C1. Заявл. 02.07.2020. Опубл. 01.03.2021. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kotieva I.M., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Ishonina O.G. Method of modifying the development of adenocarcinoma experimentally. The patent of the Russian Federation No. RU 2743960 C1. 01.03.2021. (in Russian)].
20. Zhang W., Fan W., Rachagani S., Zhou Z., Lele S.M., Batra S.K., Garrison J.C. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11117. doi: 10.1038/s41598-019-47308-z.
21. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2003; 10(1): 23–42. doi: 10.1677/erc.0.0100023.

Поступила/Received 27.02.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2024
Принята к публикации/Accepted 29.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Франциянц Елена Михайловна**, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928. Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.
- Шихлярова Алла Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. Researcher ID (WOS): Y-6275-2018. Author ID (Scopus): 6507723229. ORCID: 0000-0003-2943-7655.
- Каплиева Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5047-1541. Researcher ID (WOS): AAE-3540-2019. Author ID (Scopus): 23994000800. ORCID: 0000-0002-3972-2452.
- Бандовкина Валерия Ахтямовна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8806-2641. Researcher ID (WOS): AAG-8708-2019. Author ID (Scopus): 57194276288. ORCID: 0000-0002-2302-8271.
- Погорелова Юлия Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. Researcher ID (WOS): AAE-4168-2022. Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3581-8531. Researcher ID (WOS): AAG-8731-2019. Author ID (Scopus): 6507509066. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Трепитаки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2052-1248. Researcher ID (WOS): AAG-9218-2019. Author ID (Scopus): 55357624700. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2401-4115. Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6341-0549. ORCID: 0000-0002-9683-2164.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404. Author ID (Scopus): 56204439400. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Котиева Виолетта Михайловна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8516-7156. ORCID: 0000-0003-1783-1073.

Верескунова Александра Алексеевна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0001-7017-3781.

Меньшенина Анна Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6845-4794. ORCID: 0000-0002-7968-5078.

Рогозин Марк Андреевич, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Ишонина Оксана Георгиевна, кандидат биологических наук, заведующая отделом подготовки и переподготовки специалистов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; доцент кафедры медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4051-5165. ORCID: 0000-0002-5300-1213.

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9715-2250. ORCID: 0000-0002-0068-0881.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: написание текста, анализ и интерпретация данных.

Шихлярова Алла Ивановна: обработка результатов исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Каплиева Ирина Викторовна: научное редактирование, обоснование статьи.

Бандовкина Валерия Ахтымовна: анализ и интерпретация результатов.

Погорелова Юлия Александровна: статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов.

Нескубина Ирина Валерьевна: техническое редактирование, оформление библиографии.

Трепитаки Лидия Константиновна: сбор материала исследования, анализ и интерпретация результатов.

Сурикова Екатерина Игоревна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикации.

Моисеенко Татьяна Ивановна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикаций.

Черярина Наталья Дмитриевна: техническое редактирование, оформление библиографии.

Котиева Виолетта Михайловна: сбор материала исследования, оформление статьи.

Верескунова Александра Алексеевна: сбор материала, оформление статьи.

Меньшенина Анна Петровна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикаций.

Рогозин Марк Андреевич: сбор материала исследования.

Ишонина Оксана Георгиевна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикаций.

Ушакова Наталья Дмитриевна: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение статьи для публикаций.

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 (Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63), протокол № 7/206 от 28.06.22.

ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Alla I. Shikhlyarova, DSc, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6275-2018. Author ID (Scopus): 6507723229. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Irina V. Kaplieva, MD, DSc, Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-3540-2019. Author ID (Scopus): 23994000800. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Valeria A. Bandovkina, DSc, Leading Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271. Researcher ID (WOS): AAG-8708-2019. Author ID (Scopus): 57194276288.

Yulia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAE-4168-2022. Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8731-2019. Author ID (Scopus): 6507509066. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Lidiya K. Trepitaki, PhD, Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-9218-2019. Author ID (Scopus): 55357624700. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Tatyana I. Moiseenko, MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Gynecology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9683-2164.

Natalia D. Cheryarina, Laboratory Physician, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 56204439400. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Violetta M. Kotieva, Student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1783-1073.

Alexandra A. Vereskunova, student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-7017-3781.

Anna P. Menshenina, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7968-5078.

Mark A. Rogozin, Postgraduate, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia).

Oksana G. Ishonina, PhD, Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-5300-1213.

Natalya D. Ushakova, MD, DSc, Professor, Anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0068-0881.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena M. Frantsiyants: writing, analyzing and interpreting data.

Alla I. Shikhlyarova: analysis of research results, critical intellectual content was verified through morphological examination.

Irina V. Kaplieva: scientific manuscript editing and justification.

Valeria A. Bandovkina: analyzing and interpreting the results.

Yulia A. Pogorelova: statistical data processing, conducting the experiment, analyzing and interpreting the results.

Irina V. Neskubina: technical editing, bibliography design.

Lidiya K. Trepitaki: collection of research material, analyzing and interpreting the results.

Ekaterina I. Surikova: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Tatyana I. Moiseenko: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Natalia D. Cheryarina: technical editing, bibliography design.

Violetta M. Kotieva: collection of research material, design of the article.

Alexandra A. Vereskunova: collection of research material, design of the article.

Anna P. Menshenina: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Mark A. Rogozin: collection of research material.

Oksana G. Ishonina: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Natalya D. Ushakova: review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia), protocol No. 7/206 dated June 28, 2022.



Для цитирования: Жидкова Е.М., Гребенкина Л.Е., Максимова В.П., Григорьева Д.Д., Михина Е.А., Матвеев А.В., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. 1,2,4-триазол-3-карбоксамиды вызывают арест клеток рака яичника в G2/M фазе клеточного цикла. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 81–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-81-88
 For citation: Zhidkova E.M., Grebenkina L.E., Maksimova V.P., Grigoreva D.D., Mikhina E.A., Matveev A.V., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. 1,2,4-triazole-3-carboxamides induces G2/M cell cycle arrest in ovarian cancer cell lines. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 81–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-81-88

1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДЫ ВЫЗЫВАЮТ АРЕСТ КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА В G2/M ФАЗЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

**Е.М. Жидкова¹, Л.Е. Гребенкина², В.П. Максимова¹, Д.Д. Григорьева¹,
 Е.А. Михина², А.В. Матвеев², М.Г. Якубовская^{1,3}, Е.А. Лесовая^{1,3,4}**

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

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

²ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических
 технологий им. М.В. Ломоносова

Россия, 119571, г. Москва, пр-т Вернадского, 86

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Аннотация

Введение. Рак яичника является одной из наиболее распространенных и трудно поддающихся диагностике и терапии форм злокачественных новообразований у женщин. Экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности применения противовирусного препарата рибавирина в отношении рака яичника. Однако для этой молекулы описан также ряд недостатков, в том числе мутагенная и генотоксическая активность. С целью снижения негативных эффектов рибавирина был синтезирован ряд производных агликона рибавирина (1,2,4-триазол-3-карбоксамида, ТСА), для которых ранее была показана активность в отношении опухолей кроветворной системы. В нашей работе проведена оценка противоопухолевой активности производных агликона рибавирина, содержащих гетероциклические заместители, в отношении клеток рака яичника. **Материал и методы.** Цитотоксическое и антипролиферативное действия соединений были оценены на двух клеточных линиях рака яичника (OVCAR3 и OVCAR4) с помощью MTT-теста и прямого подсчета клеток с окрашиванием трипановым синим. Дополнительно с помощью метода проточной цитофлуориметрии с окрашиванием пропидий йодидом и антителами Annexin V-FITC было проанализировано влияние исследуемых производных рибавирина на индукцию апоптоза и клеточный цикл клеток рака яичника. **Результаты.** Для синтетических производных ТСА были продемонстрированы антипролиферативные эффекты на клетках рака яичника *in vitro*. Также было показано, что соединения MG-1 и MG-5 вызывают арест клеток в фазах S и G2/M клеточного цикла. **Заключение.** Таким образом, производные ТСА проявляют противоопухолевые эффекты *in vitro* на клетках рака яичника.

Ключевые слова: рак яичника, рибавирин, химиотерапия, 1,2,4-триазол-3-карбоксамид, клеточный цикл, апоптоз.

1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDES INDUCES G2/M CELL CYCLE ARREST IN OVARIAN CANCER CELL LINES

**E.M. Zhidkova¹, L.E. Grebenkina², V.P. Maksimova¹, D.D. Grigoreva¹,
E.A. Mikhina², A.V. Matveev², M.G. Yakubovskaya^{1,3,4}, E.A. Lesovaya^{1,3,4}**

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

²MIREA – Russian Technological University, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies
86, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia

³RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia
⁴I.P. Pavlov Ryazan State Medical University
9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Introduction. Ovarian cancer is one of the most common gynecological cancers worldwide, which is difficult to diagnose and treat. The high mortality rate from ovarian cancer makes the development of new therapeutic drugs relevant. Ribavirin (RBV), commonly used antiviral agent, revealed the anticancer potential, however, it led to the development of severe side effects as well. RBV derivatives were previously synthesized and tested as putative anticancer drugs in the models of hematological malignancies. The aim of this study was to estimate the anticancer effects of and RBV derivatives (MGs) in ovarian cancer cells *in vitro*. **Material and Methods.** Cytotoxic and cytostatic effects of the MGs on ovarian cancer cells (OVCAR3 and OVCAR4) were assessed using the MTT assay and cell counting with trypan blue staining. Distribution of cell cycle phases and induction of apoptosis was evaluated using flow cytometry with propidium iodide and Annexin V-FITC staining. **Results.** 1,2,4-triazole-3-carboxamides inhibited the proliferation and induced cell cycle arrest of ovarian cancer cells *in vitro*. **Conclusion.** These results provide the rationale for further studies of 1,2,4-triazole-3-carboxamides as anticancer drugs.

Key words: ovarian cancer, ribavirin; chemotherapy, 1,2,4-triazole-3-carboxamides, cell cycle, apoptosis.

Введение

Рак яичника (РЯ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женщин в России (4,1 % от общего числа диагностированных злокачественных новообразований (ЗНО) у женского населения на 2022 г.) [1]. В настоящее время основным методом лечения РЯ является резекция в комбинации с системной химиотерапией, которая преимущественно включает комбинации препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) и таксанов (доцетаксел, паклитаксел) [2, 3]. Также в лечении РЯ, устойчивого к I линии терапии, широко используются аналоги нуклеозидов, такие как гемцитабин и 5-фторурацил [3–5]. Одним из основных механизмов действия аналогов нуклеозидов является возможность их фосфорилирования под действием нуклеозидкиназ с последующим встраиванием фосфорилированной молекулы в последовательность ДНК, что приводит к ингибированию процесса репликации [3].

Несмотря на эффективность используемых в клинической практике препаратов, поиск новых соединений с высоким терапевтическим индексом сохраняет актуальность. Помимо разработки оригинальных молекул, многие исследования направлены на перепрофилирование одобренных

лекарственных препаратов для терапии ЗНО [6]. Так, в последние годы были предприняты попытки перепрофилирования рибавирина (RBV) для использования в терапии ЗНО системы крови, рака молочной железы, печени [7–15], рака яичника [16–18]. RBV (1-β-D-рибофурозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) – противовирусный препарат, аналог нуклеозида гуанина, обладающий антиметаболическими свойствами. Одним из механизмов действия RBV является прямое взаимодействие его триазольного фрагмента с ферментом биосинтеза пуринов инозин-5'-монофосфатдегидрогеназой (IMPDH) [19]. Другой мишенью рибавирина в клетке является фактор инициации трансляции eIF4E [11, 19, 20], гиперэкспрессия которого ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и наблюдается в 30 % опухолей, в том числе в раке яичника [21, 22].

Ранее нами были проведены синтез ряда производных агликона рибавирина (1,2,4-триазол-3-карбоксамида, TCA) и оценка их эффектов *in vitro* на клеточных моделях опухолей системы крови [23]. Особенностью данного ряда соединений является замена углеводного остатка на тетрагидрофуран или тетрагидропиран (рис. 1). Наблюдающиеся селективные цитостатические эффекты TCA и его производных в отношении клеток острого

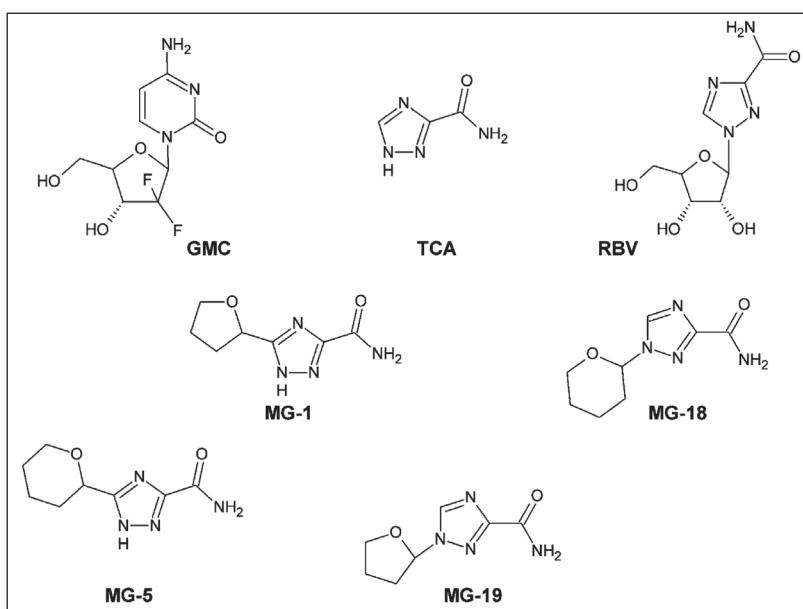


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений: гемцитабин (GMC, 2'-дезокси-2',2'-дифторцитидин); рибавирин (RBV, 1-β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид); ТСА (1,2,4-триазол-3-карбоксамид); MG-1 (5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид); MG-5 (5-(тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид); MG-18 (1-(тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид); MG-19 (1-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Chemical structures of compounds: gemcitabine (2',2'-difluoro 2'deoxyribocytidine, GMC); ribavirin (1- β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide, RBV); TCA (1,2,4-triazole-3-carboxamide); MG-1 (5-(tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide); MG-5 (5-(tetrahydropyran-2-yl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide); MG-18 (1-(tetrahydropyran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxamide) and MG-19 (1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-carboxamide). Note: created by the authors

лимфобластного и хронического миелоидного лейкозов [23] дают основание полагать, что данное направление химической модификации имеет перспективу в качестве подхода к разработке новых противоопухолевых препаратов. В нашей работе мы провели оценку цитотоксических и антипролиферативных эффектов соединений ряда производных ТСА (рис. 1) в отношении клеток рака яичника.

Материал и методы

Культуры клеток

Культуры клеток рака яичника OVCAR3 и OVCAR4 культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 2 mM L-глутамина, пенициллина (5 ед/мл), стрептомицина (5 мкг/мл) («Панэко», Россия), 10 % фетальной бычьей сыворотки («Biowest», Франция) и 2 mM L-глутамина при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂.

MTT-тест

Клетки высевали в 96-луночные планшеты по 5 000 клеток на лунку, через 24 ч вносили исследуемые соединения в диапазоне концентраций от 16 мкМ до 0,5 мМ или 0,1 % растворителя диметилсульфоксида (DMSO), затем инкубировали 24 ч, после чего вносили 0,25 мг/мл МТТ-реагента («Панэко», Россия) и инкубировали еще 3 ч. Затем удаляли культуральную среду, растворяли кристаллы формазана в DMSO и измеряли оптическую плотность на микропланшетном ридере Multiskan FC («Thermo Fisher Scientific», USA) при длине волны 560 нм. Процент клеток в лунках, обработанных растворителем DMSO, принимали за 100 %.

Подсчет жизнеспособных клеток

с окрашиванием трипановым синим

Клетки высевали в 24-луночные планшеты по 10 тыс. клеток на лунку. После прикрепления клеток к подложке в культуральную среду вносили исследуемые препараты (0,5 мМ в лунке) или

0,1 % DMSO (контроль растворителя). В качестве контроля был использован цитостатический препарат группы аналогов нуклеозидов гемцитабин (GMC, 10 нМ в лунке). Инкубировали в течение 72 ч при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. Затем клетки снимали с подложки раствором трипсина, окрашивали 1:1 раствором трипанового синего (0,4 % в PBS). Количество живых клеток регистрировали с помощью автоматического счетчика TC-20 («Bio-Rad», США). Число живых клеток в обработанных DMSO образцах принимали за 100 %. Каждая экспериментальная точка была проанализирована в 2 технических и 3 биологических повторах.

Анализ клеточного цикла методом

проточной цитофлуориметрии

с окрашиванием PI

Клетки высевали в 24-луночные планшеты и обрабатывали, как описано выше. Далее инкубировали в течение 72 ч, снимали с подложки, центрифugировали в охлажденном PBS (1800 об/мин, 4 °C, 5 мин), проводили фиксацию 70 % этиловым спиртом 1–2 ч при 4 °C. Фиксированные клетки отмывали от спирта центрифугированием (2 000 об/мин, 4 °C, 10 мин), промывали PBS (1 800 об/мин, 4 °C, 5 мин) и ресуспендировали осадок в PI-буфере: 0,1 % Тритон-X100, 0,5 ед./мл Рибонуклеазы A («Биолабмикс», Россия), 50 мг/мл йодида пропиония (PI, «Macklin», Китай). Полученные образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (не менее 20 тыс. событий на экспериментальную точку). Эксперименты были проведены в 2 технических и 3 биологических повторах.

Анализ индукции клеточной гибели

методом проточной цитофлуориметрии

с окрашиванием Annexin V-FITC и PI

Клетки высевали в 24-луночные планшеты и обрабатывали, как описано выше, инкубировали в течение 24 ч. В качестве положительного контроля

были использованы клетки, инкубированные в 3 % формалине (FA) 30 мин при 4 °C. Затем клетки снимали с подложки, центрифугировали в холодном PBS (1 800 об/мин, 4 °C, 5 мин) и проводили анализ на проточном цитофлуориметре FACSCalibur с помощью набора Annexin V-FITC Apoptosis Detection kit («Sigma», США) в соответствии с протоколом производителя. Эксперименты были проведены в 2 технических и 3 биологических повторах.

Статистическая обработка данных

Нормальность полученных выборок определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представляли в формате $M \pm SEM$. Статистические различия вычисляли с помощью пакета программ GraphPad Prism 8 с применением t-теста.

Результаты

В предварительной оценке цитотоксичности соединений при кратковременной (24 ч) обработке с помощью MTT-теста был показан цитотоксический эффект в отношении клеток линии OVCAR3

у RBV, MG-5 и MG-19, для которых значения IC_{50} составили 455 ± 30 , 436 ± 52 и 491 ± 22 мКМ соответственно. В отношении линии OVCAR4 цитотоксическое действие проявили RBV и TCA. Значения IC_{50} составили 483 ± 24 и 485 ± 28 мКМ соответственно.

Оценка антитрополиферативного действия исследуемых соединений была проведена после 72-часовой инкубации клеток методом прямого подсчета с окрашиванием трипановым синим. Было показано, что линия OVCAR4 в целом более чувствительна к цитостатическому действию исследуемых препаратов (рис. 2). В частности, RBV, TCA, MG-1, MG-5, MG-18 и MG-19 снижали пролиферацию клеток линии OVCAR4 на 44 ± 6 , 64 ± 8 , 71 ± 8 , 71 ± 11 , 47 ± 9 , 66 ± 9 % соответственно (рис. 2A). Действие TCA и его производных было сравнимо с эффектом GMC, под влиянием которого пролиферация клеток OVCAR4 за 72 ч снижалась на 79 ± 1 %. В то же время TCA снижал пролиферацию клеток линии OVCAR3 на 22 ± 4 %. Снижение

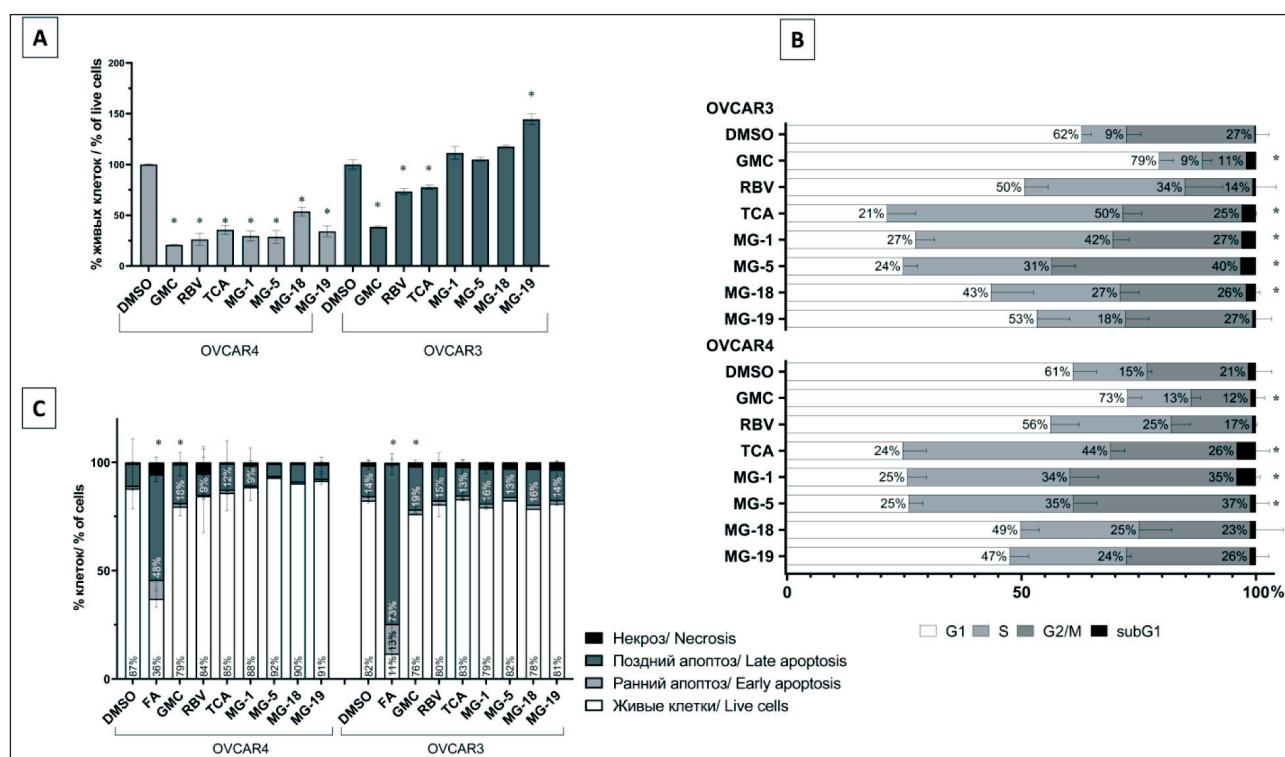


Рис. 2. Антитрополиферативные эффекты исследуемых препаратов в клетках рака яичника. А – подсчет клеток. Клетки инкубировали с 500 мКМ RBV, TCA производных серии MG, 0,1 % DMSO или 10 нМ GMC в течение 72 ч. Затем проводили подсчет доли живых клеток с использованием красителя трипанового синего на автоматическом счетчике TC-20. Результаты представлены в виде процента от числа клеток в контрольных образцах. В – оценка распределения клеток по фазам клеточного цикла. Клетки инкубировали с исследуемыми препаратами 72 ч. Затем фиксировали в этаполе, проводили отмыкту центрифугированием в PBS, ресуспензировали в PI-буфере и анализировали на проточном цитофлуориметре. С – оценка индукции апоптоза. Клетки инкубировали с исследуемыми препаратами 24 ч. Затем проводили окрашивание PI и Annexin V-FITC и анализ на проточном цитофлуориметре. Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Antiproliferative effects of RBV, TCA and MGs in ovarian cancer cells. A – Viable cells counting. Cells were cultured with 0.1 % DMSO, 10 nM GMC, RBV, TCA or its derivatives (500 μ M). After 72 h of treatment cells were stained with trypan blue and counted. B – Cell cycle analysis. Cells were cultured with solvent, 10 nM GMC, RBV, TCA and MGs (500 μ M). Cell cycle phases were detected by flow cytometry with PI staining after the 72 h of treatment. C – Apoptosis induction. Cells were cultured with solvent, 10 nM GMC, RBV, TCA and MGs (500 μ M) for 24 h. Then cells were stained with PI and Annexin V-FITC, cell condition were detected by flow cytometry.

Notes: * – ($p < 0.05$); created by the authors

пролиферативной активности клеток OVCAR3 под действием остальных исследуемых соединений было несущественным.

Поскольку действие ксенобиотиков часто проявляется в нарушении регуляции клеточного цикла клеток, мы проанализировали распределение клеток модельных линий рака яичника по фазам клеточного цикла после 72-часовой инкубации с исследуемыми препаратами (рис. 2В). Основание ТСА и его производные, замещенные по 5-му положению триазольного кольца (MG-1 и MG-5), проявляют схожее действие на обе линии клеток рака яичника. Суммарная доля клеток линий OVCAR3 и OVCAR4 в фазах S и G2/M при действии ТСА, MG-1 и MG-5 увеличивалась в среднем в 2 раза за счет снижения доли клеток в фазе G1.

Дополнительно проведена оценка индукции клеточной гибели. Было показано, что 24-часовая инкубация с препаратами не приводит к активации апоптоза в клетках рака яичника (рис. 2С). При этом стоит отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий между контрольными и экспериментальными образцами, наблюдалась тенденция к активации раннего апоптоза в клетках рака яичника при действии RBV, MG-1 и MG-18.

Обсуждение

В последнее десятилетие предпринят ряд попыток перепрофилирования противовирусного препарата RBV для терапии ЗНО. Однако цитотоксические эффекты данного соединения достигаются в экспериментах *in vitro* при использовании концентраций, в 10–50 раз превышающих концентрацию препарата в плазме крови при приеме в рекомендуемых дозах. Одним из подходов к расширению терапевтического интервала и снижению эффективной концентрации может быть химическая модификация молекулы. Агликон рибавирина ТСА представляет интерес в качестве основы для создания таких более эффективных и безопасных противоопухолевых препаратов. В настоящей работе мы исследовали активность ТСА и его производных, несущих гетероциклические заместители в 1-м и 5-м положении триазольного кольца, в отношении модельных клеток рака яичника. Впервые было проведено сравнение действия RBV, ТСА и новых синтетических производных в отношении моделей рака яичника *in vitro*. Было показано, что данные соединения в концентрациях, близких к эффективным концентрациям RBV (500 мкМ), проявляют антитромиферативное действие, а также вызывают накопление клеток в фазах S и G2/M клеточного цикла. Стоит отметить, что антипролиферативное действие агликона рибавирина в отношении клеток рака яичника также показано нами впервые. Схожесть в активности ТСА и 5-замещенных производных (MG-1 и MG-5), не являющихся истинными аналогами рибавирина, позволяет сделать вывод о том, что именно ТСА фрагмент опосредует взаимодействие с биологи-

ческими мишеньями. Также необходимо упомянуть, что в отличие от химиотерапевтического препарата GMC обладает способностью индуцировать апоптоз в линиях клеток рака яичника.

Учитывая полученные нами ранее данные об отсутствии токсичности в отношении нормальных клеток (моноцитов здоровых доноров), продемонстрированные ранее [23], а также приняв во внимание полученные данные о снижении пролиферации клеток рака яичника под действием исследуемых препаратов, мы можем предположить, что механизм действия данных соединений схож с эффектом цитостатических препаратов, которые, действуя в быстропролиферирующих клетках, останавливают синтез ДНК и РНК в фазе S клеточного цикла [4]. Арест в фазе S чаще опосредован одно- и двуцепочечными разрывами ДНК и запуском системы репарации [24]. В случае невозможности репарации поврежденного участка ДНК клетки погибают. В данной работе мы наблюдали накопление клеток в фазе S одновременно со снижением количества жизнеспособных клеток модельных линий рака яичника при инкубации с ТСА и производными MG-1 и MG-5. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данные соединения способны вызывать репликативный стресс в клетках рака яичника.

Одним из основных регуляторов клеточной пролиферации является эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E), который является мишенью RBV в различных клетках [10, 12, 15, 16, 19, 20, 25]. Ингибирование пролиферации клеток РЯ исследуемыми производными ТСА может быть опосредовано снижением фосфорилированной (активной) формы eIF4E в этих клетках. Поскольку соединения вызывают накопление клеток в фазах G2/M и S, можно предположить, что уменьшение доли жизнеспособных клеток при длительной инкубации с исследуемыми соединениями может быть также объяснено ингибированием циклинов A и B или циклин-зависимой киназы CDK2, которые являются драйверами продвижения клеток по фазам S и G2/M [25]. Также индуцируемый исследуемыми соединениями клеточный арест может быть опосредован активацией белка p53 и последующей регуляцией взаимодействия киназы CDC2 с циклином B1 [26–27]. Выявленные эффекты позволяют нам определить вектор для дальнейших химических модификаций молекулы ТСА по 5-му положению триазольного кольца для создания более эффективных препаратов с противоопухолевыми свойствами.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки синтетических производных 1,2,4-триазол-3-карбоксамида и аналогов рибавирина для применения в качестве противоопухолевых препаратов для терапии рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприной, 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)].
2. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E., Fowler J.M., Clarke-Pearson D., Burger R.A., Mannel R.S., DeGeest K., Hartenbach E.M., Baergen R.; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; 21(17): 3194–200. doi: 10.1200/JCO.2003.02.153.
3. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Principles of clinical management of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2018; 7(6): 56. doi: 10.21037/cco.2018.10.06.
4. Galmarini C.M., Mackey J.R., Dumontet C. Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2002; 3(7): 415–24. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00788-x.
5. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., du Bois A., Hirte H., Lacave A.J., Wagner U., Stähle A., Stuart G., Kimmig R., Olbricht S., Le T., Emerich J., Kuhn W., Bentley J., Jackisch C., Lück H.J., Rochon J., Zimmermann A.H., Eisenhauer E.; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006; 24(29): 4699–707. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0913.
6. Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Тилова Л.Р., Лаврова М.Д., Лылова Е.С., Кузин К.А., Портянникова А.Ю., Максимова В.П., Холодова А.В., Власова О.А., Фетисов Т.И., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Варианты и перспективы пере-профилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(3): 77–87. [Savinkova A.V., Zhidkova E.M., Tilova L.R., Lavrova M.D., Lylova E.S., Kuzin K.A., Portyanikova A.Yu., Maximova V.P., Kholodova A.V., Vlasova O.A., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(3): 77–87. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.
7. Huq S., Casao J., Serra R., Peters M., Xia Y., Ding A.S., Ehresman J., Kedda J.N., Morales M., Gorelick N.L., Zhao T., Ishida W., Perdomo-Pantoja A., Cecia A., Ji C., Suk I., Sidransky D., Brait M., Brem H., Skuli N., Tyler B. Repurposing the FDA-Approved Antiviral Drug Ribavirin as Targeted Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19(9): 1797–808. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0572.
8. Chen J., Xu X., Chen J. Clinically relevant concentration of anti-viral drug ribavirin selectively targets pediatric osteosarcoma and increases chemosensitivity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 506(3): 604–10. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.124. Erratum in: *Biochem Biophys Res Commun.* 2023; 686. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.09.081.
9. Teng L., Ding D., Chen Y., Dai H., Liu G., Qiao Z., An R. Anti-tumor effect of ribavirin in combination with interferon- α on renal cell carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Cell Int.* 2014; 14: 63. doi: 10.1186/1475-2867-14-63.
10. Pettersson F., Yau C., Dobocan M.C., Culjkovic-Kraljacic B., Retrouvey H., Puckett R., Flores L.M., Krop I.E., Rousseau C., Cocolakis E., Borden K.L., Benz C.C., Miller W.H. Jr. Ribavirin treatment effects on breast cancers overexpressing eIF4E, a biomarker with prognostic specificity for luminal B-type breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 2874–84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2334. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2011; 17(21): 6952. Retrouvey, Hélène [corrected to Retrouvey, Hélène].
11. Casao J., Huq S., Lott T., Felder R., Choi J., Gorelick N., Peters M., Xia Y., Maxwell R., Zhao T., Ji C., Simon T., Sesen J., Scotland S.J., Kast R.E., Rubens J., Raabe E., Eberhart C.G., Jackson E.M., Brem H., Tyler B., Skuli N. Ribavirin as a potential therapeutic for atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Oncotarget.* 2018; 9(8): 8054–67. doi: 10.18632/oncotarget.23883.
12. Shen X., Zhu Y., Xiao Z., Dai X., Liu D., Li L., Xiao B. Antiviral Drug Ribavirin Targets Thyroid Cancer Cells by Inhibiting the eIF4E- β -Catenin Axis. *Am J Med Sci.* 2017; 354(2): 182–89. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.025.
13. Ochiai Y., Sano E., Okamoto Y., Yoshimura S., Makita K., Yamamuro S., Ohta T., Ogino A., Tadakuma H., Ueda T., Nakayama T., Hara H., Yoshino A., Katayama Y. Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines: Follow-up study. *Oncol Rep.* 2018; 39(2): 537–44. doi: 10.3892/or.2017.6149.
14. Dominguez-Gomez G., Cortez-Pedroza D., Chavez-Blanco A., Taja-Chayeb L., Hidalgo-Miranda A., Cedro-Tanda A., Beltran-Anaya F., Diaz-Chavez J., Schcolnik-Cabrera A., Gonzalez-Fierro A., Dueñas-Gonzalez A. Growth inhibition and transcriptional effects of ribavirin in lymphoma. *Oncol Rep.* 2019; 42(3): 1248–56. doi: 10.3892/or.2019.7240.
15. Urtishak K.A., Wang L.S., Culjkovic-Kraljacic B., Davenport J.W., Porazzi P., Vincent T.L., Teachey D.T., Tasian S.K., Moore J.S., Seif A.E., Jin S., Barrett J.S., Robinson B.W., Chen I.L., Harvey R.C., Carroll M.P., Carroll A.J., Heerema N.A., Devidas M., Dreyer Z.E., Hilden J.M., Hunger S.P., Willman C.L., Borden K.L.B., Felix C.A. Targeting eIF4E signaling with ribavirin in infant acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene.* 2019; 38(13): 2241–62. doi: 10.1038/s41388-018-0567-7.
16. Kókény S., Papp J., Weber G., Vaszkó T., Carmona-Saez P., Oláh E. Ribavirin acts via multiple pathways in inhibition of leukemic cell proliferation. *Anticancer Res.* 2009; 29(6): 1971–80.
17. Li W., Shen F., Weber G. Ribavirin and quercetin synergistically downregulate signal transduction and are cytotoxic in human ovarian carcinoma cells. *Oncol Res.* 1999; 11(5): 243–7.
18. Wanbecke A., Laurent-Issartel C., Leroy-Dudal J., Giffard F., Cosson F., Lubin-Germain N., Uziel J., Kellouche S., Carreiras F. Evaluation of the potential of a new ribavirin analog impairing the dissemination of ovarian cancer cells. *PLoS One.* 2019; 14(12). doi: 10.1371/journal.pone.0225860.
19. De la Cruz-Hernandez E., Medina-Franco J.L., Trujillo J., Chavez-Blanco A., Dominguez-Gomez G., Perez-Cardenas E., Gonzalez-Fierro A., Taja-Chayeb L., Dueñas-Gonzalez A. Ribavirin as a tri-targeted antitumor repositioned drug. *Oncol Rep.* 2015; 33(5): 2384–92. doi: 10.3892/or.2015.3816.
20. Kentsis A., Topisirovic I., Culjkovic B., Shao L., Borden K.L. Ribavirin suppresses eIF4E-mediated oncogenic transformation by physical mimicry of the 7-methyl guanosine mRNA cap. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(52): 18105–10. doi: 10.1073/pnas.0406927102.
21. Pettersson F., Del Rincon S.V., Miller W.H. Jr. Eukaryotic translation initiation factor 4E as a novel therapeutic target in hematological malignancies and beyond. *Expert Opin Ther Targets.* 2014; 18(9): 1035–48. doi: 10.1517/14728222.2014.937426.
22. Zheng J., Li X., Zhang C., Zhang Y. eIF4E Overexpression Is Associated with Poor Prognoses of Ovarian Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2020. doi: 10.1155/2020/8984526.
23. Zhidkova E., Stepanycheva D., Grebenkina L., Mikhina E., Maksimova V., Grigoreva D., Matveev A., Lesovaya E. Synthetic 1,2,4-triazole-3-carboxamides Induce Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Leukemia Cells. *Curr Pharm Des.* 2023; 29(43): 3478–87. doi: 10.2174/011381612875084231202153602.
24. da Costa A.A.B.A., Chowdhury D., Shapiro G.I., D'Andrea A.D., Konstantinopoulos P.A. Targeting replication stress in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2023; 22(1): 38–58. doi: 10.1038/s41573-022-00558-5.
25. Tan H., He L., Cheng Z. Inhibition of eIF4E signaling by ribavirin selectively targets lung cancer and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529(3): 519–25. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.127.
26. Lim S., Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development.* 2013; 140(15): 3079–93. doi: 10.1242/dev.091744.
27. Taylor W.R., DePrimo S.E., Agarwal A., Agarwal M.L., Schönthal A.H., Katulka K.S., Stark G.R. Mechanisms of G2 arrest in response to overexpression of p53. *Mol Biol Cell.* 1999; 10(11): 3607–22. doi: 10.1091/mbc.10.11.3607.

Поступила/Received 13.08.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 09.12.2024
Принята к публикации/Accepted 12.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жидкова Екатерина Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории механизмов химического канцерогенеза отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6899-7280. Researcher ID (WOS): AAK-3626-2020. Author ID (Scopus): 57195322730. ORCID: 0000-0003-3318-9391.

Гребенкина Любовь Евгеньевна, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6518-1280. Author ID (Scopus): 57189663430. ORCID: 0000-0002-5995-5608.

Максимова Варвара Павловна, младший научный сотрудник лаборатории канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): S-7580-2019. Author ID (Scopus): 57195322203. ORCID: 0000-0003-0896-2952.

Григорьева Диана Дмитриевна, младший научный сотрудник группы природных канцерогенов отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4181-6478. Researcher ID (WOS): AGZ-9649-2022. Author ID (Scopus): 57835556800. ORCID: 0000-0003-2675-089X.

Михина Екатерина Алексеевна, студентка кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0006-2511-3628.

Матвеев Андрей Валерьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7420-3188. Author ID (Scopus): 7102723461. ORCID: 0000-0002-0830-3036.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; главный научный сотрудник НИИ молекулярной и клеточной медицины, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6858-3880. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Лесовая Екатерина Андреевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник группы природных канцерогенов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, НИИ молекулярной и клеточной медицины, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия); профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Рязань, Россия). SPIN-код: 7593-2167. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

ВКЛАД АВТОРОВ

Жидкова Екатерина Михайловна: общее руководство проектом, разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Гребенкина Любовь Евгеньевна: обзор литературы, написание черновика статьи.

Максимова Варвара Павловна: сбор и обработка данных, работа с графическим материалом.

Григорьева Диана Дмитриевна: сбор и обработка данных.

Михина Екатерина Алексеевна: работа с графическим материалом.

Матвеев Андрей Валерьевич: редактирование.

Якубовская Марианна Геннадиевна: редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лесовая Екатерина Андреевна: 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

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российской научного фонда (грант РНФ №23-25-00382).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina M. Zhidkova, Junior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Chemical Carcinogenesis, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow Russia). Researcher ID (WOS): AAK-3626-2020. Author ID (Scopus): 57195322730. ORCID: 0000-0003-3318-9391.

Lyubov E. Grebenkina, PhD, Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Technological University, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57189663430. ORCID: 0000-0002-5995-5608.

Varvara P. Maksimova, Junior Researcher, Laboratory of Carcinogenic Substances, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow Russia). Researcher ID (WOS): S-7580-2019. Author ID (Scopus): 57195322203. ORCID: 0000-0003-0896-2952.

Diana D. Grigoreva, Junior Researcher, Group of Natural Carcinogens, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow Russia). Researcher ID (WOS): AGZ-9649-2022. Author ID (Scopus): 57835556800. ORCID: 0000-0003-2675-089X.

Ekaterina A. Mikhina, Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Technological University, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies (Moscow Russia). ORCID: 0009-0006-2511-3628.

Andrey V. Matveev, PhD, Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, MIREA – Russian Technological University, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7102723461. ORCID: 0000-0002-0830-3036.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, DSc, Head of Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Chief Researcher, Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN University (Moscow Russia). Researcher ID (WOS): R-6984-2016. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Ekaterina A. Lesovaya, DSc, Senior Researcher, Natural Carcinogens Group, Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher, Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN University (Moscow Russia); Professor, Department of Oncology, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia). Researcher ID (WOS): J-7790-2015. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina M. Zhidkova: general project management, study concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing of the manuscript.

Lyubov E. Grebenkina: literature review, manuscript preparation.

Varvara P. Maksimova: data collection and processing, design of figures.

Diana D. Grigoreva: data collection and processing.

Ekaterina A. Mikhina: design of figures.

Andrey V. Matveev: editing.

Marianna G. Yakubovskaya: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

Ekaterina A. Lesovaya: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

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

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00382.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Зиннурова А.Б., Воробьев К.П., Бакина О.В., Сенькина Е.И., Спирина Л.В., Носарева О.Л., Жаворонок Т.В. *In vitro* биохимические особенности применения холодной плазмы в клетках экспериментального рака молочной железы MCF-7. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 89–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-89-96
For citation: Zinnurova A.B., Vorobev K.P., Bakina O.V., Senkina E.I., Spirina L.V., Nosareva O.L., Zhavoronok T.V. *In vitro* biochemical features of cold plasma application in MCF-7 experimental breast cancer cells. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 89–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-89-96

IN VITRO БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ В КЛЕТКАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7

А.Б. Зиннурова¹, К.П. Воробьев¹, О.В. Бакина^{1,2}, Е.И. Сенькина²,
Л.В. Спирина¹, О.Л. Носарева¹, Т.В. Жаворонок¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

²ФГБУН Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения
Российской академии наук
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4

Аннотация

Введение. Низкотемпературная плазма в настоящее время находит применение в медицине, в том числе в терапии опухолей. Активированные плазмой биологические растворы предложены в качестве потенциальных реагентов для лечения рака. Однако биологические эффекты в клетках, вызываемые воздействием холодной плазмы, остаются неизученными. Исследование молекулярных механизмов воздействия холодной плазмы на клетки имеет важное значение для ее клинического применения. Целью исследования явилась оценка влияния воздействия холодной плазмы на особенности изменения жизнеспособности, активности каталазы, содержания малонового диальдегида в культурах клеток рака молочной железы MCF-7 по сравнению с нормальными клетками фибробластов подкожно-соединительной ткани мыши 3T3. **Материал и методы.** В качестве объектов исследования использовали клетки эпителия молочной железы млекопитающих MCF-7, в качестве сравнения – клетки эмбриональных фибробластов мыши NIH/3T3. Обработку клеточных суспензий проводили при помощи низкотемпературной плазмы атмосферного разряда с убегающими электронами. Для количественной оценки жизнеспособности клеточных линий использовали аннексин V и пропидия йодид. Содержание малонового диальдегида определяли по развивающейся окраске его раствора с 2-тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре в кислой среде. Активность каталазы оценивали по скорости разложения перекиси водорода за определенное время инкубации смеси. **Результаты.** Облучение плазмой клеточной культуры MCF-7 приводило к увеличению содержания малонового диальдегида – основного продукта перекисного окисления липидов. Увеличение данного параметра является показателем повреждения мембран клеток и окислительного стресса, вызванного облучением. Кроме того, при одном режиме облучения холодная плазма проявляла стимулирующий эффект на культуре клеток 3T3, а на культуре MCF-7, наоборот, стимулировала гибель клеток. **Заключение.** Установлено, что холодная плазма воздействует на опухолевые и нормальные клетки по-разному. Активность каталазы и МДА являются значимыми маркерами в оценке интенсивности окислительного стресса.

Ключевые слова: холодная плазма, клетки рака молочной железы MCF-7, перекисное окисление липидов, каталаза, малоновый диальдегид.

IN VITRO BIOCHEMICAL FEATURES OF COLD PLASMA APPLICATION IN MCF-7 EXPERIMENTAL BREAST CANCER CELLS

**A.B. Zinnurova¹, K.P. Vorobyev¹, O.V. Bakina^{1,2}, E.I. Senkina², L.V. Spirina¹,
O.L. Nosareva¹, T.V. Zhavoronok¹**

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

²Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
2/4, Akademicheskiy prospect, Tomsk, 634055, Russia

Abstract

Introduction. Low-temperature plasma is currently used in medicine, including cancer therapy. Plasma-activated biological solutions have already been proposed as potential reagents for cancer treatment. However, the biological effects in cells induced by exposure to cold plasma still remain unexplored. Investigation of the molecular mechanisms of the effects of cold plasma on cells is of great clinical importance for its clinical application. **The aim of the present study** was to evaluate the effect of cold plasma exposure on apoptosis, catalase activity, and malonic dialdehyde content in MCF-7 breast cancer cell cultures compared to 3T3 normal fibroblast cells. **Material and Methods.** MCF-7 mammary epithelial cells were used as research objects, and NIH/3T3 mouse embryonic fibroblast cells were used as controls. Cell suspensions were treated using low-temperature atmospheric discharge plasma with escaping electrons. Annexin V and propidium iodide were used to quantify cell line apoptosis. The content of malonic dialdehyde was determined by the developing coloration of its solution with 2-thiobarbituric acid at high temperature in acidic medium. The activity of catalase was estimated by the rate of decomposition of hydrogen peroxide for a certain time of incubation of the mixture. **Results.** It was found that irradiation of MCF-7 cell culture with plasma led to an increase in the content of malondialdehyde, the main product of lipid peroxidation. The increase in this parameter is an indicator of cell membrane damage and oxidative stress induced by irradiation. In addition, under the same irradiation regime, cold plasma showed a stimulating effect on the culture of 3T3 cells, while on the MCF-7 culture, on the contrary, it stimulated the activation of apoptosis and cell death. **Conclusion.** In the present study, we found that exposure of tumor and normal cells to cold plasma promotes apoptosis activation. Catalase and MDA activity have been shown to be significant markers capable of assessing the intensity of oxidative stress.

Key words: cold plasma, MCF-7 breast cancer cells, lipid peroxidation, catalase, malonic dialdehyde.

Введение

В настоящее время технология холодной плазмы (ХП) представляет собой перспективный подход воздействия на клетки человека [1] и находит применение для дезинфекции и заживления ран, стерилизации медицинских изделий и в противоопухолевой терапии [2]. В последние годы все больше исследователей обращают внимание на влияние ХП на опухолевые культуры клеток человека. Полагают, что данный подход может быть перспективным для лечения злокачественных новообразований [3, 4]. Ранее сообщалось, что активируемая ХП среда оказывала *in vitro* противоопухолевое воздействие на клетки глиобластомы головного мозга [5], карциномы яичников [6], раковые клетки поджелудочной железы [7] и др. Однако биологические эффекты, вызываемые данным воздействием, остаются неизученными.

Взаимодействия ХП с биологическими жидкостями широко изучались рядом авторов [8, 9]. Поток ионизированного газа, имеющий относительно низкую температуру, способен активировать раз-

личные молекулы и частицы [10]. Поскольку воздух содержит азот, кислород и воду, в нем генерируются коротковивущие радикалы – активные формы кислорода (АФК), модель генерации которых в результате взаимодействия плазменной струи с воздухом и растворами впервые исследована А.М. Hirst et al. [11]. Холодная плазма способна взаимодействовать с питательной средой для культур клеток, содержащей большое количество компонентов, включая неорганические соли, витамины и аминокислоты [12–14]. Полученные данные свидетельствовали о потере функций аминокислот как питательных веществ и об увеличении содержания перекисных радикалов в присутствии лактата. Кроме того, генерация АФК являлась ключевым звеном в развитии окислительного стресса (ОС), приводящего к гибели клетки [15] за счет окислительной модификации макромолекул (ОММ), в частности полипептидов [16]. В недавних исследованиях было показано, что пьезоэлектрическая ХП индуцирует апоптоз и аутофагию в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека путем блокирования гликозилизации

пути АКТ/mTOR/HIF-1 α [17, 18]. Таким образом, понимание молекулярных механизмов воздействия ХП на клетки имеет важное клиническое значение для ее клинического применения.

Целью исследования явилось изучение влияния ХП на особенности апоптоза, активности каталазы, содержания малонового диальдегида (МДА) в культурах клеток рака молочной железы MCF-7 и нормальных клеток – ЗТЗ фибробластов подкожно-соединительной ткани мыши.

Материал и методы

Клетки эпителия молочной железы млекопитающих (MCF-7) и клетки эмбриональных фибробластов мыши (NIH/3T3) инкубировали в питательной среде ДМЕМ/F-12 с L-глутамином (Биолот, Россия), с добавлением 10 % сыворотки крупного рогатого скота (HiClone, США) и 1 % пенициллин/стрептомицина (Биолот, Россия) при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂ (MCO-5AC Sanyo, Япония). После образования монослоя со 100 % конфлюентностью на дне культуральной чашки Петри клетки снимали раствором Трипсина-Версена (Биолот, Россия). Количество живых клеток определяли окрашиванием витальным красителем трипановым синим (Биолот, Россия). Клетки высевали в 24-луночные планшеты (Costar, США) с питательной средой по 1,8×10⁵ клеток в каждую лунку и культивировали в течение 30 мин при температуре 37 °C и 5 % CO₂.

Обработку ХП проводили при помощи низкотемпературной плазмы атмосферного разряда с убегающими электронами (Atmospheric Discharge with Runaway Electrons – DRE) на установке «Артемида» [19]. Планшет с клеточной культурой помещали между электродами установки на расстоянии 30 мм от верхнего электрода. Обработку ХП проводили в режиме непрерывной генерации импульсов при амплитуде импульсов выходного напряжения – 56 кВ, длительности фронта импульса – 10 нс, длительности импульса на полувысоте – 40 нс. Применяемая в установке конструкция электрода позволяет эффективно и равномерно обрабатывать убегающими электронами полимерные волокнистые материалы по всей внешней и внутренней поверхности [20].

Для количественной оценки жизнеспособности клеточных линий использовали аннексин V (FITC) и пропидия йодид (PI). Аннексин-V является типичным маркером гибели клеток, который широко используется при оценке жизнеспособности клеток при химическом или физическом воздействии [21]. Комбинированная окраска аннексином-V и красителем PI позволяет идентифицировать живые клетки как отрицательные по аннексину V и отрицательные по пропидий йодиду (Аннексин V-/PI-), клетки не будут окрашены. На ранней стадии апоптоза клетки связывают аннексин V, но будут отрицательны по пропидий йодиду (Аннексин

V+/PI-). Апоптотические клетки с нарушенной в результате вторичного некроза целостностью мембранны будут окрашены PI и иметь ореол зеленого/дальней-красного окрашивания на плазматической мемbrane (Аннексин V+/PI+). Некротические клетки в результате проникновения йодистого пропидия внутрь будут окрашены красным (PI+).

Клеточную суспензию переносили из лунок планшета в пробирки Эппendorфа объемом 1,5 мл, центрифугировали, дважды промывали натрий-fosfatным буфером (PBS) и ресусцидировали в буфере, связывающем аннексин V с метили аннексином V-FITC и пропидий йодидом в соответствии с инструкциями производителя (BD Pharmingen, США). Для каждого измерения было проанализировано не менее 10 000 клеток методом проточной цитометрии (Beckman Coulter CytoFLEX, США).

МДА определяли по развивающейся окраске при взаимодействии МДА и 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) при высокой температуре в кислой среде. Клетки дважды промывали PBS, лизировали ультразвуком и центрифугировали. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 1 мл 10 % трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и 0,5 мл 0,75 % тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Далее пробы помещали в кипящую водяную баню на 15 мин. Пробы охлаждали, центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 10 мин. Оптическую плотность надосадочной жидкости измеряли при длине волн 532 нм.

Активность каталазы оценивали по скорости разложения перекиси водорода за определенное время инкубации смеси при температуре 37 °C. Метод является быстрым, точным и соответствует принципам зеленой химии. Химические вещества, используемые в этом методе, более безопасны для окружающей среды, чем те, которые использовались ранее, например в ферритиоцианатном методе [22]. Количественное определение перекиси водорода проводили с помощью цветной реакции с молибденовокислым аммонием при длине волны 410 нм. К 0,1 мл промытых и лизированных клеток добавляли 2,0 мл 0,03 % раствора перекиси водорода и инкубировали 10 мин при 37 °C. Реакцию останавливали добавлением 1,0 мл 4 % раствора молибдата аммония. Пробы центрифугировали 10 мин при 4 000 об/мин, интенсивность развивающейся окраски измеряли на спектрофотометре при длине волны 410 нм.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Проверка предположения о нормальности распределения признаков выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни. Данные представлены как Me (Q1;Q3). Корреляционный анализ был проведен с помощью непараметрического критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

При исследовании апоптоза клеточных линий методом проточной цитометрии (рис. 1) отмечено, что в культуре клеток MCF-7 количество клеток в стадии некроза составляло 21 %, в стадии раннего апоптоза – 3 %, в стадии позднего апоптоза – 13 %.

После 1-й мин облучения ХП были отмечены следующие изменения (таблица): количество живых клеток снижалось до 43,81 %, количество клеток в стадии некроза снижалось незначительно (14,73 %). Вместе с этим, значительно увеличивалось количество клеток в стадии раннего (34,74 %) и позднего (6,72 %) апоптоза. Увеличение количества апоптических клеток MCF-7 одновременно со снижением их жизнеспособности свидетельствовало о повреждающем действии ХП уже в течение 1 мин экспозиции.

Дальнейшее увеличение длительности воздействия ХП до 2 мин привело к снижению количества

живых клеток в клеточной культуре MCF-7 до 34,05 % и увеличению клеток в стадии раннего апоптоза до 38,47 % и в стадии позднего апоптоза до 16,88 %. Таким образом, количество жизнеспособных клеток при воздействии ХП снизилось в 1,8 раза по сравнению с контролем, также увеличился процент раннего и позднего апоптоза при снижении доли клеток, находящихся в некрозе.

Для оценки токсического воздействия ХП на нормальные клетки исследовали изменение жизнеспособности клеточной линии 3T3, обладающей высокой чувствительностью и рекомендованной ГОСТ Р ИСО 10993.5 [23]. В контроле клеток 3T3 количество клеток в стадии некроза составляло 18,53 %, в стадии раннего апоптоза – 28,03 %, в стадии позднего апоптоза – 3,09 %. После первой минуты обработки ХП не наблюдалось изменения количества жизнеспособных клеток по сравнению с контролем. После 2 мин облучения ХП количество

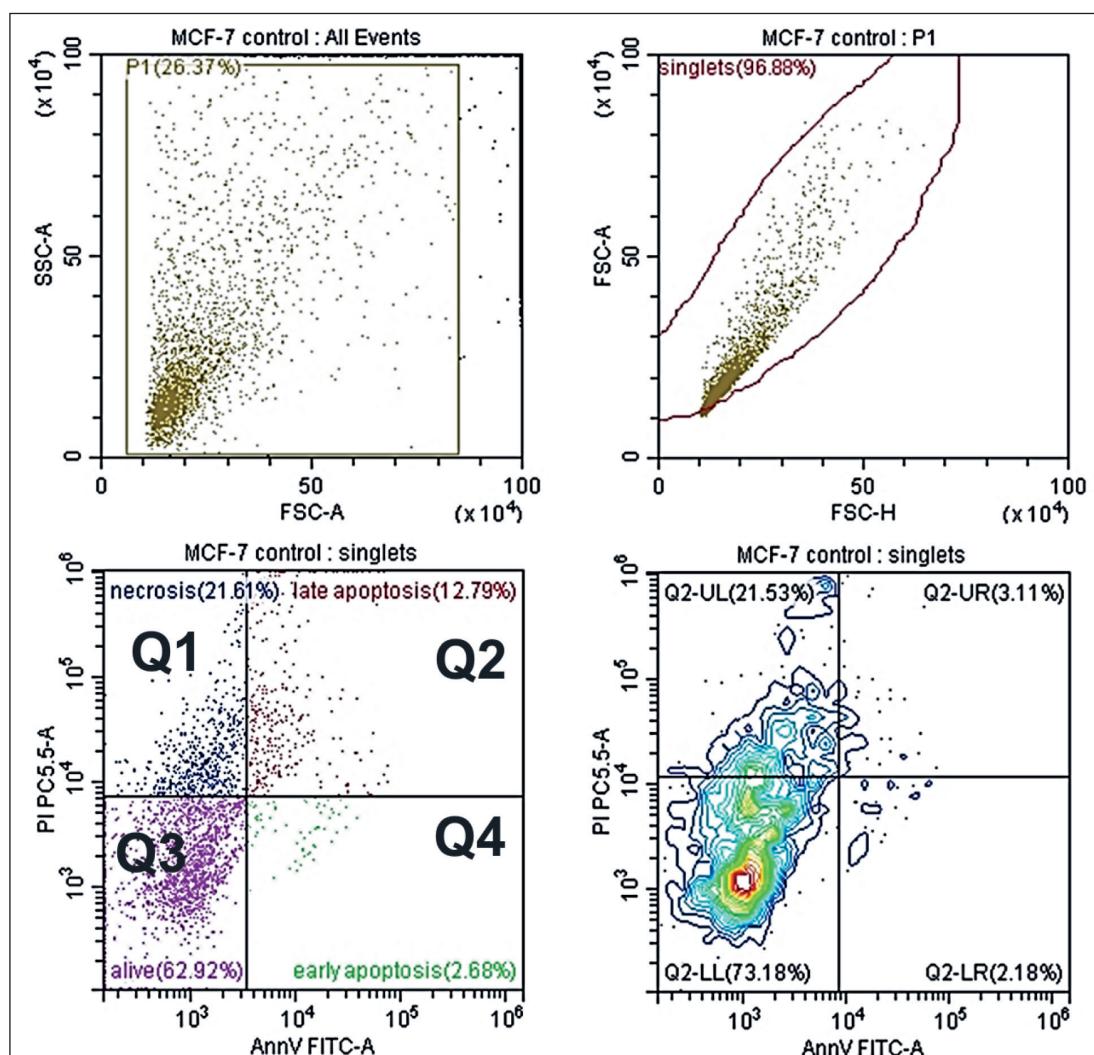


Рис. 1. Анализ жизнеспособности клеточной линии MCF-7 двойным окрашиванием аннексином V (FITC) и PI до обработки ХП.

Примечания: Q1 – некротические клетки; Q2 – поздние апоптотические клетки; Q4 – ранние апоптотические клетки и Q3 – жизнеспособные клетки; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Features of viability in MCF-7 cell culture by annexin V (FITC) and propidium iodide-doubled staining before cold plasma treatment. Notes: Q1 – shows necrotic cells; Q2 – shows late apoptotic cells; Q4 – shows early apoptotic cells, and Q3 – shows the viable cells; created by the authors

Таблица/Table

Особенности апоптоза, активности каталазы, содержания МДА в культурах клеток рака молочной железы MCF-7, 3T3 фибробластов мыши под влиянием холодной плазмы

The influence of cold plasma on apoptosis, catalase activity and MDA content in MCF-7 and 3T3 cells

Показатели/ Parameters	Контроль/ Control	MCF-7		3T3	
		Q25<Me<Q75/ Q25<Me<Q75	1 мин/1 min	2 мин/2 min	Контроль/ Control
МДА, мкмоль/л / MDA, $\mu\text{M/L}$ ($\times 10^{-5}$)	0,0128 (0,0064; 0,018)	0,019 (0,019; 0,00212)	0,021 (0,00897; 0,030)*	0,018 (0,00577; 0,019)	0,021 (0,020; 0,0288)
Каталаза, мкмоль/мин \times л/ Catalase, $\mu\text{mol/min} \times \text{L}$ ($\times 10^{-3}$)	0,428 (0,261; 0,610)	0,451 (0,216; 0,622)	0,380 (0,229; 0,532)	0,495 (0,272; 0,648)	0,423 (0,356; 0,666) 0,288 (0,144; 0,514)* **
Апоптоз/Apoptosis	26,09 % (15,47; 34,95)	29,28 % (23,29; 41,46)	25,48 % (19,70; 55,35)	35,38 % (31,12; 44,13)	35,73 % (24,42; 44,70) 32,94 % (24,81; 37,80)
Некроз/Necrosis	26,54 % (13,84; 28,55)	23,44 % (14,73; 30,11)	23,55 % (10,61; 19,70)	18,75 % (13,40; 21,09)	19,09 % (15,13; 22,89) 19,05 % (15,75; 21,86)

Примечания: n=5; * – статистическая значимость различий показателей между контролем и экспериментальной группой при времени экспозиции ХП 2 мин; ** – статистическая значимость результатов при облучении ХП между группами с 1 мин и 2 мин; таблица составлена авторами.

Notes: n=5; * – statistical significance of differences between control and experimental groups at CP exposure time of 2 min; ** – statistical significance of results at CP exposure between groups with 1 min and 2 min; created by the authors.

живых клеток увеличивалось примерно на 3 %, количество клеток в стадии раннего апоптоза снижалось. Это может свидетельствовать о тенденции к небольшому стимулирующему эффекту ХП при облучении клеток. Таким образом, подтверждена тенденция к стимулирующему эффекту ХП на жизнеспособность клеточной линии 3T3, которая заключалась в ее увеличении практически на 3 % и в небольшом снижении доли апоптических клеток по сравнению с контролем (таблица).

Универсальными показателями состояния перекисного окисления липидов являются содержание МДА, активность ферментов антиоксидантной защиты и содержание окисленных форм белков, которые могут регулировать множество внутриклеточных процессов [24]. Показано, что активность антиоксидантного фермента – каталазы в культуре клеток 3T3 снижалась в 1,7 раза после 2 мин облучения ХП, при этом значительное снижение (≈на 50 %) приходилось на 2-ю мин обработки (таблица). В то же время активность каталазы в клетках MCF-7 снижалась на 10 % только после 2 мин обработки ХП. Таким образом, увеличение времени экспозиции при облучении ХП приводило к значительному снижению уровня активности каталазы в клетках 3T3, что может быть связано с разрушением структуры фермента под действием высокоэнергетических частиц в плазме. Такое подавление активности каталазы может привести к увеличению концентрации перекиси водорода в клетках и, как следствие, к увеличению окислительного стресса и апоптоза [25].

Облучение клеточной культуры MCF-7 приводило к увеличению содержания МДА – основного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ). Увеличение данного параметра является показателем повреждения мембран клеток, активации окислительного стресса при усилении процесса ПОЛ, вызванного облучением ХП [25–27]. Таким образом, исследование влияния ХП на клеточные культуры MCF-7 и 3T3 показало, что при одном режиме облучения ХП проявляла стимулирующий эффект на культуре клеток 3T3, а на культуре MCF-7, наоборот, стимулировала активацию апоптоза и гибель клеток. Это можно объяснить тем, что клетки опухоли наиболее активны в метаболическом плане и тем самым более восприимчивы к различным физическим воздействиям, в том числе к облучению.

Заключение

Воздействие холодной плазмы на опухолевые и нормальные клетки способствует активации апоптоза. Показано, что активность каталазы и МДА являются значимыми маркерами в оценке интенсивности окислительного стресса. Выявленные изменения, несомненно, требуют подтверждения в дальнейших исследованиях, которые могут пролить свет на механизмы ХП и помочь разработать новые методы защиты клеток от окислительного стресса за счет увеличения активности антиоксидантных систем и разработать новые методы лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bernhardt T., Semmler M.L., Schäfer M., Bekeschus S., Emmert S., Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. doi: 10.1155/2019/3873928.
2. Gao L., Shi X., Wu X. Applications and challenges of low temperature plasma in pharmaceutical field. *J Pharm Anal.* 2021; 11(1): 28–36. doi: 10.1016/j.jpha.2020.05.001.
3. Babington P., Rajjoub K., Canady J., Siu A., Keidar M., Sherman J.H. Use of cold atmospheric plasma in the treatment of cancer. *Biointerphases.* 2015; 10(2). doi: 10.1116/1.4915264.
4. Yan D., Cui H., Zhu W., Nourmohammadi N., Milberg J., Zhang L.G., Sherman J.H., Keidar M. The Specific Vulnerabilities of Cancer Cells to the Cold Atmospheric Plasma-Stimulated Solutions. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 4479. doi: 10.1038/s41598-017-04770-x.
5. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Kajiyama H., Kano H., Kikkawa F., Hori M. Plasma-activated medium selectively kills glioblastoma brain tumor cells by down-regulating a survival signaling molecule, AKT kinase. *Plasma Med.* 2011; 1(3–4): 265–77. doi: 10.1615/PlasmaMed.2012006275.
6. Utsumi F., Kajiyama H., Nakamura K., Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Kondo H., Kano H., Hori M., Kikkawa F. Effect of indirect nonequilibrium atmospheric pressure plasma on anti-proliferative activity against chronic chemo-resistant ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0081576.
7. Hattori N., Yamada S., Torii K., Takeda S., Nakamura K., Tanaka H., Kajiyama H., Kanda M., Fujii T., Nakayama G., Sugimoto H., Koike M., Nomoto S., Fujiwara M., Mizuno M., Hori M., Kodera Y. Effectiveness of plasma treatment on pancreatic cancer cells. *Int J Oncol.* 2015; 47(5): 1655–62. doi: 10.3892/ijo.2015.3149.
8. Jablonowski H., Schmidt-Bleker A., Weltmann K.D., von Woedtke T., Wende K. Non-touching plasma-liquid interaction - where is aqueous nitric oxide generated? *Phys Chem Chem Phys.* 2018; 20(39): 25387–98. doi: 10.1039/c8cp02412j.
9. Takeda K., Ishikawa K., Tanaka H., Sekine M., Hori M. Spatial distributions of O, N, NO, OH and vacuum ultraviolet light along gas flow direction in an AC-excited atmospheric pressure Ar plasma jet generated in open air. *J Physics D: Appl Physics.* 2017; 50(19). doi: 10.1088/1361-6463/aa6555.
10. Lim K., Hieltjes M., van Eyssen A., Smits P. Cold plasma treatment. *J Wound Care.* 2021; 30(9): 680–3. doi: 10.12968/jowc.2021.30.9.680.
11. Hirst A.M., Frame F.M., Arya M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future. *Tumour Biol.* 2016; 37(6): 7021–31. doi: 10.1007/s13277-016-4911-7.
12. Ishikawa K., Hosoi Y., Tanaka H., Jiang L., Toyokuni S., Nakamura K., Kajiyama H., Kikkawa F., Mizuno M., Hori M. Non-thermal plasma-activated lactate solution kills U251SP glioblastoma cells in an innate reductive manner with altered metabolism. *Arch Biochem Biophys.* 2020; 688. doi: 10.1016/j.abb.2020.108414.
13. Takahashi Yo., Taki Yu., Takeda K., Hashizume H., Tanaka H., Ishikawa K., Hori M. Reduced HeLa cell viability in methionine-containing cell culture medium irradiated with microwave-excited atmospheric-pressure plasma. *Plasma Processes and Polymers.* 2018; 15(3). doi: 10.1002/ppap.201700200.
14. Liu Ya., Ishikawa K., Miron C., Hashizume H. Hydrogen peroxide in lactate solutions irradiated by non-equilibrium atmospheric pressure plasma. *Plasma Sources Sci Technol.* 2021; 30(4). doi: 10.1088/1361-6595/abbbd4.
15. Al Mamun A., Wu Y., Monalisa I., Jia C., Zhou K., Munir F., Xiao J. Role of pyroptosis in spinal cord injury and its therapeutic implications. *J Adv Res.* 2020; 28: 97–109. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.004.
16. Dubey S.K., Dabholkar N., Pal U.N., Singhvi G., Sharma N.K., Puri A., Kesharwani P. Emerging innovations in cold plasma therapy against cancer: A paradigm shift. *Drug Discov Today.* 2022; 27(9): 2425–39. doi: 10.1016/j.drudis.2022.05.014.
17. Wang Y., Mang X., Li X., Cai Z., Tan F. Cold atmospheric plasma induces apoptosis in human colon and lung cancer cells through modulating mitochondrial pathway. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10. doi: 10.3389/fcell.2022.915785.
18. Wang Y., Mang X., Li D., Chen Y., Cai Z., Tan F. Piezoelectric cold atmospheric plasma induces apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells through blocking glycolysis and AKT/mTOR/HIF-1 α pathway. *Free Radic Biol Med.* 2023; 208: 134–52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.036.
19. Maltsev A.N. Dense gas discharge with runaway electrons as a new plasma source for surface modification and treatment. *IEEE transactions on plasma science.* 2006; 34(4): 1166–74.
20. Ложкомоев А.С., Глазкова Е.А., Хоробря Е.Г., Лернер М.И., Мальцев А.Н., Подковыров В.Г. Модификация поверхности полимерных волокон DRE-плазмой для адгезии частиц оксигидроксида алюминия. Известия высших учебных заведений. 2013; 56(4): 22–6. [Lozhkomoev A.S., Glazkova E.A., Khorobryaya E.G., Lerner M.I., Maltsev A.N., Podkovyrov V.G. Modification of the surface of polymer fibers with DRE plasma for adhesion of aluminum oxyhydroxide particles. News of Higher Education Institutions. 2013; 56(4): 22–6. (in Russian)].
21. Kumar V., Sharma N., Maitra S.S. In vitro and in vivo toxicity assessment of nanoparticles. *Int Nano Lett.* 2017; 7(4): 243–56. doi: 10.1007/s40089-017-0221-3.
22. Hadwan M.H., Abed H.N. Data supporting the spectrophotometric method for the estimation of catalase activity. *Data Brief.* 2015; 6: 194–99. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.012.
23. ГОСТ Р ИСО 10993.5. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 5. Исследование на цитотоксичность: методы in vitro [ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. (in Russian)].
24. Shan K., Feng N., Zhu D., Qu H., Fu G., Li J., Cui J., Chen H., Wang R., Qi Y., Chen Y.Q. Free docosahexaenoic acid promotes ferropototic cell death via lipoxygenase dependent and independent pathways in cancer cells. *Eur J Nutr.* 2022; 61(8): 4059–75. doi: 10.1007/s00394-022-02940-w.
25. Wang Y., Mang X., Li D., Wang Z., Chen Y., Cai Z., Tan F. Cold atmospheric plasma sensitizes head and neck cancer to chemotherapy and immune checkpoint blockade therapy. *Redox Biol.* 2024; 69. doi: 10.1016/j.redox.2023.102991.
26. Dai X., Wu J., Lu L., Chen Y. Current Status and Future Trends of Cold Atmospheric Plasma as an Oncotherapy. *Biomol Ther (Seoul).* 2023; 31(5): 496–514. doi: 10.4062/biomolther.2023.027.
27. Gay-Mimbrera J., García M.C., Isla-Tejera B., Rodero-Serrano A., García-Nieto A.V., Ruano J. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Adv Ther.* 2016; 33(6): 894–909. doi: 10.1007/s12325-016-0338-1. Erratum in: *Adv Ther.* 2016.

Поступила/Received 09.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 01.10.2024

Принята к публикации/Accepted 09.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зиннурова Алина Борисовна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): KGK-6645-2024.

Воробьев Кирилл Павлович, аспирант, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0009-0004-9237-2086.

Бакина Ольга Владимировна, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики прочности и материаловедения» Сибирского отделения Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9002-1344. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Сенькина Елена Ивановна, младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики прочности и материаловедения» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3172-7530. Researcher ID (WOS): AGN-2441-2022. Author ID (Scopus): 57657672100. ORCID: 0000-0002-0251-8829.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский универ-

ситет» Минздрава России (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Носарева Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5688-7566. Researcher ID (WOS): E-7153-2016. Author ID (Scopus): 22955735900. ORCID: 0000-0002-7441-5554.

Жаворонок Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6682-9217. Researcher ID (WOS): P-1272-2016. Author ID (Scopus): 57156704300.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зиннурова Алина Борисовна: сбор и обработка данных, написание черновика статьи.

Воробьев Кирилл Павлович: сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Бакина Ольга Владимировна: обработка результатов исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Сенькина Елена Ивановна: сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Спиряна Людмила Викторовна: написание статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Носарева Ольга Леонидовна: работа с графическим материалом, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жаворонок Татьяна Васильевна: обзор литературы, критический пересмотр рукописи 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 Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 4 от 16.11.18.

Благодарности

Разработка методики плазменной обработки и обработка клеточных культур выполнены в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН, тема FWRW-2022-0002.

ABOUT THE AUTHORS

Alina B. Zinnurova, Research Laboratory Assistant, 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): KGK-6645-2024.

Kirill P. Vorobev, Postgraduate, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0004-9237-2086.

Olga V. Bakina, DSc, Leading Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the 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-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Elena I. Senkina, Junior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AGN-2441-2022. Author ID (Scopus): 57657672100. ORCID: 0000-0002-0251-8829.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Professor, Head of the 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-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Olga L. Nosareva, MD, DSc, 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): E-7153-2016. Author ID (Scopus): 22955735900. ORCID: 0000-0002-7441-5554.

Tatiana V. Zhavoronok, DSc, 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): P-1272-2016. Author ID (Scopus): 57156704300.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alina B. Zinnurova: data collection and processing, drafting of the manuscript.

Kirill P. Vorobyev: data collection and processing, statistical data processing.

Olga V. Bakina: processing of the research results, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual contributions, and approval of the final version of the article.

Elena I. Senkina: data collection and processing, statistical data processing.

Ludmila V. Spirina: writing of the manuscript, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Olga L. Nosareva: working with figures, critically revising the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Tatiana V. Zhavoronok: literature review, 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 study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 4 dated November 16, 2018.

Acknowledgements

The development of plasma treatment methodology and cell culture treatment were performed within the framework of the state assignment of the Institute of Physics and Mathematics of SB RAS, topic FWRW-2022-0002.

Для цитирования: *Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Тумозов И.А., Саенко Ю.В., Фомин А.Н.* Экспрессия C/D мякРНК в клеточных линиях лейкоза при хромосомных аномалиях после облучения. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 97–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-97-106
For citation: *Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Iurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Tumozov I.A., Saenko Yu.V., Fomin A.N.* snoRNA box C/D levels in leukemia cells in chromosomal abnormalities after irradiation. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 97–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-97-106

ЭКСПРЕССИЯ С/Д мякРНК В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ ЛЕЙКОЗА ПРИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЯХ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

**Е.В. Расторгуева, Е.С. Погодина, Е.В. Юрова, Е.А. Белобородов,
Д.Е. Сугак, И.А. Тумозов, Ю.В. Саенко, А.Н. Фомин**

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Аннотация

Цель исследования – изучить экспрессию C/D мякРНК ((англ. snoRNA) малые ядрышковые РНК) в хромосомах с разным уровнем нарушений и оценить возможность их использования в качестве биомаркеров радиорезистентности при хромосомных аномалиях. **Материал и методы.** В исследовании сравнивали значения log2FC экспрессии мякРНК C/D семейства в радиочувствительной (HL-60) и радиорезистентной (K562) клеточных линиях, с разным уровнем хромосомных нарушений. Клетки облучались рентгеновским излучением однократно в дозе 4 Гр. Оценивали экспрессию мякРНК C/D через 1, 4 и 24 ч после облучения при помощи секвенирования нового поколения (NGS) MiSeq. **Результаты.** Получили различные значения log2FC в HL-60 и K562 клеточных линиях через 1, 4 и 24 ч после облучения. В HL-60 преобладала положительная экспрессия C/D мякРНК в ходе всего эксперимента. В K562 через 4 ч после облучения наблюдали преобладание положительных значений экспрессии C/D мякРНК, а через 24 ч – отрицательных значений log2FC. Чем больше встречалось аномалий в хромосоме, тем большую разницу в экспрессии мы наблюдали. При этом количество C/D мякРНК максимально изменялось после облучения через 24 ч в исследуемых клеточных линиях. Нами отмечено большое количество C/D мякРНК в клеточной линии HL-60, и всего 3 экспрессирующиеся C/D мякРНК в 15-й маркерной хромосоме в K562 из 16 в HL-60 в этой же хромосоме. **Заключение.** Показана слабая информативность использования C/D мякРНК семейства в качестве маркеров радиочувствительности при наличии хромосомных аномалий в лейкозных клетках.

Ключевые слова: нкРНК, мякРНК (бокс) семейство, биомаркеры, радиорезистентность, хромосомные нарушения.

snoRNA BOX C/D LEVELS IN LEUKEMIA CELLS IN CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AFTER IRRADIATION

**E.V. Rastorgueva, E.S. Pogodina, E.V. Iurova, E.A. Beloborodov, D.E. Sugak,
I.A.Tumozov, Yu.V. Saenko, A.Ni. Fomin**

Ulyanovsk State University
42, Leo Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

The study objective. This paper reviews the express of C/D box snoRNAs (small nucleolar RNAs) and possibility of their use as biomarkers of radioresistance in chromosomal abnormalities. **Material and Methods.** The study compared the values of Log2FC express of snoRNA C/Dbox in radiosensitive (HL-60) and radioresistant (K562) cell lines with different levels of chromosomal abnormalities. The cells were irradiated with X-ray radiation once at a dose of 4 Gy. The expression of snoRNA C/D was evaluated 1, 4 and 24 hours

after irradiation, using new generation sequencing (NGS) MiSeq. **Results.** Different log2FC values were obtained in HL-60 and K562 cell lines 1 hour, 4 and 24 hours after irradiation. Positive expression of C/D snoRNA prevails in HL-60 throughout the experiment. In K562, the predominance of positive values of C/D snoRNA expression was observed 4 hours after irradiation, and negative values of log2FC were observed 24 hours later. The more anomalies there were in the chromosome, the greater the difference in expression we observed. At the same time, the number of C/D snoRNA changed maximally 24 hours after irradiation in the studied cell lines. We noted a greater number of C/D snoRNAs in the HL-60 cell line, and only 3 expressed C/D snoRNAs in the 15th marker chromosome in K562 out of 16 in HL-60 in the same chromosome. **Conclusion.** Our study showed a low informative value of using C/D snoRNAs family as markers of radiosensitivity in the presence of chromosomal abnormalities in cancer cells.

Key words: ncRNA, snoRNA C/D box, biomarkers, radioresistance, chromosomal abnormalities.

Все чаще в роли регуляторов экспрессии генов выступают некодирующие РНК (нкРНК). Одними из них являются малые ядрышковые РНК (мякРНК), их подавление или экспрессия может привести к различным патогенезам, в том числе онкогенезу [1]. Первые исследования мякРНК начались более 50 лет назад [2]. Это консервативный класс нкРНК, участвующих в модификации (метилирование рибозы и псевдоуридилирование), процессинге и сборке рРНК. мякРНК длиной от 60 до 300 нуклеотидов делятся на два основных бокса в зависимости от структуры и функции: С/Д мякРНК, участвующие в 2'-модификации О-метилирования рибосомной РНК; и Н/АСА мякРНК, ответственные за псевдоуридилирование рРНК [2, 3].

В данной работе мы рассмотрели экспрессию С/Д мякРНК, имеющих длину от 50 до 100 нуклеотидов и характеризующихся своими консервативными мотивами: бокс С/С' (RUGAUGA) и D/D'. Они взаимодействуют с белками SNU13, NOP56, NOP58 и метил трансферазой фибрillарином (FBL) с образованием С/Д мякРНП (англ. snoRNP, малый ядрышковый рибонуклеопротеин). С/Д мякРНК необходимы для модификации рРНК. Однако многие из них не имеют идентифицированной канонической модификации мишени и называются орфанными мякРНК, некоторые мякРНК также были описаны как управляющие модификаций матричных РНК (мРНК), расширяющих границы потенциальных РНК мишней [4, 5]. Множество функций С/Д мякРНК еще предстоит открыть [5]. Имеются данные, что Н/АСА бокс и С/Д бокс – эволюционные предки подмножества предшественников микроРНК [6, 7]. В работе M. Ono et al. [6] протестированы предшественники микроРНК, бокса С/Д мякРНК (miR-27b, miR-16-1, miR-28, miR-31 и let-7g), они связываются с фибрillарином, специфическим белковым компонентом функционального бокса С/Д мякРНП комплекса [8]. Недавние исследования выявили аномальную экспрессию и продемонстрировали ключевую роль мякРНК и их генов-хозяев в различных типах гематологических и других злокачественных новообразований [8–13].

мякРНК могут не только регулировать клеточные процессы, но и модулировать радиочувстви-

тельность или радиорезистентность клеток [14]. Хорошо известно, что лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний. Было обнаружено, что GAS5 модулирует радиационный ответ путем нацеливания miR-205-5р на путь Wnt/β-catenin и регулирует апоптоз и жизнеспособность клеток после облучения [15]. GAS5 также повышает радиочувствительность в нескольких моделях за счет нацеливания на miR-106b, которая неспособна ингибировать ген IER3, немедленного раннего ответа, супрессора рака шейки матки [16]. В результате радиочувствительность повышала сверхэкспрессию GAS5. В другом исследовании также создавали радиочувствительное состояние клеток рака легких при сверхэкспрессии семейства miRNAslet-7, а снижение экспрессии этого семейства вызывало радиорезистентность [17]. В следующей работе показаны результаты, при которых днкРНК (англ. lncRNA, длинная некодирующая РНК) SNHG12 способствала экспрессии CDK1 для регуляции чувствительности клеток рака шейки матки к радиации при помощи miR-148a, что дает возможность использовать SNHG12 как биомаркер при данном заболевании [18].

В этих и других исследованиях [14, 19–21] подчеркиваются важность некодирующих РНК при онкогенезе и их влияние на чувствительность клеток к лучевой терапии. Есть ряд исследований, показывающих роль микроРНК и длинных некодирующих РНК в ответ на облучение при различных видах рака [22–24]. Но на сегодняшний момент мало данных об участии С/Д мякРНК семейства в клеточном ответе на облучение.

Цель исследования – изучить экспрессию С/Д мякРНК ((англ. snoRNA) малые ядрышковые РНК) в хромосомах с разным уровнем нарушений и оценить возможность их использования в качестве биомаркеров радиорезистентности при хромосомных аномалиях.

Материал и методы

В работе использовали клеточные линии промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 (RRID:CVCL_0002) и хронического миелоидного лейкоза человека K562 (RRID:CVCL_0004) (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург). Клетки

культивировали в следующих условиях: 37 °C, 5 % CO₂, 98 % влажности. Использовали среду RPMI-1640 с L-глутамином (ПанЭко, Россия), с добавлением 50 мкг/мл гентамицина (ПанЭко, Россия) и 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (PAA Laboratories GmbH, Австрия).

Клетки облучались в дозе 4 Гр γ-излучением (энергия фотонов 10 МэВ), линейным ускорителем «Elekta Synergy» (Elekta, Швеция) 55 сек, при комнатной температуре. Эксперимент проводили в логарифмической фазе роста клеток. Тотальную РНК выделяли из клеток через 1, 4 и 24 ч после облучения набором Absolutely RNA miRNA Kit (Agilent Technologies, США). Библиотеки кДНК готовили с использованием набора NEBNext Small RNA Library Prep Set (NEB, Великобритания). Их очистку осуществляли в 6 % полиакриламидном геле с помощью электрофореза. Количество кДНК оценивали флуориметром «Qubit» (Invitrogen, США). Затем отбирали эквимолярные количества (2 нМ) образца для пул библиотек. Секвенировали с помощью системы высокопроизводительного секвенирования «MiSeq System» (Illumina, США), применяя набор для одноконцевого чтения 150 п.н. Обработку полученных файлов FASTQ осуществляли при помощи сервиса GenXPro omiRas. Величину экспрессии C/D мякРНК выражали через log₂ отношения нормализованной экспрессии мякРНК в опыте к аналогичному показателю в контроле (log₂fc).

Для определения локализации C/D мякРНК в хромосомах использовали базу данных National Center for Biotechnology Information Search data base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (RRID:SCR_006472).

Эксперимент проводили в трех повторах. Для оценки статистической значимости различий применяли критерий Манна–Уитни, обработка проводилась в программе Origin. Различия между группами считали достоверными при p<0,05.

Эти материалы и методы описаны более подробно в наших предыдущих статьях [25–27], где рассматривались другие классы некодирующих РНК.

Результаты

Количество экспрессирующихся C/D мякРНК через 1, 4 и 24 ч в каждой хромосоме после облучения 4 Гр, в двух клеточных линиях изображено на рис. 1. Через 1 ч мы наблюдаем одинаковое количество C/D мякРНК в 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 16, 17, 18, 22 и XX хромосоме. В 3, 7, 8, 11, 15, 19 и 20-й хромосоме количество C/D мякРНК выше в клеточной линии HL-60, причем в 15-й хромосоме больше в 2,5 раза. Только в 14-й хромосоме количество экспрессирующихся C/D мякРНК через 1 ч выше в клеточной линии K562.

Через 4 ч после облучения одинаковое количество C/D мякРНК остается в 1, 2, 4, 5, 6, 10, 12, 16, 17, 18, 22 и XX хромосоме, в 9-й их количество стало выше, как и в 3, 7, 8, 11, 15, 19 и 20-й хромосоме в HL-60 клеточной линии. В 15-й хромосоме количество C/D мякРНК в 7 раз выше в HL-60 по сравнению с K562. Количество C/D мякРНК больше в K562 только в 14-й хромосоме.

После облучения через 24 ч мы наблюдаем одинаковое количество C/D мякРНК в обеих клеточных линиях в 4, 6, 8, 10, 12, 18, 19 и XX хромосоме. В HL-60 количество C/D мякРНК выше, чем в K562, в 3, 7, 15-й (в 2 раза) хромосоме. В 1, 2, 9,

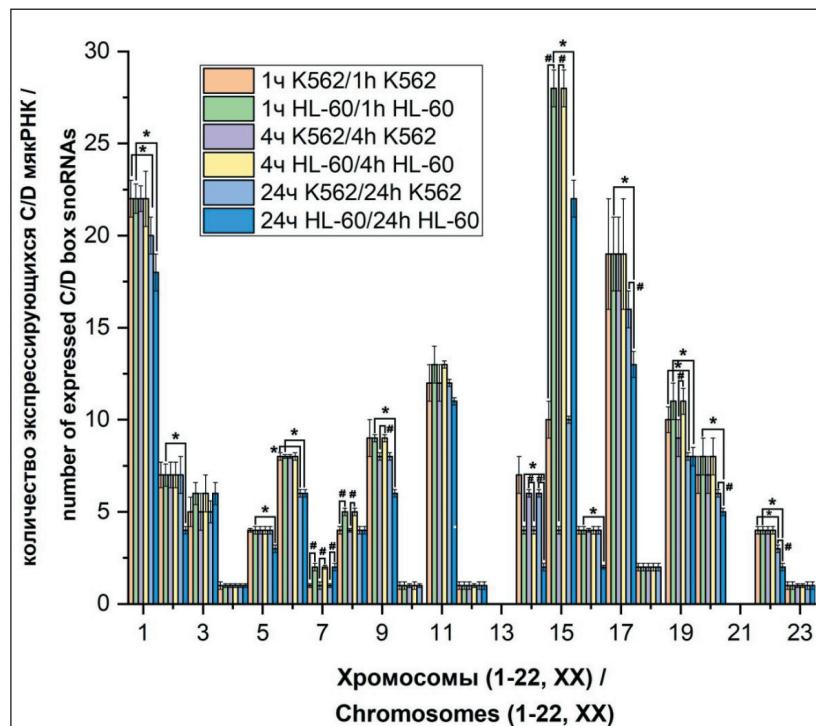


Рис. 1. Количество экспрессирующихся C/D мякРНК после облучения в каждой хромосоме K562 и HL-60 (* – p<0,05 при сравнении с группой через час после облучения, # – p<0,05 при сравнении между K562 и HL-60 клеточными линиями). Примечания: ось абсцисс – номер хромосом; ось ординат – количество экспрессирующихся C/D мякРНК после облучения; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The number of expressed C/D snoRNAs after irradiation in each chromosome K562 and HL-60 (* – p<0.05 when compared with the group 1hour after irradiation). Notes: Abscissa axis is a chromosome number; ordinate axis is a number of expressed C/D snoRNAs after irradiation; created by the authors

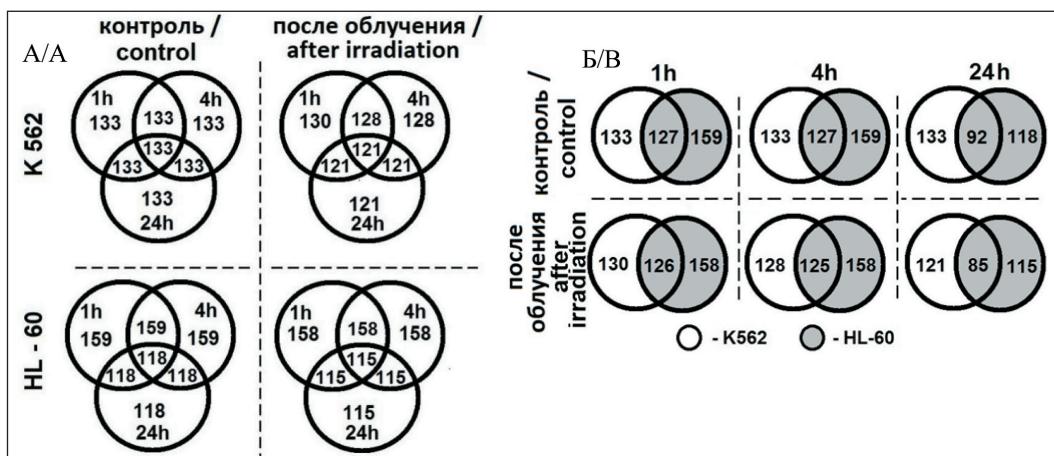


Рис. 2. Общее количество С/Д мякРНК в K562 и HL – 60 клеточных линиях (в контроле и после облучения через 1, 4 и 24 ч).

Примечания: А – количество по клеточным линиям; Б – сравнение между клеточными линиями; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The total number of C/D snoRNA in K562 and HL – 60 cell lines (in control and after irradiation at 1 hour, 4 and 24 hours).

Notes: A – amount by cell lines, B – comparison between cell lines; created by the authors

11, 14, 16, 17, 20, 22-й хромосоме после облучения через 24 ч экспрессирующихся С/Д мякРНК стало больше в клеточной линии K562. Статистически значимые отличия получены в основном при сравнении групп после 24 ч облучения с группами через 1 ч облучения внутри клеточных линий, а также в 7, 8, 9, 14, 15, 17, 19, 20, 22-й хромосоме между клеточными линиями в основном через 4 и 24 ч.

На рис. 2 показаны изменения в общем количестве С/Д мякРНК после облучения через 1, 4 и 24 ч. У клеточной линии K562 в контроле (рис. 3А) количество С/Д мякРНК не меняется в течение всего времени, а после облучения разница с контролем небольшая: в контроле через 24 ч – 133 С/Д мякРНК, а через 24 ч после облучения – 121 С/Д мякРНК. В клеточной линии HL-60 на этом же рисунке мы наблюдаем уменьшение С/Д мякРНК как в контроле (на 41), так и после облучения (на 43) через 24 ч по сравнению с количеством С/Д мякРНК через 1 и 4 ч. На рис. 2Б показано общее количество С/Д мякРНК в обеих исследуемых клеточных линиях в контроле и после облучения. Как в контроле, так и после облучения через 1 и 4 ч общее количество С/Д мякРНК практически не меняется, через 24 ч она снижается на 30 % в контроле и на 33 % после облучения. Данное снижение количества С/Д мякРНК происходит за счет клеточной линии HL-60. Несмотря на то, что количество экспрессирующихся С/Д мякРНК в данной клеточной линии изначально больше, но с течением времени оно меняется как в контроле через 24 ч, так и после облучения через 24 ч.

На рис. 3 представлены графики разброса значений log2fc всех экспрессирующихся С/Д мякРНК в клеточных линиях HL-60 и K562, распределенных в соответствии с их локализацией в хромосомах, после облучения в дозе 4 Гр через 1, 4 и 24 ч. Через 1 ч (рис. 3А) после облучения в культуре K562 отмечается разброс log2fc в диапазоне от -1,75 до +2. При этом особо выделяется положительная

экспрессия С/Д мякРНК в 6 (max log2fc=1,4) и 17-й (max log2fc=2) хромосоме и отрицательная в 2, 11 и 19-й хромосоме (min log2fc= -1,75; -1,25 и -1,5, соответственно). Другая картина наблюдается в культуре HL-60 (рис. 3Б). Здесь значения log2fc варьируются в диапазоне от -0,7 до 2. Положительная экспрессия С/Д мякРНК наблюдается в хромосомах 3, 15 и 17 (max log2fc = 1,9; 2 и 1,5, соответственно). Однако в половине хромосом фиксируется незначительная отрицательная экспрессия С/Д мякРНК.

Через 4 ч после облучения (рис. 3В) в культуре K562 наблюдается разброс log2fc в диапазоне от -2 до +3,5. Положительная экспрессия С/Д мякРНК наблюдается в большинстве хромосом, однако фиксируется отрицательный log2fc (в пределах от -1 до -2) для хромосом 2, 5, 11 и 19. Для культуры HL-60 (рис. 3Г) характерна другая картина, диапазон разбросов log2fc от -1,2 до +2,2. Положительная и/или отрицательная экспрессия С/Д мякРНК наблюдается во всех хромосомах (большинство значений в диапазоне от -0,5 до +0,7), кроме 10, 13, 16, 18 и 21-й. Отдельно стоит отметить 15-ю хромосому, в которой экспрессия отдельных С/Д мякРНК варьирует от минимального до максимального значения для всех групп в целом.

После облучения через 24 ч (рис. 3Д) в обеих культурах наблюдается противоположная картина. Если в культуре K562 можно увидеть в большинстве хромосом экспрессию С/Д мякРНК с отрицательным log2fc (min log2fc=-3), то в культуре HL-60 (рис. 3Е) в большинстве хромосом положительная экспрессия и log2fc (max log2fc=+3,2). При этом особо выделяется отрицательная экспрессия С/Д мякРНК в хромосомах 3, 9, 12 и 19 в культуре K562 и положительная экспрессия С/Д мякРНК в 3, 15 и 17-й в культуре HL-60.

Таким образом, при анализе изменения log2fc всех экспрессирующихся С/Д мякРНК после облучения дозой 4 Гр, в течение 1, 4 и 24 ч в культуре

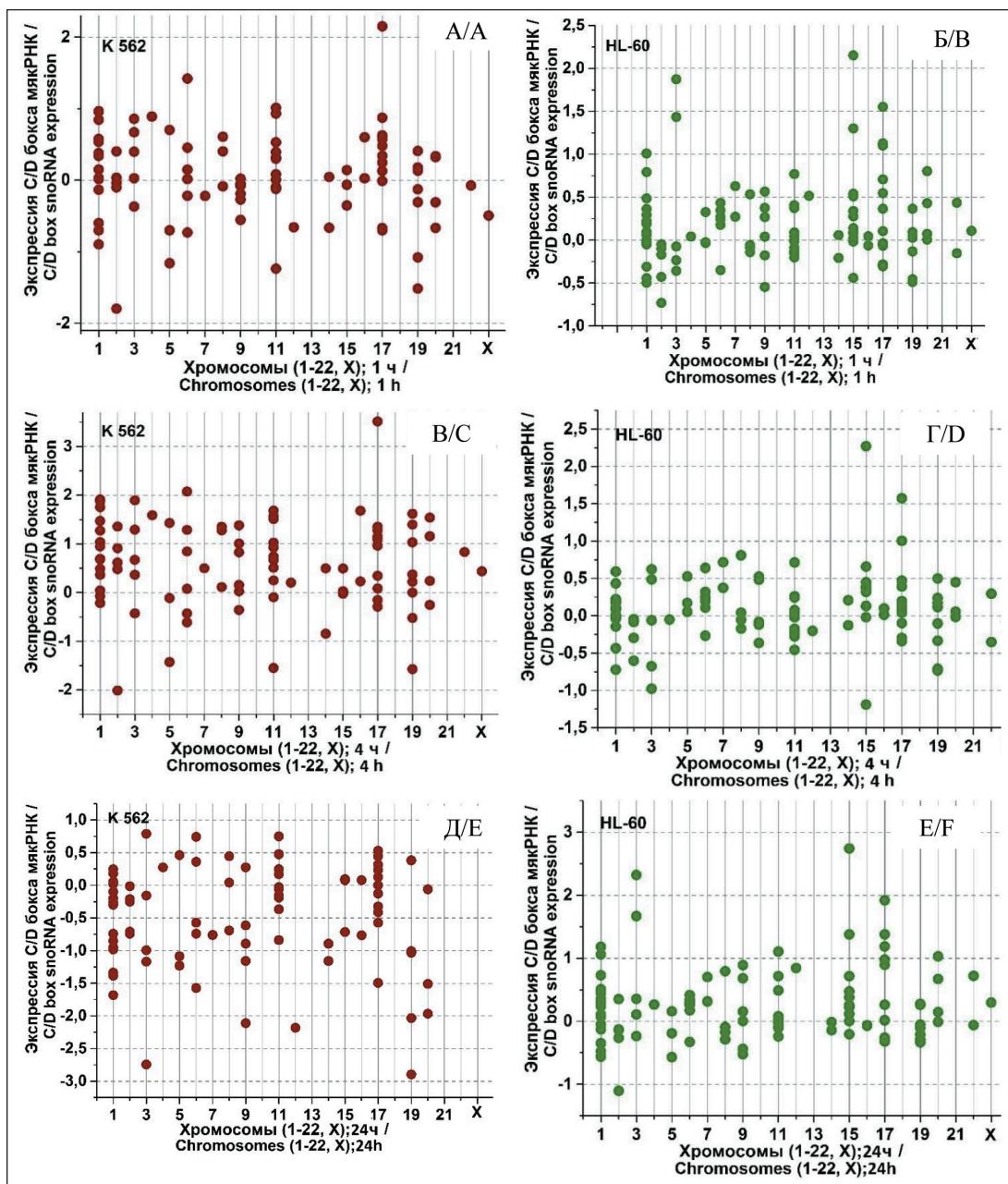


Рис. 3. Log2FC дифференциально экспрессирующихся C/D мякPHK через 1, 4 и 24 ч после облучения в дозе 4Гр в K562 и HL-60 клеточных линиях, в каждой хромосоме. Величину экспрессии C/D мякPHK выражали через log2 отношения нормализованной экспрессии мякPHK в опыте к аналогичному показателю в контроле (log2fc). Примечания: ось абсцисс – номер хромосом; ось ординат – экспрессия бокса C/D мякPHK после облучения, через 1, 4 и 24 ч; рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Log2FC differentially expressed C/D snoRNA 1, 4 and 24 hours after irradiation at a dose of 4Gr in K562 and HL-60 cell lines, in each chromosome. The C/D snoRNA expression was determined by log2 ratio between the normalized snoRNA expression in the experiment and that in the control (log2fc). Notes: abscissa axis is a chromosome number; ordinate axis – expression of C/Dbox snoRNA 1 hour, 4 and 24 hours after irradiation; created by the authors

K562 можно отметить увеличение экспрессии C/D мякPHK в 6 и 17-й хромосоме и уменьшение во 2, 5, 11 и 19-й хромосоме через 1 ч, с последующим сохранением данных показателей через 4 ч и значительным снижением экспрессии C/D мякPHK в большинстве хромосом через 24 ч. В культуре HL-60 в первый час после облучения отмечается увеличение экспрессии C/D мякPHK в 3, 15 и 17-й хромосоме с частичным сохранением показателей в 15 и 17-й хромосоме и снижением экспрессии

отдельных C/D мякPHK в 3 и 17-й хромосоме через 4 ч. Однако через 24 ч картина возвращается к первоначальному виду.

На рис. 4 представлена экспрессия отдельных C/D мякPHK, выраженная через log2FC к контролю. Здесь были выбраны хромосомы для сравнения с разным уровнем хромосомных аберраций в исследуемых клеточных линиях. В 3, 6 и 11-й хромосоме наблюдалась экспрессия одинаковых C/D мякPHK в обеих клеточных линиях, но с раз-

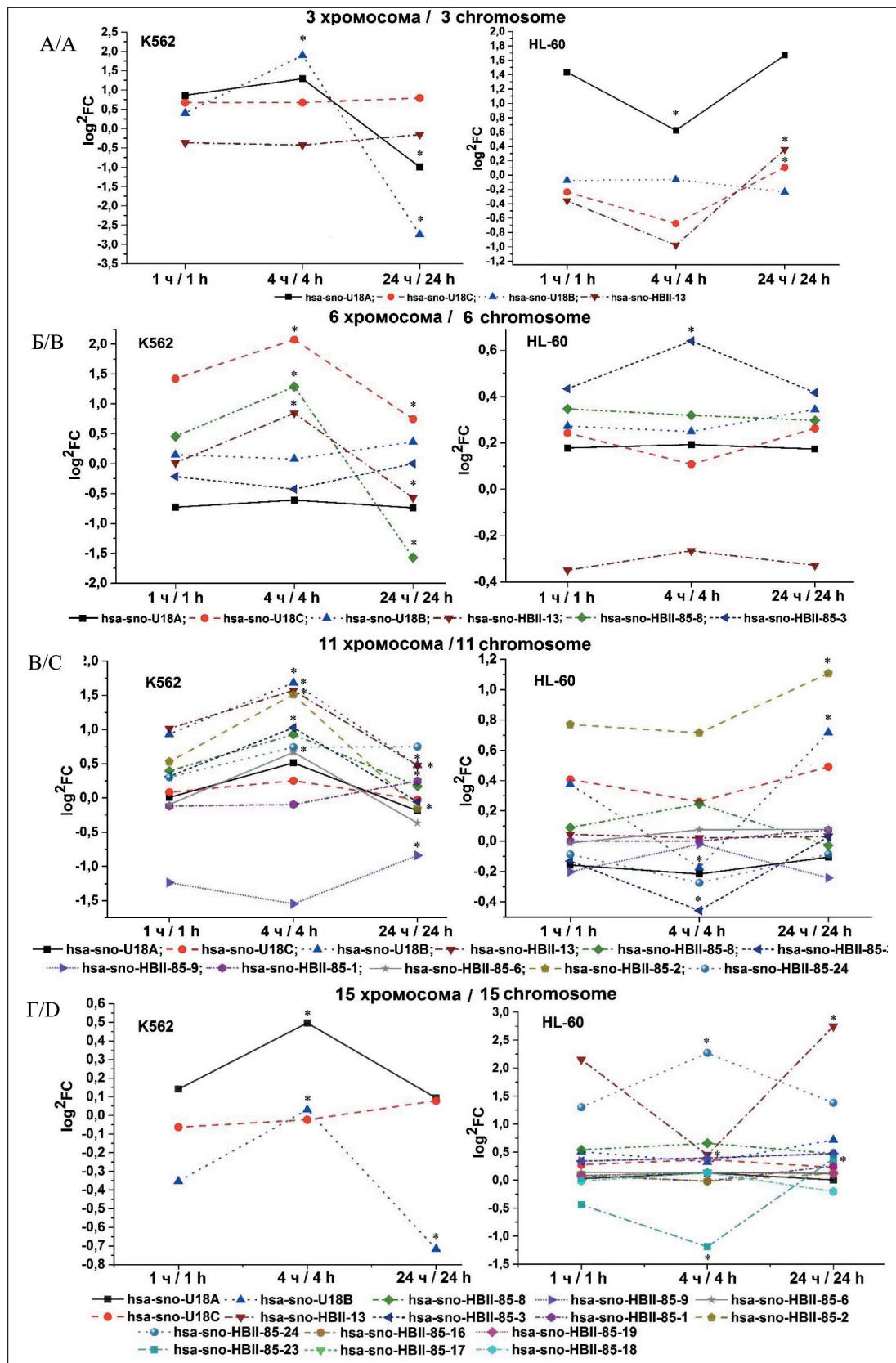


Рис. 4. Log2FC C/D мякРНК в 3, 6, 11 и 15-й хромосоме в K562 и HL-60 клеточных линиях (* – $p<0,05$ при сравнении с группой через 1 ч после облучения). Примечания: ось абсцисс – время после облучения (1, 4 и 24 ч); ось ординат – значения Log2FC C/D мякРНК после облучения; рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Log2FC C/D snoRNA in the 3rd, 6th, 11th and 15th chromosomes in K562 and HL-60 cell lines (* – $p<0.05$ when compared with control groups without irradiation, # – $p<0.05$ when comparing expression between K562 and HL-60 cell lines). Notes: abscissa axis – time after irradiation (1, 4 and 24 hours); ordinate axis – Log2FC C/D values of snoRNA after irradiation; created by the authors

ными значениями log2FC. Так, в культуре K562 в 3-й хромосоме (рис. 4А) has-sno-snR39B имеет значение +0,9 в первый час с последующим снижением до -1 через 24 ч. В культуре HL-60 для has-sno-snR39B отмечается log2FC в первый час +1,4 с последующим снижением в течение следующих часов до +0,7 и повышением до +1,7 через 24 ч после облучения. мякРНК hsa-sno-HBII-142, как и hsa-sno-E2 в 3-й хромосоме культуры K562, не показывают значительных отклонений от первоначальных значений (для hsa-sno-HBII-142 log2FC в области +0,75, для hsa-sno-E2 – -0,25). Однако в культуре HL-60 другая тенденция. Так, hsa-sno-HBII-142 с первоначального значения log2FC -0,2 через 1 ч после облучения снижается до -0,7 через 4 ч и снова повышается до +0,1 через 24 ч. Для hsa-sno-E2 в культуре HL-60 зависимость аналогична более выраженной экспрессии через 24 ч. В случае с hsa-sno-E3 картина обратная. В культуре K562 в первые 4 ч отмечается повышение экспрессии мякРНК до log2FC=+2 и резкое снижение в течение следующих 20 ч до log2FC=-2,75. В культуре HL-60 подобного не наблюдается, и значение log2FC сохраняется в пределах от -0,1 до -0,2 в течение всех 24 ч после облучения.

В 6-й хромосоме (рис. 4Б) особое внимание стоит уделить следующим мякРНК: hsa-sno-U52; hsa-sno-U83; hsa-sno-U48 и hsa-sno-U50B). Так, в культуре K562 среди hsa-sno-U52; hsa-sno-U83; hsa-sno-U48 наблюдается похожая тенденция – увеличение экспрессии в первые 4 ч с последующим снижением через 24 ч, особенно hsa-sno-U83, где значение log2FC снижается с +1,25 до -1,75 за 20 ч. В культуре HL-60 подобного не отмечается, все значения log2FC для мякРНК остаются в пределах первоначальных значений (log2FC (hsa-sno-U83)=+0,3; log2FC (hsa-sno-U48)=-0,3) за исключением hsa-sno-U52, где log2FC сначала падает (+0,1), а затем возрастает через 24 ч (+0,3). Также в культуре HL-60 отмечается колебание log2FC для hsa-sno-U50B: увеличение в первые 4 ч до +0,6 с последующим возвращением к первоначальному значению +0,4.

В 11-й хромосоме (рис. 4В) в культуре K562 hsa-sno-U29; hsa-sno-U27; hsa-sno-U97; hsa-sno-U26; hsa-sno-U25; hsa-sno-U22; hsa-sno-U15B демонстрируют похожую закономерность – увеличение в первые 4 ч с последующим снижением через 24 ч от начала облучения. Log2FC мякРНК hsa-sno-U31; hsa-sno-U25; hsa-sno-U14B прослеживается эта же тенденция с увеличением экспрессии через 24 ч относительно 1 ч после облучения. В культуре HL-60 экспрессия hsa-sno-U97; hsa-sno-U30; hsa-sno-U29; hsa-sno-U22; hsa-sno-U14B похожа, но отличается от культуры K562. В первые 4 ч после облучения отмечается снижение экспрессии с последующим увеличением (hsa-sno-U97; hsa-sno-U29; hsa-sno-U22) или возвратом к первоначальным значениям (hsa-sno-U30; hsa-sno-U14B) после облучения через 24 ч. При этом log2FC hsa-sno-U15B; hsa-sno-U25;

hsa-sno-U27; hsa-sno-U28 не претерпевает значительных колебаний после облучения в течение 24 ч, а hsa-sno-U26 и hsa-sno-U31 претерпевают сначала увеличение экспрессии через 4 ч, затем уменьшение через 24 ч.

В 15-й маркерной хромосоме (рис. 4Г) у K562 всего 3 С/Д мякРНК: hsa-sno-U18A; hsa-sno-U18B и hsa-sno-U18C. У hsa-sno-U18A и hsa-sno-U18B одинаково повышается экспрессия в первые 4 ч, а затем снижается через 24 ч после облучения, особенно это выражено у hsa-sno-U18B. В HL-60 – 16 С/Д мякРНК: hsa-sno-U18A, hsa-sno-U18C, hsa-sno-U18B, hsa-sno-HBII-13, hsa-sno-HBII-85-8, hsa-sno-HBII-85-3, hsa-sno-HBII-85-9, hsa-sno-HBII-85-1, hsa-sno-HBII-85-6, hsa-sno-HBII-85-2, hsa-sno-HBII-85-24, hsa-sno-HBII-85-23, hsa-sno-HBII-85-16. При этом у hsa-sno-HBII-13 log2FC резко падает с +2,25 до +0,5 в первые 4 ч после облучения, а затем возрастает до +2,75 через 20 ч. Log2FC hsa-sno-U18A также уменьшается в первые 4 ч (-1,25) и возрастает в последующие 20 ч (+0,5). Log2FC hsa-sno-HBII-85-24 возрастает через 4 ч после облучения (+2,25) и возвращается к первоначальному значению через 20 ч (+1,25). Экспрессия остальных мякРНК остается в пределах log2FC через 1 ч после облучения.

Обсуждение

В наших исследованиях С/Д мякРНК в большем количестве экспрессируется в клеточной линии HL-60, клетках с меньшим количеством геномных аномалий. Клеточная линия HL-60 обладает умеренной радиочувствительностью и небольшими геномными аномалиями [28]. В основном мякРНК бокс С/Д образует, по крайней мере, 10 пар оснований полной комплементарности, и их модификация сильно ингибитируется несоответствиями внутри этой области [29]. Значит, чем больше хромосомных аномалий, тем меньше консервативных модификаций, так как меньше экспрессирующихся С/Д мякРНК, как в случае с K562. K562 является менее радиочувствительной и имеет 15 мутаций и 21-ю маркерную хромосому [30]. После облучения в дозе 4 Гр мы наблюдали, что количество С/Д мякРНК в клеточной линии K562 в контроле не меняется в течение 24 ч, а после облучения количество незначительно падает (рис. 2А). В то время как в HL-60 и в контроле, и после облучения через 24 ч число С/Д мякРНК уменьшается примерно на 25 %. Можно сделать вывод, что, несмотря на одинаковое воздействие, количество положительно и отрицательно экспрессирующихся С/Д мякРНК после облучения разное при рассмотрении значений log2FC в каждой хромосоме в каждой точке эксперимента.

В наших работах мы уже рассматривали влияние хромосомных нарушений на экспрессию всех мякРНК, включающих два основных бокса Н/ACA и С/Д [25], и влияние хромосомных аномалий на экспрессию мякРНК бокса Н/ACA [27] после

радиационного воздействия в вышеупомянутых клеточных линиях. В клеточной линии HL-60 в целом наблюдали приблизительно одинаковый разброс положительных и отрицательных значений log2fc, можно отметить небольшое преобладание положительной экспрессии в ходе всего эксперимента, в K562 мы наблюдали переход из большего числа положительно экспрессируемых мякРНК через 4 ч в отрицательные значения log2fc через 24 ч. Похожую картину мы наблюдали и в этой работе, но в ходе эксперимента в клеточной линии HL-60 в основном была отмечена положительная экспрессия С/Д мякРНК. Так же, как и здесь, мы наблюдали большее количество экспрессирующихся мякРНК в клеточной линии HL-60 и экспрессию одинаковых мякРНК в нормальных хромосомах. С/Д мякРНК в большем количестве (около 70 %) экспрессируются в данных клеточных линиях, поэтому они нами были выбраны для более детального изучения в этом эксперименте. В другой своей работе [26] мы рассматривали влияние хромосомных нарушений на экспрессию микроРНК после облучения в дозе 4 Гр. В целом, как и в данном эксперименте, нами были выявлены похожие закономерности, а именно преобладание нкРНК в клеточной линии HL-60 и связь уменьшения их количества при большем наличии хромосомных aberrаций в K562. Исследования не противоречат друг другу, и так же, как и в случае с С/Д мякРНК, мы видим как положительные, так и отрицательные значения log2FC в течение всего эксперимента. С/Д мякРНК являются предшественниками микроРНК [6], которые на сегодняшний момент больше изучены в роли регуляторов онкогенов.

В настоящее время, несмотря на стремительный рост исследований С/Д мякРНК, мало данных по влиянию их экспрессии на радиочувствительность. Но, как и с микроРНК, можно предполагать, что они на разных уровнях экспрессии при раке могут вызывать разные эффекты, такие как повышенная чувствительность к лучевой терапии либо резистент-

ность к ней, что затрудняет лечение [31]. Возможно, многие мишени в будущем можно будет объединить с лучевой терапией для изменения радиочувствительности клеток и прогноза заболевания, но при этом надо учитывать хромосомные аномалии в каждом конкретном случае. Эпигенетическая регуляция достаточно сложно устроена, и необходимо накопить данные для окончательных выводов использования С/Д мякРНК в качестве биомаркеров.

В недавнем обзоре J.M. May et al. сообщают не только об участии некодирующих РНК в различных клеточных процессах, но и об их сложной регуляторной роли в ответ на радиационное повреждение [14]. Также в обзоре говорится о сложности экстраполяции данных после экспериментов на клеточных линиях и моделях мышей. В нашем случае мы рассматривали проблему некодирующих РНК как биомаркеров при хромосомных нарушениях. Экспрессия генов, а, следовательно, и нкРНК меняется как при генетических мутациях, делециях и дупликациях, так и при эпигенетических изменениях, без изменений последовательности ДНК [32]. Это также надо учитывать при рассмотрении нкРНК в качестве биомаркеров как опухолевых заболеваний, так и показателей радиочувствительности.

В исследованиях воздействия лучевой терапии на различные виды опухоли все большее внимание занимает персонализированная терапия. Различия в уровнях экспрессии нкРНК могут существовать как до облучения у радиорезистентных и радиочувствительных фенотипов, так и могут снова измениться во время лучевой терапии [33]. А хромосомные аномалии в то же время вносят свой вклад в изменение экспрессии нкРНК.

Заключение

Наше исследование показало невозможность использовать семейство С/Д мякРНК в качестве маркеров радиочувствительности при хромосомных аномалиях.

- ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**
1. Coley A.B., DeMeis J.D., Chaudhary N.Y., Borchert G.M. Small Nucleolar RNAs as Regulators of Human Cancer. *Biomedicines*. 2022; 10(8): 1819. doi: 10.3390/biomedicines10081819.
 2. Maxwell E.S., Fournier M.J. The Small Nucleolar RNAs. *Ann. Rev. Biochem.* 1995; 64(1): 897–934. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.004341.
 3. Terns M.P., Terns R.M. Small nucleolar RNAs: versatile trans-acting molecules of ancient evolutionary origin. *Gene Expr.* 2002; 10(1–2): 17–39.
 4. Deschamps-Francoeur G., Couture S., Abou-Elela S., Scott M.S. The snoGloBe interaction predictor reveals a broad spectrum of C/D snoRNA RNA targets. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(11): 6067–83. doi: 10.1093/nar/gkac475.
 5. Baldini L., Charpentier B., Labialle S. Emerging Data on the Diversity of Molecular Mechanisms Involving C/D SnoRNAs. *Noncoding RNA*. 2021; 7(2): 30. doi: 10.3390/ncrna7020030.
 6. Ono M., Scott M.S., Yamada K., Avolio F., Barton G.J., Lamond A.I. Identification of human miRNA precursors that resemble box C/D snoRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39(9): 3879–91. doi: 10.1093/nar/gkq1355.
 7. Scott M.S., Avolio F., Ono M., Lamond A.I., Barton G.J. Human MiRNA Precursors with Box H/ACA SnoRNA Features. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5(9). doi: 10.1371/journal.pcbi.1000507.
 8. Dong J., Wang H., Zhang Z., Yang L., Qian X., Qian W., Han Y., Huang H., Qian P. Small but strong: Pivotal roles and potential applications of snoRNAs in hematopoietic malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.939465.
 9. Mei Y.P., Liao J.P., Shen J., Yu L., Liu B.L., Liu L., Li R.Y., Ji L., Dorsey S.G., Jiang Z.R., Katz R.L., Wang J.Y., Jiang F. Small nucleolar RNA 42 acts as an oncogene in lung tumorigenesis. *Oncogene*. 2012; 31(22): 2794–804. doi: 10.1038/onc.2011.449.
 10. Nachmani D., Bothmer A.H., Grisendi S., Mele A., Bothmer D., Lee J.D., Monteleone E., Cheng K., Zhang Y., Bester A.C., Guzzetti A., Mitchell C.A., Mendez L.M., Pozdnyakova O., Sportoletti P., Martelli M.P., Vulliamy T.J., Safra M., Schwartz S., Luzzatto L., Bluteau O., Soulier J., Darnell R.B., Falini B., Dokal I., Ito K., Clohessy J.G., Pandolfi P.P. Germline NPM1 mutations lead to altered rRNA 2'-O-methylation and cause dyskeratosis congenita. *Nat Genet.* 2019; 51(10): 1518–29. doi: 10.1038/s41588-019-0502-z.
 11. Oliveira V., Mahajan N., Bates M.L., Tripathi C., Kim K.Q., Zaher H.S., Maggi L.B. Jr, Tomasson M.H. The snoRNA target of t(4;14) in multiple myeloma regulates ribosome biogenesis. *FASEB Bioadv.* 2019; 1(7): 404–14. doi: 10.1096/fba.2018-00075.
 12. Ronchetti D., Todoerti K., Tuana G., Agnelli L., Mosca L., Lionetti M., Fabris S., Colapietro P., Miozzo M., Ferrarini M., Tassone P., Neri A. The expression pattern of small nucleolar and small Cajal body-

- specific RNAs characterizes distinct molecular subtypes of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2012; 2(11). doi: 10.1038/bcj.2012.41.
13. Zhou F., Liu Y., Rohde C., Pauli C., Gerloff D., Köhn M., Misiak D., Bäumer N., Cui C., Göllner S., Oellerich T., Serve H., Garcia-Cuellar M.P., Slany R., Maciejewski J.P., Przychodzen B., Seliger B., Klein H.U., Bartenhagen C., Berdel W.E., Dugas M., Taketo M.M., Farouq D., Schwartz S., Regev A., Hébert J., Sauvageau G., Pabst C., Hüttelmaier S., Müller-Tidow C. AML1-ETO requires enhanced C/D box snoRNA/RNP formation to induce self-renewal and leukaemia. *Nat Cell Biol.* 2017; 19(7): 844–55. doi: 10.1038/ncb3563.
 14. May J.M., Bylicky M., Chopra S., Coleman C.N., Aryankalayil M.J. Long and short non-coding RNA and radiation response: a review. *Transl Res.* 2021; 233: 162–79. doi: 10.1016/j.trsl.2021.02.005.
 15. Li Y., Ma X., Li J., He S., Zhuang J., Wang G., Ye Y., Xia W. LncRNA Gas5 Regulates Granulosa Cell Apoptosis and Viability Following Radiation by X-Ray via Sponging MiR-205-5p and Wnt/β-Catenin Signaling Pathway in Granulosa Cell Tumor of Ovary. *Trop J Pharm Res.* 2020; 19(6): 1153–59.
 16. Gao J., Liu L., Li G., Cai M., Tan C., Han X., Han L. LncRNA GAS5 confers the radio sensitivity of cervical cancer cells via regulating miR-106b/IER3 axis. *Int J Biol Macromol.* 2019; 126: 994–1001. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.176.
 17. Weidhaas J.B., Babar I., Nallur S.M., Trang P., Roush S., Boehm M., Gillespie E., Slack F.J. MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy. *Cancer Res.* 2007; 67(23): 11111–16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2858.
 18. Zhang H., Fang C., Feng Z., Xia T., Lu L., Luo M., Chen Y., Liu Y. and Li Y. The Role of LncRNAs in the Regulation of Radiotherapy Sensitivity in Cervical Cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.896840.
 19. Ebahimzadeh K., Shoorei H., Mousavinejad S.A., Anamag F.T., Dinger M.E., Taheri M., Ghafouri-Fard S. Emerging role of non-coding RNAs in response of cancer cells to radiotherapy. *Pathol Res Pract.* 2021; 218. doi: 10.1016/j.prp.2020.153327.
 20. Xiao J., He X. Involvement of Non-Coding RNAs in Chemo- and Radioresistance of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 8781–94. doi: 10.2147/CMAR.S336265.
 21. Tian Y., Tang L., Yi P., Pan Q., Han Y., Shi Y., Rao S., Tan S., Xia L., Lin J., Oyang L., Tang Y., Liang J., Luo X., Liao Q., Wang H., Zhou Y. MiRNAs in Radiotherapy Resistance of Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer.* 2020; 11(13): 3976–85. doi: 10.17100/jca.42734.
 22. Masoudi-Khorram N., Abdolmaleki P. Role of non-coding RNAs in response of breast cancer to radiation therapy. *Mol Biol Rep.* 2022; 49(6): 5199–208. doi: 10.1007/s11033-022-07234-2.
 23. Li Z., Wang F., Zhu Y., Guo T., Lin M. Long Noncoding RNAs Regulate the Radioresistance of Breast Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2021. doi: 10.1155/2021/9005073.
 24. Zhang S., Wang B., Xiao H., Dong J., Li Y., Zhu C., Jin Y., Li H., Cui M., Fan S. LncRNA HOTAIR enhances breast cancer radioresistance through facilitating HSPA1A expression via sequestering miR-449b-5p. *Thorac Cancer.* 2020; 11(7): 1801–16. doi: 10.1111/1759-7714.13450.
 25. Rastorgueva E., Llamina D., Panchenko I., Iurova E., Beloborodov E., Pogodina E., Sugak D., Slesarev S., Saenko Y. The effect of chromosome abnormalities on expression of SnoRNA in radioresistant and radiosensitive cell lines after irradiation. *Cancer Biomark.* 2022; 34(4): 545–53. doi: 10.3233/CBM-210092.
 26. Llamina D., Sibiryj W., Khokhlova A., Saenko V., Rastorgueva E., Fomin A., Saenko Y. Radiation-Induced Changes of microRNA Expression Profiles in Radiosensitive and Radioresistant Leukemia Cell Lines with Different Levels of Chromosome Abnormalities. *Cancers (Basel).* 2017; 9(10): 136. doi: 10.3390/cancers9100136.
 27. Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Юрьева Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В., Фомин А.Н. Экспрессия H/ACA миРНК в клеточных линиях с хромосомными нарушениями после облучения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; (4): 149–59. [Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Yurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Saenko Yu.V., Fomin A.N. Expression of H/ACA snoRna in cell lines with chromosomal abnormalities after irradiation. Ulyanovsk Medicobiological Journal. 2022; (4): 149–59. (in Russian)]. doi: 10.34014/2227-1848-2022-4-149-159.
 28. Liang J.C., Ning Y., Wang R.Y., Padilla-Nash H.M., Schröck E., Soenksen D., Nagarajan L., Ried T. Spectral karyotypic study of the HL-60 cell line: detection of complex rearrangements involving chromosomes 5, 7, and 16 and delineation of critical region of deletion on 5q31.1. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999; 113(2): 105–9. doi: 10.1016/s0165-4608(99)00030-8.
 29. Lafontaine D.L., Tollervey D. Birth of the snoRNPs: the evolution of the modification-guide snoRNAs. *Trends Biochem Sci.* 1998; 23(10): 383–8. doi: 10.1016/s0968-0004(98)01260-2.
 30. Naumann S., Reutzel D., Speicher M., Decker H.J. Complete karyotype characterization of the K562 cell line by combined application of G-banding, multiplex-fluorescence in situ hybridization, fluorescence in situ hybridization, and comparative genomic hybridization. *Leuk Res.* 2001; 25(4): 313–22. doi: 10.1016/s0145-2126(00)00125-9.
 31. Wang Y., Han Y., Jin Y., He Q., Wang Z. The Advances in Epigenetics for Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(10): 5654. doi: 10.3390/ijms23105654.
 32. Brooks W.H., Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmune diseases: the X chromosome-nucleolus nexus. *Front Genet.* 2015; 6: 22. doi: 10.3389/fgene.2015.00022.
 33. Peitzsch C., Cojoc M., Hein L., Kurth I., Mäbärti K., Trautmann F., Klink B., Schröck E., Wirth M.P., Krause M., Stakhovsky E.A., Telegeev G.D., Novotny V., Toma M., Muders M., Baretton G.B., Frame F.M., Maitland N.J., Baumann M., Dubrovská A. An Epigenetic Reprogramming Strategy to Resensitize Radioresistant Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2016; 76(9): 2637–51. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2116.

Поступила/Received 30.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 06.11.2024

Принята к публикации/Accepted 16.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Расторгуева Евгения Владимировна**, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7879-3340. Researcher ID (WOS): F-9859-2019. Author ID (Scopus): 36137821200. ORCID: 0000-0003-1518-4677.
- Погодина Евгения Сергеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7938-9338. Researcher ID (WOS): E-9244-2014. Author ID (Scopus): 57194655594. ORCID: 0000-0001-8183-5103.
- Юрова Елена Валерьевна**, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 4779-1136. Researcher ID (WOS): D-6956-2017. Author ID (Scopus): 57219328888. ORCID: 0000-0001-7484-2671.
- Белобородов Евгений Алексеевич**, аспирант, научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6406-0513. Researcher ID (WOS): E-8072-2017. Author ID (Scopus): 57194654215. ORCID: 0000-0002-5666-5154.
- Сугак Дмитрий Евгеньевич**, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 5171-5159. ORCID: 0000-0002-3276-8976.
- Тумозов Иван Андреевич**, стажер-исследователь, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 3569-8723. ORCID: 0009-0002-6107-9261.
- Саенко Юрий Владимирович**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 5831-0291. Researcher ID (WOS): D-9789-2014. Author ID (Scopus): 10440760400. ORCID: 0000-0002-4402-1482.

Фомин Александр Николаевич, кандидат технических наук, директор, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). Author ID (Scopus): 56973686300. ORCID: 0000-0003-0826-1857.

ВКЛАД АВТОРОВ

Расторгуева Евгения Владимировна: написание и редактирование текста статьи, анализ полученных данных.

Погодина Евгения Сергеевна: редактирование текста статьи.

Юрова Елена Валерьевна: редактирование текста статьи.

Белобородов Евгений Алексеевич: редактирование текста статьи.

Сугак Дмитрий Евгеньевич: анализ полученных данных.

Тумозов Иван Андреевич: анализ полученных данных.

Саенко Юрий Владимирович: написание и редактирование текста статьи, доработка важного интеллектуального контента.

Фомин Александр Николаевич: анализ полученных данных.

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

Финансирование

Данное исследование было профинансировано Министерством высшего образования и науки Российской Федерации, грант № 123020700216-4 (FEUF-2023-0004).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgenia V. Rastorgueva, Junior Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): F-9859-2019. Author ID (Scopus): 36137821200. ORCID: 0000-0003-1518-4677.

Evgenia S. Pogodina, PhD, Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9244-2014. Author ID (Scopus): 5719465594. ORCID: 0000-0001-8183-5103.

Elena V. Iurova, Junior Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-6956-2017. Author ID (Scopus): 57219328888. ORCID: 0000-0001-7484-2671.

Evgeniy A. Beloborodov, Postgraduate, Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-8072-2017. Author ID (Scopus): 57194654215. ORCID: 0000-0002-5666-5154.

Dmitry E. Sugak, Junior Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3276-8976.

Ivan A. Tumozov, Research Intern, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0009-0002-6107-9261.

Yuri V. Saenko, DSc, Professor, Leading Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-9789-2014. Author ID (Scopus): 10440760400. ORCID: 0000-0002-4402-1482.

Alexander N. Fomin, PhD, Director, Senior Researcher, S.P. Kapitsa National Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). Author ID (Scopus): 56973686300. ORCID: 0000-0003-0826-1857.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgenia V. Rastorgueva: writing and editing of the manuscript, analysis of the data obtained.

Evgenia S. Pogodina: editing of the manuscript.

Elena V. Iurova: editing of the manuscript.

Evgeniy A. Beloborodov: editing of the manuscript.

Dmitry E. Sugak: analysis of the data obtained.

Ivan A. Tumozov: analysis of the data obtained.

Yuri V. Saenko: writing and editing of the manuscript, finalizing important intellectual content.

Alexander N. Fomin: analysis of the data obtained.

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 was funded by the Ministry of Higher Education and Science of the Russian Federation, grant No. 123020700216-4 (FEUF-2023-0004).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ONCOLOGY PRACTICE

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117

УДК: 618.19-006.6-08:575.224.22:615.28



Для цитирования: Филоненко Д.А., Орлова Р.В., Глузман М.И., Вахитова А.А., Горяинова А.Ю., Гречухина К.С., Быкonia И.И., Жукова Л.Г. Эффективность алпелисиба в условиях рационального применения метформина у пациентов с гормонозависимым HR+/HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутациями PIK3CA: ретроспективный анализ опыта нескольких российских центров. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 107–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117

For citation: Filonenko D.A., Orlova R.V., Gluzman M.I., Vakhitova A.A., Goryainova A.Yu., Grechukhina K.S., Bykonya I.I., Zhukova L.G. Efficacy of alpelisib with rational use of metformin in HR+/HER2- advanced breast cancer patients with PIK3CA mutations (m): retrospective analysis in routine practice of several Russian centers. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 107–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛПЕЛИСИБА В УСЛОВИЯХ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ м HR+/HER2- ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ PIK3CA: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА НЕСКОЛЬКИХ РОССИЙСКИХ ЦЕНТРОВ

Д.А. Филоненко¹, Р.В. Орлова², М.И. Глузман², А.А. Вахитова²,
А.Ю. Горяинова³, К.С. Гречухина¹, И.И. Быкonia¹, Л.Г. Жукова¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр.6

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, 56

³Клинический онкологический диспансер № 1
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Аннотация

Введение. Гипергликемия – on-target эффект алпелисиба, ранее было показано, что профилактическое применение метформина позволяет снизить частоту и степень гипергликемии (ГГ). В статье приведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости алпелисиба на фоне профилактического применения метформина. **Материал и методы.** Пациенты с HR+/HER2-метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с мутациями PIK3CA получали терапию алпелисибом 300 мг/сут в комбинации с фулвестврантом 500 мг внутримышечно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичными конечными точками были время без прогрессирования (ВБП) и частота возникновения ГГ III и IV степеней в различных группах риска. До начала терапии алпелисибом пациенты были стратифицированы на группы риска возникновения ГГ и назначался профилактический прием метформина. **Результаты.** В ретроспективный анализ включено 139 пациентов. Медиана ВБП составила 7 (ДИ 95 %: 5,0–8,9) мес. Риск возникновения ГГ оценен у 138 пациентов: низкий (n=47), умеренный (n=46), высокий (n=42) и у 3 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Гипергликемия всех степеней отмечена у 62 % пациентов, в том числе ГГ III степени – у 13 % пациентов, ГГ IV степени не отмечено ни у одного пациента. Редукция дозы алпелисиба до 250 мг потребовалась 10 % пациентов в связи с ГГ III степени, 3 (2 %) пациента прекратили терапию в связи с ГГ. Медиана ВБП в нашем исследовании больше, чем в исследовании BYLieve когорты C: 7 vs 5,6 мес. Мы предполагаем, что профилактика ГГ приводит к снижению необходимости редукции дозы и увеличению эффективности алпелисиба в отношении времени до прогрессирования. Более того, в отличие от исследования METALLICA, мы продемонстрировали, что группа низкого риска развития гипергликемии не нуждается в профилактическом применении метформина, так как более чем у половины (53 %) не отмечено развития ГГ. **Заключение.** Рациональное применение метформина у пациентов умеренного и высокого риска ГГ снижает частоту

✉ Филоненко Дарья Александровна, shubina_d@mail.ru

и степень развития ГГ, уменьшает частоту редукции дозы, за счет чего может приводить к увеличению эффективности алпелисиба. Пациенты низкого риска не нуждаются в профилактическом применении метформина.

Ключевые слова: алпелисиб, гипергликемия, метформин, рак молочной железы.

EFFICACY OF ALPELISIB WITH RATIONAL USE OF METFORMIN IN HR+/HER2- ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS WITH PIK3CA MUTATIONS (M): RETROSPECTIVE ANALYSIS IN ROUTINE PRACTICE OF SEVERAL RUSSIAN CENTERS

**D.A. Filonenko¹, R.V. Orlova², M.I. Gluzman², A.A. Vakhitova²,
A.Yu. Goryainova³, K.S. Grechukhina¹, I.I. Bykonya¹, L.G. Zhukova¹**

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova DZM
86, build. 6, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia

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

³Clinical Oncology Center No. 1
4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Background. Hyperglycemia (HG) is an on-target effect of ALP, and prophylactic with metformin was shown to decrease the rate and severity of HG. Here we present efficacy and safety of ALP in a large cohort of patients with rational approach to metformin usage based on risk factors of HG. **Material and Methods.** Patients (pts) with HR+/HER2- PIK3CAmut ABC were treated with ALP 300 mg orally and FUL 500 mg IM until disease progression or intolerance. The primary endpoints were progression free survival (PFS) and rate of grade 3/4 HG in different risk groups. Pts were stratified to risk groups of HG based on the algorithm before starting ALP and received MET for prevention of HG. **Results.** A cohort comprised 139 pts. The median PFS (mPFS) on ALP – was 7.0 (CI 95 %: 5.0–8.9). The risk of HG was assessed in 138 pts: low (47), moderate (46), and high (42) risk, and 3 pts with type 2 diabetes mellitus. Any grade HG was reported in 62 % pts, no cases HG G4 were detected. HG G3 was reported in 13 % pts; 10 % pts required ALP dose reduction to 250 mg due to HG G3; 3 pts (2 %) discontinued ALP due to HG. The mPFS in our analysis was longer than in BYlieve trial in cohort C: 7.0 vs 5.6 mo. We suggest that prophylactic of HG allowed maintenance of full dose of ALP in most patients and thus increased the efficacy of ALP. Furthermore, in contrast to the METALLICA trial we distinguished a low risk group (33 %) of pts who do not need the prophylactic use of MET. **Conclusion.** Rational use of MET in pts with moderate and high risk of HG reduces the frequency and severity of HG, decreases the rate of ALP dose reductions and as a result may increase the efficacy of ALP. Pts with low risk of HG don't need MET for HG prevention.

Key words: alpelisib, hyperglycemia, metformin, breast cancer.

Введение

Люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы (ГР+ HER2- РМЖ) – наиболее часто встречающийся подтип РМЖ, составляет более 70 % среди всех случаев [1]. Для данного подтипа РМЖ характерна высокая чувствительность опухоли к эндокринотерапии. Однако у 33–40 % пациентов с данным подтипов РМЖ выявляются мутации в гене PIK3CA, что приводит к активации пути PI3K/AKT/ mTOR и эндокринорезистентности [2, 3].

Алпелисиб селективно ингибирует альфа-изоформу каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3Ka), что приводит к усилению транскрипции эстрогенового рецептора

в клетках рака молочной железы и к преодолению гормонорезистентности. Противоопухоловое действие препарата реализуется через receptor инсулина: препарат блокирует receptor и тем самым инактивирует экспрессию белка глюкозного котранспортера, в результате глюкоза не может проникнуть внутрь клетки. При инактивации receptor инсулина возникает гипергликемия, патогенез которой аналогичен инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа.

Гипергликемия (ГГ) – одно из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии алпелисибом, которое приводит к снижению дозы, прерыванию и даже прекращению терапии. Частота гипергликемии, по данным исследований SOLAR 1

Таблица 1/Table 1

Время без прогрессирования в зависимости от интенсивности дозы алпелисиба
Progression-free survival depending on the dose intensity of alpelisib

Доза алпелисиба/Alpelisib dose	мВБП, мес/mPFS, month
Высокая доза, ≥248 мг/день/High dose, ≥248 mg/day	12,5
Низкая доза, <248 мг/день/Low dose, < 248 /mg/day	9,6

Примечания: мВБП – медиана времени без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Notes: mPFS – median of progression-free survival; created by the authors.

и BYLieve, достигает 64–66 %, из которых примерно у половины отмечается данное нежелательное явление III и IV степеней [4–6]. Гипергликемия III степени, согласно инструкции по применению алпелисиба, требует редукции дозы препарата [7]. H. Rugo et al. в исследовании SOLAR 1 показали, что редукция дозы алпелисиба приводит к снижению эффективности (табл. 1) [8].

Таким образом, крайне важными являются профилактика и своевременная коррекция нежелательных явлений, в первую очередь гипергликемии. Профилактика гипергликемии может позволить снизить необходимость редукции дозы алпелисиба и, потенциально, увеличить эффективность.

Российскими онкологами и эндокринологами был разработан Консенсус по профилактике гипергликемии на фоне терапии алпелисибом [9]. Ранее нами были опубликованы результаты успешного применения метформина для профилактики гипергликемии, согласно Консенсусу, на небольшой выборке пациентов ($n=18$) с ГР+ HER2- метастатическим РМЖ (мРМЖ) с мутациями гена PIK3CA (опыт МКНЦ им. А.С. Логинова) [10, 11]. В статье мы приводим ретроспективный анализ эффективности алпелисиба на фоне профилактического применения метформина в условиях реальной клинической практики в нескольких центрах в РФ у 139 пациентов (г. Москва, Санкт-Петербург и Краснодар).

Материал и методы

В нескольких центрах в РФ нами проведен ретроспективный анализ, основной целью которого было изучение эффективности и переносимости алпелисиба в комбинации с фулвострантом у пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями PIK3CA в условиях реальной клинической практики. Применялся следующий режим лечения: алпелисиб 300 мг/сут *per os*, ежедневно и фулвострант 500 мг внутримышечно в 1, 15 и 29-й день, далее каждые 28 дней. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичными конечными точками были медиана выживаемости без прогрессирования, объективный ответ, частота клинической пользы (полный ответ, частичный ответ и стабилизация ≥ 6 мес) и частота гипергликемии III и IV степеней. Эффективность терапии оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) с внутривенным

контрастированием, согласно критериям RECIST 1.1, каждые 3 мес.

Все пациенты получили предшествующую гормоно- и/или химиотерапию по поводу метастатической болезни. Мы выполнили ретроспективный анализ времени без прогрессирования (ВБП) в зависимости от линии терапии, в которой применялась комбинация алпелисиба с фулвострантом (во 2, 3, 4-й и в более поздних линиях); предшествующего применения фулвостранта, химиотерапии и эверолимуса. Дополнительно оценено ВБП в зависимости от длительности терапии CDK 4/6.

Токсичность оценивалась согласно критериям CTCAE v. 5.0. Профилактика и коррекция гипергликемии выполнялись согласно Консенсусу по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [9]. До начала терапии определялись группы риска развития гипергликемии и в зависимости от группы риска назначался профилактический прием метформина. Профилактика и коррекция сыпи проводились согласно Консенсусу по профилактике и лечению сыпи у пациентов, получающих алпелисиб [12]. Для профилактики сыпи назначался прием цетиризина 10 мг/сут *per os*, ежедневно в течение первых 4–8 нед терапии.

Для определения мутаций в гене PIK3CA применялась тест-система (cobas PIK3CA Test), исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Тестировались мутации в 1, 4, 7, 9 и 20 экзонах гена PIK3CA: R88Q в 1 экзоне, N345K в 4 экзоне, C420R в 7 экзоне, E542K, E545X, E545A, E545G и E545K, Q546E, Q546K, Q546L, Q546R, M1043I в 9 экзоне, мутаций M1043I, H1047L, H1047R, H1047Y и G1049R в 20 экзоне.

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.25. Использовали результаты регрессионного анализа. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового критерия. Оценивали выживаемость без признаков прогрессирования.

Результаты

С мая 2021 г. по апрель 2023 г. в анализ включено 139 пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями PIK3CA (табл. 2). Метастазирование в кости име-

Таблица 2/Table 2

Характеристики пациентов Characteristics of patients	
Характеристика/Characteristics	
Медиана возраста, лет/Median age, years	60 (34–84)
Женщины/Women	138
Мужчины/Men	1
<i>De novo</i> метастатическая болезнь/ <i>De novo</i> metastatic disease	38 (27 %)
Метастазы после первичного лечения/Metastases after primary therapy	101 (73 %)
Локализация метастазов/Localization of metastases	
Кости/Bones	118 (85 %)
Только кости/Only bones	12 (9 %)
Печень/Liver	90 (65 %)
Легкие/Lungs	57 (41 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	52 (37 %)
Головной мозг/Brain	6 (4 %)
Количество зон метастазов/Number of metastases zones	
1	12 (9 %)
2 и более/2 or more	127 (91 %)

Примечания: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Терапия по поводу мРМЖ, предшествующая назначению алпелисиба Therapy for metastatic breast cancer prior to the appointment of alpelisib

Предшествующая терапия/Previous therapy	
Медиана количества линий предшествующей терапии по поводу метастатической болезни/ Median of the number of lines of previous therapy for metastases disease	3 (1–9)
Линия применения алпелисиба/Alpelisib usage line	
2-я линия/2 line	45 (32 %)
3-я линия/3 line	35 (25 %)
4-я и последующие/4 and more	59 (42 %)
CDK 4/6 + гормонотерапия/CDK 4/6 + hormone therapy	123 (89 %)
Палбоциклиб + ИА /Palbociclib + AIs	40 (33 %)
Рибоциклиб + ИА/Ribociclib + AIs	34 (28 %)
Абемациклиб + ИА/Abemaciclib + AIs	3 (2 %)
Палбоциклиб + фульвстрант/Palbociclib + Fulvestrant	24 (20 %)
Рибоциклиб + фульвстрант/Ribociclib + Fulvestrant	17 (14 %)
Абемациклиб + фульвстрант/Abemaciclib + Fulvestrant	5 (4 %)
Длительность терапии CDK 4/6/Duration of therapy with CDK 4/6	
≤6 мес/months (2)етастases6 мес/months)	36 (30 %)
>6 (7)етастases54 мес/months)	87 (70 %)
Гормонотерапия/Hormone therapy	
Фульвстрант/Fulvestrant	83 (55 %)
Эверолимус/Everolimus	24 (21 %)
И фульвстрант и эверолимус/Both Fulvestrant and Everolimus	19 (15 %)
Химиотерапия по поводу метастатической болезни/Chemotherapy for metatstases disease	
Да/Yes	77 (55 %)
Нет/No	62 (45 %)

Примечание: мтс – метастазы; таблица составлена авторами.

Note: mts – metastases; created by the authors.

лось у 85 % пациентов, другими наиболее частыми зонами метастазирования были печень, легкие и лимфатические узлы. Следует отметить, что одна зона метастазирования встречалась лишь у 9 % пациентов, при этом чаще всего это были метастазы в кости. *De novo* метастатическая болезнь отмечена

практически в три раза реже, чем прогрессирование после первичного лечения.

Все пациенты получили гормоно- и/или химиотерапию по поводу метастатической болезни. Характеристика предшествующей терапии представлена в табл. 3. По поводу мРМЖ химиоте-

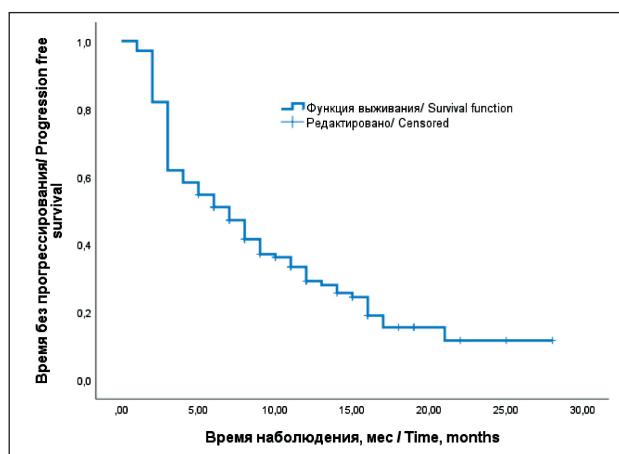


Рис. 1. Медиана времени без прогрессирования в общей группе. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Median progression-free time in the overall group.
Note: created by the authors

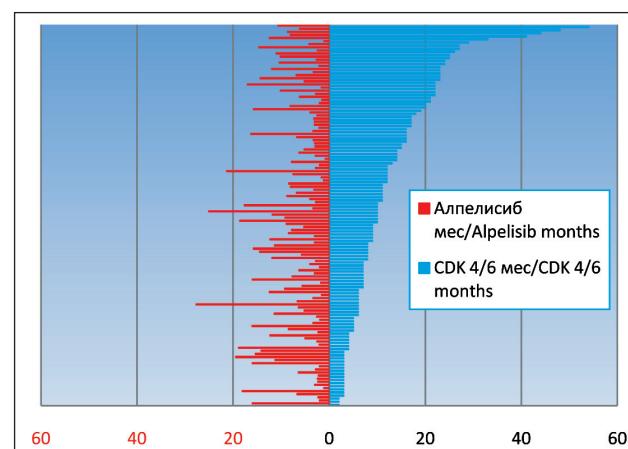


Рис. 2. Длительность терапии и-CDK4/6 и терапии алпелисибом. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. The duration of CDK 4/6 and alpelisib.
Note: created by the authors

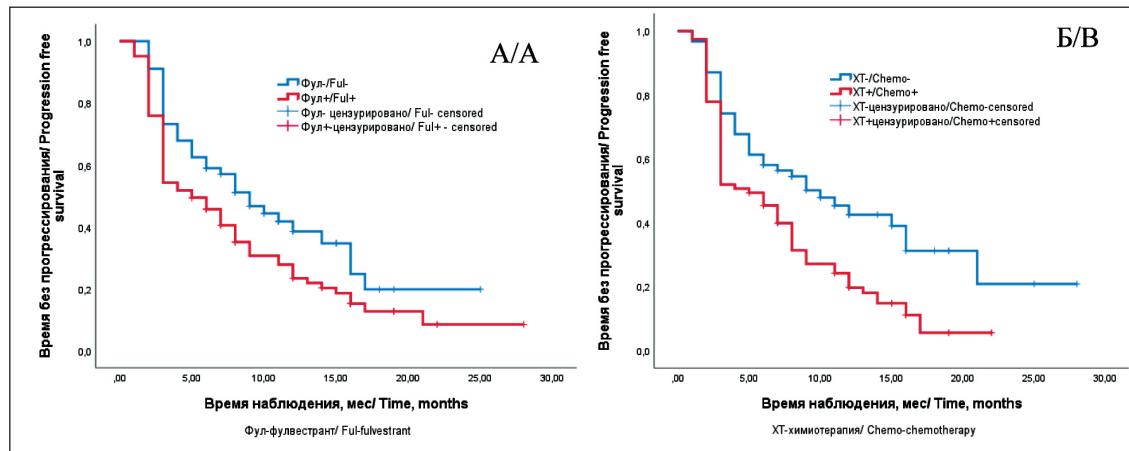


Рис. 3. Время без прогрессирования в зависимости от предшествующей терапии фулвистрантом (А) и химиотерапии (Б).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig 3. Progression free survival time depending on prior fulvestrant therapy (A) and chemotherapy (B). Note: created by the authors

рапию получили более половины пациентов, а предшествующую терапию ингибиторами CDK 4/6 (и-CDK 4/6) – 123 из 139 (89 %) пациентов. Комбинация алпелисиба с фулвистрантом чаще всего применялась в поздних линиях лечения (в 4 и более). Следует отметить, что предшествующую терапию фулвистрантом (либо в монотерапии, либо в комбинации с и-CDK4/6) получали 55 % пациентов, 17 % пациентов получили терапию эверолимусом, который так же, как и алпелисиб, блокирует PI3K/AKT/ mTOR- путь активации опухолевой клетки.

Срез данных выполнен в октябре 2023 г. Длительность терапии составила от 21 дня до 35 мес, в среднем пациенты получили 7 курсов терапии алпелисибом (1 курс – 28 дней). Эффективность лечения оценена у 119 из 123 пациентов, полных ответов не отмечено, частичная регрессия – у 21 (18 %) пациента, стабилизация болезни – у 58 (49 %), прогрессирование – у 40 (34 %) пациентов. Частота клинической пользы (частичная регрессия и ста-

билизация болезни ≥ 6 мес) отмечена у 81 (58 %) пациента. К октябрю 2023 г. прогрессирование болезни отмечено у 104 пациентов, 35 продолжают терапию без прогрессирования. Медиана времени без прогрессирования составила 7,0 мес (ДИ 95 %: 5,0–8,9) (рис. 1).

Как было отмечено выше, более половины (55 %) пациентов получили фулвистрант в предшествующих линиях лечения в комбинации с и-CDK 4/6 либо в качестве монотерапии. Мы проанализировали эффективность комбинации алпелисиба с фулвистрантом у пациентов, не получавших и получавших фулвистрант ранее, нами выявлены статистически значимые различия по показателям медиан времени без прогрессирования: 9,0 vs 5,0 мес ($p=0,034$) (рис. 2). Более половины (55 %) пациентов получила химиотерапию по поводу метастатической болезни до применения алпелисиба, что статистически значимо снизило эффективность терапии по показателям медиан ВБП: 10,0 vs 5,0 мес ($p=0,02$) (рис. 3).

Таким образом, предшествующая терапия фулвестрантом и химиотерапия по поводу метастатической болезни снижают эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом, из чего следует, что, по возможности, необходимо планировать терапию и не использовать фулвестрант ранее в монотерапии или в комбинации с и-CDK 4/6 при известном наличии мутации в гене *PIK3CA*, и применение химиотерапии рекомендуется отложить до более поздних линий лечения.

Принято считать, что при лечении люминального мРМЖ чувствительность опухоли к гормонотерапии определяется длительностью проводимой терапии до прогрессирования заболевания. В связи с вышеизложенным мы проанализировали зависимость эффективности терапии алпелисибом от длительности терапии и-CDK 4/6 и выявили, что пациенты с длительным ответом на терапию алпелисибом в комбинации с фулвестрантом встречались как в группе пациентов с длительным ответом на терапию и-CDK 4/6 (длительность терапии >6 мес), так и в группе пациентов с быстрым прогрессированием на фоне терапии и-CDK 4/6 (длительность терапии и-CDK 4/6 ≤ 6 мес) (рис. 2). Таким образом, можно сделать предположение, что алпелисиб позволяет преодолевать резистентность к гормонотерапии.

Отдельно следует отметить эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом в зависимости от линии применения. При назначении алпелисиба во второй линии лечения ВБП увеличивается в два раза по сравнению с применением в 3-й и более поздних линиях лечения: медиана ВБП при применении алпелисиба во 2-й линии лечения составила 10,0 мес, а в 3-й и более поздних линиях – 6,0 мес соответственно ($p=0,034$) (рис. 4).

Полученная нами медиана ВБП при применении комбинации алпелисиба с фулвестрантом во 2-й линии сопоставима с данными исследования BYLieve когорты А.

На момент анализа медиана общей выживаемости не достигнута, к октябрю 2023 г. из 139 пациентов, включенных в исследование, констатировано только 57 летальных исходов.

До начала терапии у всех пациентов был определен риск развития гипергликемии: низкий,

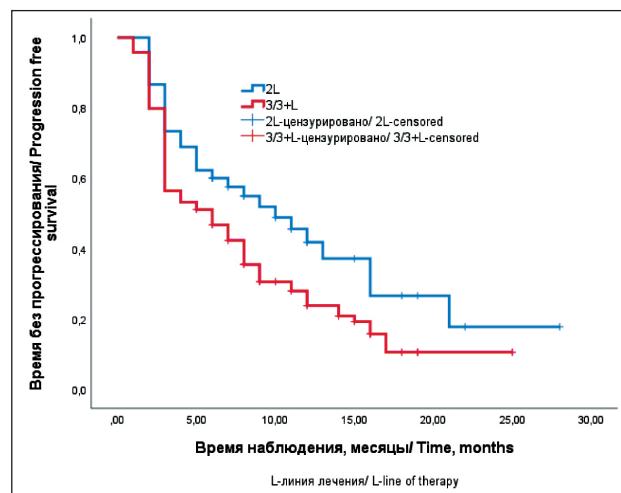


Рис. 4. Время без прогрессирования на фоне терапии алпелисибом с фулвестрантом в зависимости от линии лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 4. Progression free survival time depending on the line of therapy in which patients received ALP + FUL.
Note: created by the authors

умеренный и высокий, согласно Консенсусу по гипергликемии [9]. При распределении на группы риска учитывались три параметра: индекс массы тела, гликированный гемоглобин и глюкоза плазмы натощак. Пациентам низкого риска ($n=47$) начинали терапию алпелисибом без профилактического применения метформина, умеренного ($n=46$) и высокого ($n=42$) – на фоне приема метформина. В группу высокого риска вошли три пациента, у которых ранее уже был установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. Гипергликемия была оценена у 137 из 138 пациентов и выявлена у 86 (62 %) из 138 больных. Следует отметить, что случаев гипергликемии IV степени не отмечено. Гипергликемия III степени регистрировалась у 16 из 138 пациентов, II степени – у 27 пациентов, I степени – у 43 (табл. 4). Ожидаемо наибольшая частота возникновения гипергликемии III степени отмечена у пациентов с существующим СД 2-го типа (у 67 %) и в группе высокого риска (у 19 %). Отдельного внимания заслуживает тот факт, что в группе низкого риска, в отсутствие, согласно Консенсусу, профилактического приема метформина, более чем

Таблица 4/Table 4

Частота возникновения гипергликемии в зависимости от группы риска
The frequency of hyperglycemia, depending on the risk group

Риск оценен у 138 из 139/The risk is assessed by	Нет ГГ/ Without hyperglycemia	1–2 степень/ 1–2 grade	3 степень/ 3 grade
Низкий/Low ($n=47$)	27 (57 %)	19 (40 %)	1 (2 %)
Умеренный/Medium($n=46$)	19 (41 %)	22 (48 %)	5 (11 %)
Высокий/High ($n=42$)	6 (14 %)	28 (67 %)	8 (19 %)
Сахарный диабет 2-го типа/Type 2 diabetes ($n=3$)	–	1 (33 %)	2 (67 %)

Примечания: ГГ – гипергликемия; таблица составлена авторами.

Notes: HG – hyperglycemia; created by the authors.

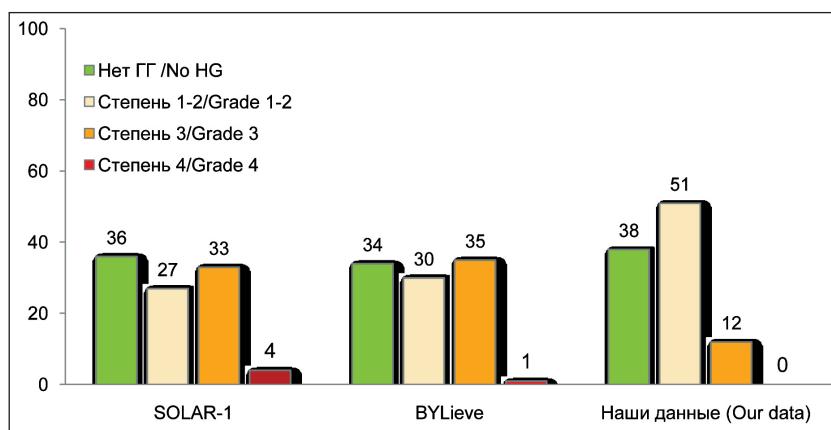


Рис. 5. Частота гипергликемии в нашем исследовании по сравнению с данными исследований SOLAR1 и BYLieve.

Примечания: ГГ – гипергликемия; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. The frequency of hyperglycemia in our trial in comparison with the data of SOLAR 1 and BYLieve trial

Notes: HG – hyperglycemia; created by the authors

у половины (53 %) пациентов не отмечено развития гипергликемии.

В связи с гипергликемией III степени 16 пациентам выполнена редукция дозы алпелисиба на один дозовый уровень – до 250 мг/сут, 3 пациента прекратили терапию алпелисибом в связи с гипергликемией. Для купирования гипергликемии дополнительно применялись метформин (у 45 из 138 пациентов), дапаглифлозин (у 5 из 138), эмпаглифлозин (у 18 из 138), линаглиптин (у 3 из 138) и инсулин (у 6 из 138). Новых неожиданных нежелательных явлений (НЯ) при применении комбинации алпелисиб + фулвестрант в рутинной практике в трех регионах РФ отмечено не было.

Дискуссия

В нашем анализе подтверждена эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*, медиана ВБП в общей группе составила 7,0 мес. При непрямом сравнении медиана ВБП в нашем ретроспективном анализе была даже несколько выше, чем в исследовании BYLieve в когорте С: 7,0 vs 5,6 мес соответственно. При подгрупповом анализе мы показали, что эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом выше при назначении в более ранней линии терапии: медиана ВБП составила 10,0 vs 6,0 мес во 2L vs 3L+ соответственно. Полученные нами данные об эффективности алпелисиба во 2-й линии лечения сопоставимы с данными исследования BYLieve в когорте А, однако также отмечается более высокая медиана ВБП в нашем анализе данных: 10,0 vs 8,0 мес соответственно [13]. Мы предполагаем, что более высокая эффективность в исследовании могла быть связана с успешной профилактикой гипергликемии. Профилактическое применение метформина, согласно российскому консенсусу, позволило существенно снизить частоту возникновения гипергликемии III степени, по сравнению с данными исследований SOLAR 1 и BYLieve: 12 vs 33–35 % соответственно. Также следует отметить, что ни у одного пациента в нашей работе не отмечено гипергликемии IV степени, в то время

как в приводимых нами исследованиях частота гипергликемии IV степени составляет 1–4 % соответственно (рис. 5).

Полученные различия связаны с тем, что в исследованиях SOLAR 1 и BYLieve коррекция гипергликемии проводилась при ее возникновении, а с профилактической целью гипогликемические препараты не назначались. Таким образом, профилактическое применение метформина, с учетом исходного метаболического статуса, позволяет снизить частоту возникновения гипергликемии и необходимость редукции дозы алпелисиба в случае ее возникновения.

Тем не менее следует отметить, что частота возникновения гипергликемии в нашем ретроспективном анализе данных оказалась существенно ниже, чем в исследованиях SOLAR 1 и BYLieve, однако выше, чем в исследовании METALLICA [14]. Данные различия связаны с тем, что в исследовании METALLICA, в отличие от нашей практики, всем пациентам вне зависимости от исходного метаболического статуса назначался профилактический прием метформина в дозе 2 000 мг в сутки. Частота гипергликемии III и IV степеней в исследовании METALLICA составила 5,9 %, что более чем в 2 раза ниже, чем в нашем ретроспективном анализе данных. На первый взгляд можно сделать вывод, что с учетом данных исследования METALLICA всем пациентам вне зависимости от исходного метаболического статуса следует назначать профилактический прием метформина. Однако следует принимать во внимание, что метформин вызывает такие нежелательные явления, как диарея, снижение веса и потеря аппетита. Также необходимо помнить, что для применения метформина имеются ограничения по клиренсу креатинина, что может быть противопоказанием для назначения метформина в терапевтической дозе 2 000 мг в сут. Таким образом, в рутинной клинической практике зачастую невозможно применять метформин в такой высокой дозе всем пациентам. Именно поэтому полученные нами данные крайне важны в рутинной клинической практике, так как мы применяли более персонифицированный подход

Таблица 5/Table 5

Эффективность алпелисиба в зависимости от предшествующей терапии, сравнение наших данных и данных исследований

The effectiveness of alpelisib depending on previous therapy, a comparison of our data and research data

Медиана ВБП/Median PFS	Наши данные/Our data	BYLieve	Real-World Analysis [17]
Фулвестрант ранее/Fulvestrant above	5,0 мес/months	5,4 мес/months	—
Химиотерапия ранее/Chemotherapy above	5,0 мес/months	5,6 мес/months	4,7 мес/months

Примечания: ВБП – выживаемость без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Note: PFS – progression-free survival; created by the authors.

для профилактики ГГ. В нашем ретроспективном анализе данных в группе низкого риска профилактический прием метформина не назначался, при этом только у 47 % отмечено развитие ГГ. Следует отметить, что у остальных 20 (53 %) пациентов в группе низкого риска без профилактического применения метформина случаев ГГ не отмечено.

Следует признать, что наши предположения о более высокой эффективности алпелисиба за счет эффективной профилактики гипергликемии не нашли подтверждения по результатам объединенного анализа данных исследований SOLAR 1 и BYLieve, доложенных на SABCS 2023 H. Rugo. В представленном анализе было показано, что снижение дозы алпелисиба не влияет на эффективность: отношение рисков для ВБП было примерно равно 1,0 в группах с редукцией дозы и без редукции, т. е. отличия не являются статистически значимыми [15]. Тем не менее большая безопасность терапии алпелисибом на фоне профилактического применения метформина представляется нам весомым доводом в пользу такого подхода в рутинной клинической практике.

Оптимальное время применения (линия терапии) алпелисиба остается предметом дискуссии. При подгрупповом анализе в зависимости от предшествующей терапии мы получили результаты, сопоставимые с данными литературы (табл. 5). Нами продемонстрированы значимые различия медиан ВБП у пациентов, которым проводилась и не проводилась ранее терапия фулвестрантом и химиотерапия по поводу метастатической болезни: 9,0 vs 5,0 мес ($p=0,034$) и 10,0 vs 5,0 мес. ($p=0,002$) соответственно. Таким образом, при планировании гормонотерапии у пациентов с ГР+ HER2-мРЖМ с мутациями *PIK3CA* рекомендуется назначение CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы, а фулвестрант оставлять для применения в комбинации с алпелисибом. В то же время результаты исследования показали, что применение алпелисиба с фулвестрантом возможно и эффективно и после применения фулвестранта ранее. В нашем исследовании 55 % пациентов получали фулвестрант ранее, и тем не менее медиана ВБП при применении алпелисиба с фулвестрантом составила 5 мес.

Интересными представляются и результаты применения комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов, ранее уже получивших по поводу

мРЖМ химиотерапию. В клинической практике химиотерапия применяется после исчерпанности всех линий гормонотерапии, гормонорезистентности и при развитии висцерального криза, в связи с чем данная опция может свидетельствовать о предлеченности пациентов. В нашем исследовании 33 % пациентов получали в предшествующих линиях химиотерапию, и, несмотря на это, комбинация алпелисиба с фулвестрантом позволила получить медиану ВБП 5,0 мес, что сопоставимо с результатами других исследований.

Как известно, на протяжении последних лет стандартом 1-й линии лечения пациентов с ГР+ HER2- мРЖ является применение и-CDK4/6. В анализируемой нами популяции терапию и-CDK4/6 получили 89 % пациентов. Пациенты с длительным ответом на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом были как среди пациентов, длительно получавших терапию и-CDK 4/6 (длительность терапии составила более 6 мес), так и среди пациентов, у которых продолжительность терапии составила меньше 6 мес. Полученные нами результаты сопоставимы с данными post hoc анализа исследования BYLieve, представленного S. Chia et al. в 2021 г. на ASCO Annual Meeting [16]. В исследовании BYLieve длительность терапии и-CDK4/6 не влияла на эффективность лечения алпелисибом: в группе с длительностью терапии ≥ 380 дней медиана ВБП составила 8 мес, в группе < 380 дней – 7 мес ($p=0,9$), на основании чего был сделан вывод, что ВБП на фоне терапии алпелисибом не зависит от длительности терапии CDK 4/6 ингибиторами.

Заключение

Данные реальной клинической практики трех регионов Российской Федерации подтверждают эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с ГР+HER2- мРЖ с мутациями в гене *PIK3CA*. При этом результаты нашего исследования демонстрируют, что рациональное использование метформина у пациентов умеренного и высокого риска гипергликемии уменьшает частоту ее развития и степень выраженности. Подобный подход приводит к снижению необходимости редукции дозы и, как это нами продемонстрировано, увеличению эффективности алпелисиба в отношении увеличения времени

до прогрессирования. Также нами еще раз подтверждено, что пациенты низкого риска развития гипергликемии не нуждаются в профилактическом применении метформина. Несмотря на то, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом позволяет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5). doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Mollon L., Aguirre A., Anderson E., Dean J., Davis L., Warholak T., Aizer A.A., Platt E., Bardiya A., Tang D. A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2018; 78(s13): 1207.
- Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Лысенко А.Н., Зукофф А.В., Мурнова Ю.Н., Россока Е.И., Бахарев С.Ю., Басова Е.А., Касмынина Т.А., Шумская И.С., Бакшун Я.И., Мусаева Х.С., Хасанова А.И., Дмитриев В.Н., Болиева М.Б., Гадзаева К.Х., Петренко О.Л., Максимов Д.А., Владимиров В.И., Гольберг В.Е., Попова Н.О., Кибисхева М.В., Хамгоков З.М., Васильев А.Е., Невлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормоназависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная онкология. 2021; 23(1): 61–67. [Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Lysenko A.N., Zukov R.A., Zyuzyukina A.V., Muranova Yu.N., Rossokha E.I., Bakharev S.Y., Basova E.A., Kasmynina T.A., Shumskaya I.S., Bakshun Ya.I., Musaeva K.S., Khasanova A.I., Dmitriev V.N., Bolieva M.B., Gadzaeva C.H., Petrenko O.L., Maksimov D.A., Vladimirov V.I., Goldberg V.E., Popova N.O., Kibisheva M.V., Khamgokov Z.M., Vasiliev A.E., Iyeleva A.G., Imanitov E.N. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. Journal of Modern Oncology. 2021; 23(1): 61–67. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.1.
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A., Rubovszky G., Yamashita T., Kaufman B., Lu Y.S., Inoue K., Pápai Z., Takahashi M., Ghaznawi F., Mills D., Kaper M., Miller M., Conte P.F., Iwata H., Rugo H.S. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021; 32(2): 208–17. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
- Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P., Park Y.H., Prat A., Bachet T., Juric D., Turner N., Sophos N., Zarate J.P., Arce C., Shen Y.M., Turner S., Kanakamedala H., Hsu W.C., Chia S. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 489–98. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(5). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00194-7.
- Инструкция по применению лекарственного препарата. Пикрэй (алпелисиб). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [*Instructions for use of the medicinal product. Picrav (alpelisib)*. Ministry of Health of the Russian Federation (in Russian)]. [Internet]. URL: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cj4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006279/InstrImg_2020_9_3_1460585%D0%9B%D0%9F-006279\[2020\]_0.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cj4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006279/InstrImg_2020_9_3_1460585%D0%9B%D0%9F-006279[2020]_0.pdf). [cited 2024 Dec 05].
- Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerdá H., Toledano I., Stemmer S.M., Jurado J.C., Juric D., Mayer I., Ciruelos E.M., Iwata H., Conte P., Campone M., Wilke C., Mills D., Lteif A., Miller M., Gaudenzi F., Loibl S. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(8): 1001–10. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.001.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоюрцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А., Тюляндина С.А., Чубенко В.А. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная онкология. 2020; 22(4): 56–59. [Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganishina I.P., Troschina E.A., Tjulandina S.A., Chubenko V.A. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22(4): 56–59. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566.
- Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатыкова Е.И., Арутюнян Э.А., Волкова Е.И., Жукова Л.Г. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы мутацией PIK3CA: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2021; (20): 75–82. [Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A., Volkova E.I., Zhukova L.G. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. Medical Council. 2021; (20): 75–82. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-20-75-82.
- Filonenko D., Zhukova L. Prophylactic use of metformin in patients on alpelisib treatment. *J Clin Oncol.* 2022; 40(s16). doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13040.
- Шлыков Й.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А., Миченко А.В., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Д.А. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная онкология 2021; 23(4): 572–76. [Shlykov I.L., Garanina O.E., Artamonova E.V., Ganishina I.P., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Michenko A.V., Semiglazova T.Y., Filonenko D.A. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. Journal of Modern Oncology. 2021; 23(4): 572–76. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201275.
- Chia S., Neven P., Ciruelos E.M., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Prat A., Park Y.H., Juric D., Turner N.C., Chattar Y., Patino H., Akdere M., Rugo H. Alpelisib + endocrine therapy in patients with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(s16). doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1078.
- Borrego M.R., Tolosa P., Blanch S., Fernández A., Urriticoechea A., Blanca I., Saura C., Rojas B., Bermejo B., Ponce J., Gíon M., Llabres E., Galve E., Cueva J.F., López A., Alonso-Romero J.L., González-Santiago S., De Dueñas E.M., Peralta F.G., Ciruelos E., Pérez-García J.M., Llombart-Cussac A., Cortés J. Metformin (MET) for the prevention of alpelisib (ALP)-related hyperglycemia (HG) in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR[+]) HER2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): The METALLICA study. *SABCS.* 2023; 83(5s). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-PD8-02.
- Rugo H., Gennari A., Chia S., Juric D., Vasan N., Kümmel Sh., Neven P., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Razavi P., Singh J., Chattar Y., Akdere M., Ciruelos E. Effect of Alpelisib Dose Modification for AE Management on Progression-Free Survival and Treatment Duration in SOLAR-1 and BYLieve Clinical Trials. *SABCS.* 2023.
- Rugo H.S., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Juric D., Bachet T., Rugo H.S., Ciruelos E., Lerebours F., Prat A., Akdere M., Arce C., Gu E., Turner N.C. Impact of Duration of Prior Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Therapy on Alpelisib Benefit in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) From BYLieve. *ASCO.* 2021; 39(s15). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1060.

Поступила/Received 27.05.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 02.12.2024
Принята к публикации/Accepted 16.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филоненко Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7224-3111.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4447-9458.

Глузман Марк Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий 12-м химиотерапевтическим отделением, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Вахитова Альмира Альбердовна, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; онколог, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1321-3657.

Горянинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер № 1; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0001-7127-7945.

Гречухина Катерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0616-5477.

Быкона Ирина Игоревна, ординатор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-0892-4315.

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

ВКЛАД АВТОРОВ

Филоненко Дарья Александровна: разработка концепции и дизайна научной работы, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: сбор данных, статистическая обработка, переработка статьи.

Глузман Марк Игоревич: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Вахитова Альмира Альбердовна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Горянинова Алла Юрьевна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Гречухина Катерина Сергеевна: сбор данных, обзор литературы, разработка концепции и дизайна научной работы.

Быкона Ирина Игоревна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Жукова Людмила Григорьевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Daria A. Filonenko, MD, PhD, Head of the Day Hospital, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7224-3111.

Rashida V. Orlova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg University; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4447-9458.

Mark I. Gluzman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head of the 12th Chemotherapy Department, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Almira A. Vakhitova, Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Oncologist, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1321-3657.

Alla Yu. Goryainova, MD, Head of the Coordination Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncology Center No 1; Assistant, Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0001-7127-7945.

Katerina S. Grechukhina, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0616-5477.

Irina I. Bykonya, MD, Resident, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-0892-4315.

Liudmila G. Zhukova, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daria A. Filonenko: study concept and design, statistical processing, drafting of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data collection, statistical processing, revision of the manuscript.

Mark I. Gluzman: data collection, statistical processing, literature review.

Almira A. Vakhitova: data collection, statistical processing, literature review.

Alla Yu. Goryainova: data collection, statistical processing, literature review.

Katerina S. Grechukhina: data collection, literature review, study concept and design.

Irina I. Bykonya: data collection, statistical processing, literature review.

Liudmila G. Zhukova: study supervisin, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Журман В.Н. Региональный опыт химиотерапевтического лечения первого рецидива рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 118–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-118-128
For citation: Zhurman V.N. Experience of using chemotherapy treatment for the first recurrence of ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 118–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-118-128

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман^{1,2}

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. Островского, 2

Аннотация

Введение. Основная задача лечения больных с рецидивом рака яичников – продление жизни и улучшение ее качества. Подходы к лечению рецидивирующего рака яичников за последнее десятилетие изменились, выбор противоопухолевой лекарственной терапии обусловлен длительностью бесплатного интервала и применением таргетной терапии бевацизумабом или олапаривом. Схемы лечения рецидивов не унифицированы, и результаты лечения противоречивы. **Цель исследования** – проанализировать результаты применения различных схем химиотерапии у больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатного интервала. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ первого рецидива рака яичников у 446 больных, получавших лечение на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–21 гг. Больные разделены на четыре группы в зависимости от схем химиотерапии: 1-я – препараты платины и таксаны; 2-я – препараты платины и таксаны с бевацизумабом; 3-я – препараты платины и нетаксановые агенты с бевацизумабом; 4-я – монотерапия неплатиновыми агентами с бевацизумабом. **Результаты.** Достоверные преимущества безрецидивной выживаемости после второй линии химиотерапии (ВБП2) наблюдались у пациенток группы с платинорезистентным рецидивом, получавших лечение по 4-й схеме. У пациенток с платиночувствительным рецидивом были лучшие показатели при лечении по 3-й схеме, при повторной циторедукции с последующей химиотерапией с бесплатиновым интервалом 6–12 и 12–24 мес при назначении любой платиносодержащей схемы химиотерапии. При бесплатиновом интервале более 24 мес достоверные преимущества наблюдались при комбинации препаратов платины и таксанов с бевацизумабом. У пациенток без операции достоверные преимущества во всех трех интервалах были при назначении комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумабом. Отмечена тенденция к увеличению ВБП2 у больных с серозной карциномой яичников low-grade по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. Отмечены лучшие показатели безрецидивной выживаемости при поддерживающей терапии олапаривом. **Заключение.** При локализованном рецидиве рака яичников и бесплатиновом интервале более 6 мес целесообразно выполнение повторной циторедукции с последующей химиотерапией с учетом длительности бесплатинового интервала. Назначение PARP-ингибиторов в поддерживающей терапии платиночувствительного рецидива рака яичников улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, химиотерапия, препараты платины, таксаны, бевацизумаб, олапарив, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

EXPERIENCE OF USING CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR THE FIRST RECURRENCE OF OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman^{1,2}

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

Abstract

Background. The main goal of treating patients with recurrent ovarian cancer is to prolong life and improve its quality. Approaches to the treatment of recurrent ovarian cancer have changed over the past decade. The choice of antitumor drug therapy is determined by the duration of platinum-free interval and the use of targeted therapy with bevacizumab or olaparib. Treatment regimens for relapses are not unified and treatment outcomes are contradictory. **Aim:** to analyze treatment outcomes of different chemotherapy regimens in patients with the first recurrence of ovarian cancer, depending on the duration of platinum-free interval. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the first recurrence of ovarian cancer in 446 patients treated at the Primorsky Regional Oncology Center in the period 2004–2021 was carried out. All patients were divided into two groups depending on the treatment option for relapse: repeated cytoreduction followed by chemotherapy or only second-line chemotherapy, and into four groups depending on the chemotherapy regimens: 1 – platinum and taxane agents; 2 – platinum and taxane agents with bevacizumab; 3 – platinum agents and non-taxane agents with bevacizumab; 4 – monotherapy with non-platinum agents with bevacizumab. **Results.** Significant advantages in progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS-2) were observed in patients with platinum-resistant relapse after the 4th chemotherapy regimen. Patients with platinum-sensitive relapse had the best treatment outcomes after the 3rd chemotherapy regimen and repeated cytoreduction followed by chemotherapy with a platinum-free interval of 6–12 months and 12–24 months with any platinum-containing chemotherapy regimen. In the platinum-free interval of more than 24 months, significant benefits were observed with a combination of platinum and taxane agents + bevacizumab. In the group of patients without surgery, there were significant benefits in all three intervals when prescribing a combination of platinum and non-oxane agents ± bevacizumab. There was a tendency to increase PFS-2 in patients with low-grade serous ovarian carcinoma compared with patients with high-grade serous carcinoma. The best rates of relapse-free survival were noted with maintenance therapy with olaparib. **Conclusion.** In patients with localized recurrence of ovarian cancer and a platinum-free interval of more than 6 months, it is advisable to perform repeated cytoreduction followed by chemotherapy, taking into account the duration of the platinum-free interval. The administration of PARP inhibitors in the maintenance therapy of platinum-sensitive recurrence of ovarian cancer improves treatment results.

Key words: ovarian cancer, recurrence, chemotherapy, platinum drugs, taxanes, bevacizumab, olaparib, overall survival, progression-free survival.

Введение

Несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств и применение современных комбинаций химиотаргетной терапии, у 70 % больных раком яичников (РЯ) поздних стадий возникает прогрессирование заболевания [1]. Основная задача лечения больных с рецидивом РЯ – продление жизни и улучшение ее качества. Подходы к лечению рецидивирующего рака яичников (РРЯ) в последнее десятилетие определяются длительностью бесплатинового интервала и особенностями первичного лечения. В настоящее время химиотерапия (ХТ) на основе платины предлагается всем больным при наличии шансов, что будет получен ответ на эту терапию. Перерыв между назначением препаратов платины является лишь одним из многих факторов, влияющих на возможность их повторного использования. Бевацизумаб усиливает ответ на химиотерапию

независимо от цитотоксического режима и может быть полезен пациенткам с полисерозитами. При РРЯ высокой степени злокачественности, который дает ответ на платиносодержащую ХТ, может быть предложена поддерживающая терапия PARP-ингибитором (олапаривом), независимо от наличия мутаций в генах *BRCA1/2* [2, 3].

Пациентки с РРЯ могут быть разделены на три группы: 1) больные с платинорефрактерным заболеванием, когда рецидив возникает на 1-й линии химиотерапии или в течение 1 мес после лечения; 2) больные с платинорезистентным заболеванием, когда рецидив возникает в течение <6 мес от первичного лечения; 3) больные с платиночувствительным заболеванием, когда рецидив возникает в течение 6 мес и более от первичного лечения. В настоящее время пациенткам с бесплатиновым интервалом 6 мес и более назначается химиотерапия на основе платины до развития резистентности

[4]. Последовательное использование схем химиотерапии и включение молекулярно-тартгетных препаратов как отдельно, так и в комбинации с ХТ за последнее десятилетие значительно увеличили медиану выживаемости больных [5].

В исследовании CALYPSO/AGO-OVAR 2.9 при оценке эффективности и безопасности химиотерапии у 976 больных РЯ, чувствительным к препаратам платины, показано, что комбинация карбоплатина и пегилированного липосомального доксорубицина эффективнее комбинации карбоплатина и паклитаксела при рецидивах РЯ с бесплатиновым интервалом 6–24 мес, ВБП в группе доксорубицина была значимо выше, чем в группе паклитаксела ($OP=0,8$; 95 % ДИ 0,7–0,9; $p=0,005$); медиана ВБП составила 11,3 и 9,4 мес соответственно. Во второй группе также чаще наблюдали тяжелую негематологическую токсичность (36,8 vs 28,4 %; $p<0,01$) [6].

Карбоплатин в комбинации с доксорубицином и бевацизумабом был более эффективен по сравнению с комбинацией карбоплатин с гемцитабином и бевацизумабом у пациенток с рецидивом РЯ, медиана ВБП составила 13,3 и 11,7 мес соответственно ($OP=0,807$; 95 % ДИ 0,7–0,9; $p=0,0128$). Антрациклины чуть более эффективны в комбинации с платиной во II линии, показывая значительное улучшение ВБП у пациенток, ранее проходивших антиангидиогенную терапию [7]. Повторение предыдущей линии химиотерапии с включением карбоплатина и паклитаксела оптимально только при длительности ВБП более 24 мес [8]. В исследовании SOLO-1 показано, что поддерживающая терапия олапаривом имеет значительное преимущество по отдаленным результатам и не оказывает отрицательного влияния на эффективность последующего лечения [9]. Кроме того, отмечено, что более раннее прогрессирование (во время поддерживающей терапии олапаривом) приводит к уменьшению времени до второй последующей терапии [10].

По-прежнему нет единого мнения об эффективности той или иной комбинации химотерапии при разных видах рецидива РЯ. Для повышения согласованности и качества лечения больных РЯ важно продолжение исследований лечения рецидивов. У пациенток с мутациями *BRCA1/2* выше ОВ и ВБП [11]. В условиях рецидива пациентки с мутациями чаще реагировали на схемы лечения как на основе платины, так и без нее, чем пациентки с отсутствием мутаций *BRCA* даже с ранним рецидивом после первичного лечения [12]. В связи с широкой распространенностью злокачественных новообразований женской репродуктивной системы важными представляются изучение и представление клинического опыта региональных медицинских учреждений.

Цель исследования – проанализировать результаты применения различных схем химиотера-

пии у больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатного интервала.

Материал и методы

В ретроспективный анализ первого рецидива рака яичников вошло 446 больных, которым проводилось лечение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–21 гг., из них 90 пациенток не получили лечение вследствие резкого ухудшения состояния или отказа от лечения. Таким образом, анализ эффективности лечения первого рецидива РЯ проведен у 356 пациенток. Все больные были разделены на две группы в зависимости от варианта лечения рецидива – повторная циторедукция с последующей химиотерапией или проведение химиотерапии II линии, и на 4 группы в зависимости от схем ХТ: 1-я – препараты платины и таксаны; 2-я – препараты платины и таксаны с бевацизумабом; 3-я – препараты платины и нетаксановые агенты с бевацизумабом; 4-я – монотерапия неплатиновыми агентами с бевацизумабом (табл. 1). Медиана возраста больных составила 55,5 года. Медиана периода наблюдения за живыми больными – 48 (5–380) мес. Подробная клиническая характеристика больных с рецидивом рака яичников представлена в табл. 2. Характеристики рецидивного процесса, локализации, характера рецидивных образований в изучаемых группах представлены в табл. 3.

Для анализа общей выживаемости (ОВ) (от даты начала лечения рецидива до смерти) и выживаемости без прогрессирования (ВБП2) (от даты начала лечения рецидива до очередного рецидива или смерти) использованы таблицы дожития, метод Каплана–Мейера. Рассчитаны медианы продолжительности жизни и выживаемости до прогрессирования, 5-летняя ОВ и 5-летняя ВБП. Для попарного сравнения медиан выживаемости в группах использован лог-ранговый критерий. Отношение рисков (OP) и 95 % ДИ при сравнении выживаемости оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Обработка данных, расчеты и подготовка графического материала осуществлены при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11.

Результаты

В первой группы больных с платинорезистентным рецидивом 4-й режим химиотерапии был проведен у 84,9 % (62 из 73 больных). В первой группе больных не выявлено преимуществ в ОВ в зависимости от варианта химиотерапии II линии. Значимые преимущества в медиане ВБП2 наблюдались у пациенток, которым проводилась монотерапия неплатиновым агентом ± бевацизумаб, – 16,0 мес (4-я схема), относительно больных, получавших ХТ комбинацией препаратов платины

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток с рецидивом рака яичников, получавших химиотерапевтическое лечение**Characteristics of patients with recurrent ovarian cancer who received chemotherapy treatment**

Группа пациенток/ Patient groups	Характеристика группы/Characteristics of the group
По характеру рецидива/By the nature of the relapse	
1-я группа/ Group 1 (n=108)	Платинорезистентный рецидив <6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии/ Platinum-resistant relapse <6 months after completion of platinum-containing chemotherapy
2-я группа/ Group 2 (n=248)	Платиночувствительный рецидив ≥6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии/ platinum-sensitive relapse ≥6 months after completion of platinum-containing chemotherapy
По схемам противоопухолевой лекарственной терапии/According to the chemotherapy regimens	
1-я схема/ 1-st regimen (n=165)	Препараты платины и таксаны/Platinum and taxane agents
2-я схема/ 2-nd regimen (n=30)	Препараты платины и таксаны ± бевацизумаб/Platinum and taxane agents ± bevacizumab
3-я схема/ 3-rd regimen (n=59)	Препараты платины и нетаксановые агенты (гемцитабин, иринотекан, доксорубицин, этопозид, циклофосфамид) ± бевацизумаб/ Bevacizumab platinum and non-taxane agents (gemcitabine, irinotecan, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide) ± bevacizumab
4-я схема/ 4 th regimen (n=102)	Монотерапия неплатиновыми агентами (гемцитабин, иринотекан, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, винорельбин, этопозид, митомицин) ± бевацизумаб/ Monotherapy with non-platinum agents (gemcitabine, irinotecan, cyclophosphamide, topotecan, doxorubicin, vinorelbine, etoposide, mitomycin) ± bevacizumab

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, – 8,0 мес (3-я схема) ($p=0,027$) (табл. 4).

Во второй группе с платиночувствительным рецидивом РЯ сравнение показателей выживаемости у пациенток, которым выполнена повторная циторедукция с последующей химиотерапией и получавших только химиотерапию в лечении первого рецидива РЯ, не выявило значимых различий ОВ. Значимые различия получены только в медиане ВБП2, преимущества отмечались у пациенток, которые после операции получали ХТ по 3-й схеме, – 26,0 мес, по сравнению с пациентками, которые после операции получали ХТ по 1-й схеме ($p=0,045$). Достоверные различия в ВБП2 выявлены в группе пациенток, которым проводилась только ХТ, при этом ВБП2 была на 4 мес выше при ХТ, проводимой по 3-й схеме, по сравнению с ХТ по 2-й схеме ($p=0,040$) (табл. 5).

У большинства пациенток с РЯ (248 из 356 больных – 69,7 %) был платиночувствительный рецидив. Анализ эффективности их лечения проведен в двух группах: в первой по поводу рецидива проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, во второй назначалась только химиотерапия, в трех бесплатных интервалах: в период от 6–12 мес (n=69, 27,9 %), от 12–24 мес (n=74, 29,8 %) и >24 мес (n=105, 42,3 %).

В группе пациенток с бесплатным интервалом от 6–12 мес значимые преимущества наблю-

дались при ХТ, проводимой по 3-й схеме (медиана ПЖ2 – 15,0 мес), по сравнению с ХТ по 1-й (медиана ПЖ2 – 7,0 мес, $p=0,047$) и 2-й (медиана ПЖ2 – 10,0 мес, $p=0,049$) схемам (табл. 6).

В интервале 12–24 мес значимые преимущества также отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 62,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 41,0 мес, $p=0,048$). В интервале >24 мес, напротив, более эффективной была 2-я схема химиотерапии (медиана ПЖ – 54,0 мес) по сравнению с ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес, $p=0,035$). У группе пациенток в бесплатном интервале от 6–12 мес значимые преимущества отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 13,0 мес) по сравнению со 2-й схемой (медиана ПЖ – 8,0 мес, $p=0,047$) химиотерапии.

В интервале 12–24 мес значимые преимущества также отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 15,0 мес) по сравнению с ХТ по 1-й (медиана ПЖ – 11,0 мес, $p=0,016$) и 2-й (медиана ПЖ – 10,0 мес, $p=0,038$) схемам. В интервале >24 мес значимые преимущества также были у 3-й схемы химиотерапии (медиана ПЖ – 28,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ПЖ – 11,0 мес, $p=0,042$) и 1-й (медиана ПЖ – 20,0 мес, $p=0,001$) схемам.

Таким образом, в обеих группах пациенток максимально эффективной схемой химиотерапии,

Таблица 2/Table 2

Клиническая характеристика больных с рецидивом рака яичников
Clinical characteristics of patients with recurrent ovarian cancer

Характеристика/Characteristics	Число пациентов/ Number of patients
ECOG статус до начала лечения/ECOG status before treatment	
0–1	409 (91,7 %)
2–3	37 (8,3 %)
Стадия/Stage	
I	72 (16,1 %)
II	32 (7,2 %)
III	253 (56,7 %)
IV	89 (20,0 %)
Гистологический тип/Histological type	
Серозная карцинома high-grade/High-grade serous carcinoma	332 (74,4 %)
Серозная карцинома low-grade/Low-grade serous carcinoma	54 (12,1 %)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности/ Serous carcinoma without indication of the grade of malignancy	50 (11,2 %)
Другие типы/Other types	10 (2,3 %)
Статус мутаций в генах BRCA1/2/The status of mutations in genes BRCA1/2	
Обследованы/Examined	222 (49,8 %)
Не обследованы/Not examined	224 (50,2 %)
Мутации в генах BRCA1/2/Mutations in the BRCA1/2 genes	68 (30,6 %)
Мутаций нет/There are no mutations	154 (69,4 %)
Первичная циторедукция/Primary cytoreduction	
Полная*/Full*	150 (33,6 %)
Оптимальная/Optimal	8 (1,8 %)
Неоптимальная/Suboptimal	123 (27,6 %)
Нет данных/No data available	39 (8,8 %)
Интервальная циторедукция/Interval cytoreduction	
Полная/Full	12 (2,7 %)
Оптимальная/Optimal	2 (0,4 %)
Неоптимальная/Suboptimal	109 (24,4 %)
Нет данных/No data available	3 (0,7 %)

Примечания: *включены больные с IA–IIA стадиями; таблица составлена автором.

Notes: *patients with stage IA–IIA are included; created by the author.

Таблица 3/Table 3

Характеристики рецидивного процесса рака яичников
Characteristics of ovarian cancer relapse

Характеристика рецидива/Characteristics of relapse	Количество пациентов/ Number of patients
По количеству рецидивных опухолей/By the number of recurrent tumors	
Одна рецидивная опухоль/One recurrent tumor	133
Более одной рецидивной опухоли/More than one recurrent tumor	223
По локализации рецидивных опухолей/By localization of recurrent tumors	
Малый таз/Small pelvis	196
Малый таз и брюшная полость/Small pelvis and abdominal cavity	121
Рецидив за пределами брюшной полости/Relapse outside the abdominal cavity	39

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

Таблица 4/Table 4

Общая выживаемость (OB2) и выживаемость без прогрессирования (ВБП2) при химиотерапии II линии у больных с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале <6 мес

**Overall survival and progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS2)
at a platinum-free interval of <6 months in patients with recurrent ovarian cancer**

Вид лечения/ Type of treatment	Число больных/ Number of patients	Медиана, мес (\pm SE)/ Median, month (\pm SE) ВБП2/PFS2 OB/OS	p* (ВБП2/PFS2)	p* (OB/OS)
Всего больных/Total patients	108 (100 %)	9,0 \pm 0,9	19,0 \pm 0,0	
1-я схема (1)/1 scheme (1)	11 (10,2 %)	8,0 \pm 4,9	19,0 \pm 0,0	0,483 (1; 3)
2-я схема (2)/2 scheme (2)	—	—	—	0,364 (1; 4)
3-я схема (3)/3 scheme (3)	10 (9,2 %)	8,0 \pm 1,4	19,0 \pm 0,0	0,027 (3; 4)
4-я схема (4)/4 scheme (4)	87 (80,6 %)	16,0 \pm 3,2	18,0 \pm 3,2	0,814 (3; 4)

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены статистически значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, the groups with which the comparison was made are indicated in brackets; the significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

Таблица 5/Table 5

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования 2 (ВБП2) при химиотерапии II линии у больных с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале \geq 6 мес с учетом варианта лечения

**Overall survival and progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS2)
at a platinum-free interval of \geq 6 months in patients with recurrent ovarian cancer**

Вид лечения/ Type of treatment	Число больных/ Number of patients	Медиана, мес (\pm SE)/ Median, month (\pm SE) ВБП2/PFS2 OB/OS	p* (ВБП2/PFS2)	p* (OB/OS)
Всего/Total	248 (100,0 %)	12,0 \pm 0,5	14,0 \pm 3,0	
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy				
Всего/Total	46 (18,5 %)	16,0 \pm 3,7	18,0 \pm 7,7	
1-я схема (1)/1 regimen (1)	33 (71,7 %)	13,0 \pm 2,1	20,0 \pm 18,7	0,772 (1; 2)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	4 (8,7 %)	41,0 \pm 32,8	НД	0,045 (1; 3)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	9 (19,6 %)	26,0 \pm 11,5	28,0 \pm 3,4	0,257 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	—	—	—	0,108 (2; 3)
Химиотерапия/Chemotherapy				
Всего/Total	202 (81,5 %)	12,0 \pm 0,6	14,0 \pm 3,3	
1-я схема (1)/1 regimen (1)	121 (59,9 %)	11,0 \pm 0,7	15,0 \pm 3,8	0,106 (1; 2)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	26 (12,9 %)	15,0 \pm 1,1	20,0 \pm 13,1	0,748 (1; 4)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	40 (19,8 %)	19,0 \pm 0,9	25,0 \pm 0,0	0,040 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	15 (7,4 %)	8,0 \pm 0,9	8,0 \pm 0,0	0,002 (3; 4)

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, the groups with which the comparison was made are indicated in brackets; the significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

применяемой в интервале 6–12 мес и 12–24 мес, была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов \pm бевацизумаб, в интервале более 24 мес в группе пациенток с повторной циторедукцией преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов \pm бевацизумаб, в группе пациенток, которые получали только химиотерапию II линии, преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов \pm бевацизумаб.

При анализе ВБП2 у пациенток первой группы при бесплатиновом интервале 6–12 мес не выявлено значимых преимуществ ни у одной из платиносодержащих схем химиотерапии, отмечается тенденция к более высокой медиане ВБП2 при назначении 1-й схемы (медиана ВБП2 – 13,0 мес), 2-й и 3-й схем ХТ (медиана ВБП2 одинаковая – 9,0 мес) (табл. 7). В интервале более 24 мес отмечена тенденция к повышению медианы ВБП2 при ХТ по 2-й (медиана – 12,0 мес) и 3-й (медиана – 12,0 мес) схемам.

Таблица 6/Table 6

Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников на фоне химиотерапии II линии в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Overall survival after second-line chemotherapy depending on the duration of platinum-free interval in patients with recurrent ovarian cancer

Схема лечения рецидива/ Treatment regimens for relapse	n	Интервал 6–12 мес/ Interval 6–12 months			Интервал 12–24 мес/ Interval 12–24 months			Интервал > 24 мес/ Interval > 24 months		
		p*	n	p*	n	p*	n	p*		
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy										
n=46	6	12,0 ± 0,0	0,053 (1; 2)	11	54,0 ± 24,1	0,064 (1; 2)	29	67,0 ± 10,8	0,039 (1; 2)	
1-я схема (1)/1 regimen (1)	3	7,0 ± 0,0	<i>0,047 (1; 3)</i>	7	35,0 ± 2,3	<i>0,037 (1; 3)</i>	16	45,0 ± 4,5	<i><0,001 (1; 3)</i>	
2-я схема (2)/2 regimen (2)	1	10,0 ± 0,0	0,234 (1; 4)	2	41,0 ± 4,1	0,673 (1; 4)	4	54,0 ± 13,2	0,030 (1; 4)	
3-я схема (3)/3 regimen (3)	1	15,0 ± 0,0	0,049 (2; 3)	1	62,0 ± 32,1	0,048 (2; 3)	6	8,0 ± 17,1	0,035 (2; 3)	
4-я схема (4)/4 regimen (4)	1	0,0 ± 0,0	0,563 (2; 4)	1	0,0 ± 0,0	0,085 (2; 4)	3	29,0 ± 1,2	0,061 (2; 4)	
Химиотерапия/Chemotherapy										
n=202	60	5,0 ± 0,0	0,083 (1; 2)	60	13,0 ± 7,4	0,903 (1; 2)	82	15,0 ± 3,2	0,029 (1; 2)	
1-я схема (1)/1 regimen (1)	32	6,0 ± 5,3	<i>0,016 (1; 3)</i>	37	11,0 ± 6,5	<i>0,043 (1; 3)</i>	52	20,0 ± 9,7	<i>0,001 (1; 3)</i>	
2-я схема (2)/2 regimen (2)	8	8,0 ± 7,9	<i>0,047 (2; 3)</i>	9	10,0 ± 0,0	<i>0,050 (1; 4)</i>	7	11,0 ± 13,4	<i>0,028 (1; 4)</i>	
3-я схема (3)/3 regimen (3)	12	13,0 ± 11,4	0,903 (2; 4)	10	15,0 ± 29,1	0,038 (2; 3)	12	28,0 ± 0,0	0,042 (2; 3)	
4-я схема (4)/4 regimen (4)	8	0,0 ± 0,0	0,020 (3; 4)	4	0,0 ± 0,0	0,042 (2; 4)	11	6,0 ± 1,4	0,003 (2; 4)	

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level for comparison of groups, groups with which comparison was made are indicated in brackets; statistically significant differences in means between groups are highlighted in italics; created by the author.

Таблица 7/Table 7

Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников на фоне химиотерапии II линии в зависимости от длительности бесплатинового интервала

Progression-free survival after second-line chemotherapy depending on the duration of the free interval in patients with recurrent ovarian cancer

Схема лечения рецидива/ Treatment regimen for relapse	n	Интервал 6–12 мес/ Interval 6–12 months			Интервал 12–24 мес/ Interval 12–24 months			Интервал > 24 мес/ Interval > 24 months		
		p*	n	p*	n	p*	n	p*		
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy										
n=46	6	11,0 ± 4,3	0,358 (1; 2)	11	7,0 ± 2,8	0,146 (1; 2)	29	10,0 ± 3,2	0,679 (1; 2)	
1-я схема (1)/1 regimen(1)	3	13,0 ± 0,0	<i>0,956 (1; 3)</i>	7	6,0 ± 0,7	<i>0,101 (1; 3)</i>	16	6,0 ± 0,9	<i>0,093 (1; 3)</i>	
2-я схема (2)/2 regimen (2)	1	8,0 ± 7,1	<i>0,002 (1; 4)</i>	2	9,0 ± 3,0	<i>0,006 (1; 4)</i>	4	12,0 ± 4,0	<i>0,073 (1; 4)</i>	
3-я схема (3)/3 regimen (3)	1	6,0 ± 1,0	<i>0,002 (2; 4)</i>	1	9,0 ± 3,0	<i>0,914 (2; 3)</i>	6	12,0 ± 2,6	<i>0,396 (2; 3)</i>	
4-я схема (4)/4 regimen(4)	1	0,0 ± 0,0	0,018 (3; 4)	1	0,0 ± 0,0	0,002 (2; 4)	3	2,0 ± 2,2	<i>0,030 (2; 4)</i>	
Химиотерапия/Chemotherapy										
n=202	60	11,0 ± 1,2	0,708 (1; 2)	60	12,0 ± 1,0	0,230 (1; 2)	82	12,0 ± 0,7	0,685 (1; 2)	
1-я схема (1)/1 regimen (1)	32	11,0 ± 1,5	<i>0,030 (1; 3)</i>	37	12,0 ± 1,2	<i>0,004 (1; 3)</i>	52	12,0 ± 1,7	<i>0,006 (1; 3)</i>	
2-я схема (2)/2 regimen (2)	8	11,0 ± 5,0	<i>0,005 (1; 4)</i>	9	13,0 ± 7,5	<i>0,002 (1; 4)</i>	7	14,0 ± 3,2	<i>0,007 (1; 4)</i>	
3-я схема (3)/3 regimen (3)	12	13,0 ± 3,5	<i>0,050 (2; 3)</i>	10	17,0 ± 1,3	<i>0,049 (2; 3)</i>	12	20,0 ± 3,4	<i>0,050 (2; 3)</i>	
4-я схема (4)/4 regimen (4)	8	4,0 ± 3,9	<i>0,018 (3; 4)</i>	4	5,0 ± 3,5	<i>0,029 (3; 4)</i>	11	7,0 ± 6,6	<i>0,020 (3; 4)</i>	

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, groups with which comparison was made are indicated in brackets; significant differences in means between groups are highlighted in italics; created by the author.

При анализе ВБП2 у пациенток второй группы при бесплатиновом интервале 6–12 мес были значимые преимущества при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ВБП2 – 13,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ВБП2 – 11,0 мес, $p=0,050$) и 1-й (медиана ВБП2 – 11,0 мес, $p=0,030$) схемам. Аналогичные результаты получены при анализе бесплатинового интервала 12–24 мес, при ХТ по 3-й схеме были преимущества в медиане ВБП2 – 17,0 мес, по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ВБП2 – 13,0 мес, $p=0,049$) и 1-й (медиана ВБП2 – 12,0 мес, $p=0,004$) схемам. В интервале более 24 мес преимущества также отмечались при ХТ по 3-й схеме (медиана ВБП2 – 20,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й и 1-й схемам (медиана ВБП2 – 14,0 мес ($p=0,050$) и 12,0 мес ($p=0,006$) соответственно).

Таким образом, при анализе медианы ВБП2 у больных РРЯ, которым проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, значимые преимущества в интервале 6–12 и 12–24 мес были при назначении любой платиносодержащей схемы химиотерапии, в интервале более 24 мес значимые преимущества наблюдались только при ХТ комбинацией препаратов платины и таксанов \pm бевацизумаб и комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов \pm бевацизумаб. В группе пациенток, которым проведена только химиотерапия, значимые преимущества во всех трех интервалах были отмечены при назначении ХТ комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов \pm бевацизумаб.

При анализе ОВ и ВБП2 у больных в зависимости от гистологического типа опухоли (серозная карцинома high-grade и серозная карцинома low-grade) и длительности бесплатинового интервала значимых различий не получено. Отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ и ВБП2 у больных серозной карциномой яичников low-grade (24,9 мес при платинорезистентном рецидиве и 33,8 мес при платиночувствительном рецидиве).

Анализ ОВ и ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта II линии химиотерапии показал тенденцию к увеличению медианы ПЖ на фоне ХТ II линии по 2-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес) по сравнению с другими платиносодержащими схемами ХТ при длительности бесплатинового интервала 6–12 мес.

При бесплатиновом интервале 12–24 мес отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ у больных с ХТ по 3-й схеме – медиана ПЖ была на 20,0 мес выше, чем при ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес). При бесплатиновом интервале более 24 мес максимальная эффективность отмечена для 2-й схемы ХТ (медиана ПЖ – 34,0 мес), что оказалось выше на 9 мес, чем при 3-й схеме ХТ ($p=0,007$). При этом отмечено значимое преимущество при назначении 1-й схемы ХТ (медиана ПЖ – 32,0 мес), что было выше на 26 мес по сравнению с ХТ по 3-й схеме ($p<0,001$).

При анализе медианы ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade на фоне ХТ II линии и при бесплатиновом интервале 6–12 мес не получено значимых различий между вариантами платиносодержащей химиотерапии, при этом тенденция к увеличению медианы ВБП2 наблюдалась при 2-й схеме ХТ (7,0 мес). Аналогичные результаты получены при бесплатиновом интервале 12–24 мес. При интервале более 24 мес значимые преимущества в медиане ВБП2 отмечены при 2-й схеме – 12,0 мес ($p=0,034$) и при 1-й схеме ХТ – 8,0 мес ($p=0,005$), по сравнению с ХТ по 4-й схеме, при применении которой половина больных прогрессировала в процессе лечения или сразу по ее завершении.

При анализе медианы ПЖ у пациенток с РЯ с рецидивом серозной карциномы low-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта II линии химиотерапии ввиду малого количества больных ($n=35$) большинство данных не поддавалось расчету и не получено значимых результатов. Тем не менее при бесплатиновом интервале 6–12 мес преимущество отмечено при ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 20,0 мес), при интервале 12–24 мес при ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 27,0 мес) и при интервале >24 мес при ХТ по 1-й схеме (медиана ПЖ – 41,0 мес). Аналогичные результаты получены при анализе медианы ВБП2 при интервале >24 мес, значимые преимущества наблюдались при 1-й схеме ХТ и были на 12 мес выше, чем при ХТ по 3-й схеме ($p=0,033$).

По поводу платиночувствительного рецидива 61 (24,6 %) из 248 больных РЯ в поддерживающей терапии проводилась таргетная терапия бевацизумабом и у 10 (4 %) из 248 больных серозной карциномой яичников high-grade, ответивших на платиносодержащую химиотерапию. Для поддерживающей терапии применялся PARP-ингибитор – олапарив. Поддерживающая терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Отмечается тенденция к увеличению показателей у пациенток, получавших олапарив (медиана ВБП2 – 16,0 мес), по сравнению с пациентками, которым в поддерживающей терапии назначался бевацизумаб (медиана ВБП2 – 12,0 мес). Уровень ОВ значительно выше был у пациенток, получавших олапарив (медиана ПЖ не достигнута, на момент завершения исследования более половины больных принимали олапарив, медиана периода наблюдения составила 7,0 мес), чем у пациенток, которым в поддерживающей терапии назначался бевацизумаб (медиана ПЖ – 17,0 мес, $p=0,044$) (табл. 8).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что рецидив у больных РЯ I–II стадий случается реже (27,4 %), чем у больных поздних стадий, – 64,4 %. Частота платиночувствительных рецидивов достигала 67 %.

Таблица 8/Table 8

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта поддерживающей терапии II линии

Overall survival and progression-free survival depending on the option of second-line maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer

Препарат/ Agents	Количество пациентов/ Number of patients	ВБП2, мес/ Progression-free survival 2, months	ОВ, мес/ Overall survival, months
Бевацизумаб/Bevacizumab	61	12,0 ± 1,7	17,0 ± 7,2
Олапарив/Olaparib	10	16,0 ± 1,3	Не достигнута/Not achieved
p	-	0,260	0,044

Примечания: * – курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

При этом R.R. Barakat et al. сообщают о 70 % частоте рецидивов при позднем РЯ [1].

Анализ ОВ и ВБП2 в зависимости от способа химиотерапии и длительности бесплатинового интервала показал, что наиболее эффективной схемой лечения первого рецидива РЯ при бесплатиновом интервале <6 мес была химиотерапия неплатиновым агентом ± бевацизумаб, при проведении которой отмечается значимо больший уровень ВБП2 ($p=0,027$), без достоверного увеличения ОВ ($p=0,814$), по сравнению с ХТ комбинацией препаратов платины и таксанов или препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб. При бесплатиновом интервале ≥6 мес наиболее эффективной была ХТ комбинаций препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, назначение которой значимо увеличивало ВБП2 ($p=0,045$), без достоверного влияния на ОВ ($p=0,556$). При бесплатиновом интервале 6–12, 12–24 и более 24 мес наиболее эффективными схемами химиотерапии, которые обеспечивали максимальные результаты по ОВ и ВБП2, были комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб ($p=0,016$), платины и таксанов ± бевацизумаб ($p=0,004$), платины и таксанов ($p=0,001$) соответственно. Полученные результаты согласуются с результатами исследований других авторов [3; 12–18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. Principles and practice of gynecologic oncology: sixth edition. 2013. 1104 p.
2. Baert T., Ferrero A., Sehouli J., O'Donnell D.M., González-Martín A., Joly F., van der Velden J., Blecharz P., Tan D.S.P., Querleu D., Colombo N., du Bois A., Ledermann J.A. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. Ann Oncol. 2021; 32(6): 710–25. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015.
3. Pfisterer J., Ledermann J.A. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Semin Oncol. 2006; 33(2s6). doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.012.
4. Poonawalla I.B., Parikh R.C., Du X.L., vonVille H.M., Lairson D.R. Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2015; 33(11): 1155–85. doi: 10.1007/s40273-015-0304-9.
5. Luvero D., Milani A., Ledermann J.A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol. 2014; 6(5): 229–39. doi: 10.1177/1758834014544121.
6. Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E., Gebski V., Heywood M., Vasey P.A., Volgger B., Vergote I., Pignata S., Ferrero A.,

В исследовании SOLO2 показано преимущество у больных BRCA-ассоциированным раком яичников, особенно при добавлении к терапии олапарива [9]. Сходные результаты нашли свое отражение в нашей работе, где добавление олапарива в поддерживающем лечении рецидива РЯ значимо влияет только на ОВ, медиана ПЖ не достигнута, по сравнению с больными, которые получали бевацизумаб, медиана ПЖ – 17,0 ± 7,2 мес ($p=0,044$), в целом больные с наличием мутаций *BRCA* обладают преимуществом в ВБП.

Заключение

Химиотерапия комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб эффективна при бесплатиновых интервалах ≥6, 6–12 и 12–24 мес у больных РРЯ при повторной циторедукции с химиотерапией, а также при бесплатиновом интервале более 24 мес у пациенток, которые получали только химиотерапию II линии. Химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб была эффективна при бесплатиновом интервале более 24 мес у больных с повторной циторедукцией и последующей химиотерапией. Больные с рецидивом рака яичников имеют преимущества в ОВ при поддерживающей терапии олапаривом в сравнении с терапией бевацизумабом.

Sehouli J., Lortholary A., Kristensen G., Jackisch C., Joly F., Brown C., Le Fur N., du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol. 2010; 28(20): 3323–9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.7519.

7. Pfisterer J., Dean A.P., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F., Sehouli J., Canzler U., Schmalfeldt B., Shannon C., Hein A., Reimer D.U., Hanner L.C., Petit T., Marmé F., El-Balat A., Glasspool R., de Gregorio N., Maher S., Kurtz J.E. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Ann Oncol. 2018; 29(s8). doi: 10.1093/annonc/mdy285.142.

8. Maher S., Eulenburg C., Staehle A., Wegscheider K., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J., du Bois A. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. Eur J Cancer. 2013; 49(1): 142–9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.023.

9. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martin A., Aghajanian C., Bradley W.H., Holmes E., Lowe E.S., DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1721–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(12). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00672-0.
10. Kibble A., Kuennen K., de Las Heras Prat P. American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 55th Annual Meeting (May 31–June 4, 2019 – Chicago, Illinois, USA). *Drugs Today (Barc).* 2019; 55(6): 407–15. doi: 10.1358/dot.2019.55.6.3024181.
11. Журман В.Н. Влияние молекулярно-генетических характеристик на прогноз впервые выявленного серозного рака яичников high-grade III–IV стадии в зависимости от вариантов лечения. *Поволжский онкологический вестник.* 2022; 13(4): 17–24. [Zhurman VN. Influence of molecular genetic characteristics on the prognosis of newly diagnosed high-grade III–IV stage serous ovarian cancer depending on treatment options. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2022; 13(4): 17–24. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-17-24.
12. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., defazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2654–63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30(33): 4180.
13. Cantù M.G., Buda A., Parma G., Rossi R., Floriani I., Bonazzi C., Dell'Anna T., Torri V., Colombo N. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1232–7. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1232.
14. González-Martin A.J., Calvo E., Bover I., Rubio M.J., Arcusa A., Casado A., Ojeda B., Balañá C., Martínez E., Herrero A., Pardo B., Adrover E., Rifà J., Godes M.J., Moyano A., Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol.* 2005; 16(5): 749–55. doi: 10.1093/annonc/mdi147.
15. Hoskins P.J., Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(3): 862–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.022.
16. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M., Bonaventura T., Vergote I., Piccirillo M.C., Fossati R., Gebski V., Lauraine E.P. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012; 107(4): 588–91. doi: 10.1038/bjc.2012.307.
17. Sehouli J., Chekerov R., Reinthaller A., Richter R., Gonzalez-Martin A., Harter P., Woopen H., Petru E., Hanker L.C., Keil E., Wimberger P., Klare P., Kurzeder C., Hilpert F., Belau A.K., Zeimet A., Bover-Barcelo I., Canzler U., Mahner S., Meier W. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol.* 2016; 27(12): 2236–41. doi: 10.1093/annonc/mdw418.
18. Pignata S., Cecere S., Du Bois A., Harter P., Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(s8): 51–56. doi: 10.1093/annonc/mdx441.

Поступила/Received 24.09.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 20.11.2024
Принята к публикации/Accepted 25.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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.

ВКЛАД АВТОРА

Журман Варвара Николаевна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Автор одобрила финальную версию статьи перед публикацией, выразила 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.

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 № 55 от 27.10.23.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHOR

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.

AUTHOR CONTRIBUTION

Varvara N. Zhurman: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text 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 declares that she has 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 (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia), protocol No. 55 dated October 27, 2023.

Voluntary informed consent

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

Для цитирования: Афанасьев С.Г., Усынин Е.А., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Коломиец Л.А., Усова А.В., Фролова И.Г., Черемисина О.В. Опыт выполнения мультивисцеральных резекций по поводу злокачественных новообразований органов малого таза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 129–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-129-137

For citation: Afanasyev S.G., Usynin E.A., Khadagaev I.B., Fursov S.A., Kolomiets L.A., Usova A.V., Frolova I.G., Cheremisina O.V. Experience in performing multivisceral resections for pelvic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 129–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-129-137

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

С.Г. Афанасьев¹, Е.А. Усынин¹, И.Б. Хадагаев², С.А. Фурсов²,
Л.А. Коломиец¹, А.В. Усова¹, И.Г. Фролова¹, О.В. Черемисина¹

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

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

²Новосибирский областной онкологический диспансер
Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плахотного, 2

Аннотация

Введение. Лечение больных с местнораспространенными злокачественными опухолями малого таза остается актуальной проблемой клинической онкологии. Внедрение в повседневную практику современных хирургических технологий расширило выполнение мультивисцеральных резекций (МВР) у данной категории больных. Тем не менее послеоперационный период у больных, перенесших МВР, сопряжен с высоким риском развития послеоперационных осложнений. **Целью исследования** явился анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с местнораспространенными и первично-множественными злокачественными новообразованиями органов малого таза. **Материал и методы.** В период с 2009 по 2021 г. на базе клиник НИИ онкологии Томского НИМЦ хирургическое лечение в объеме МВР получили 114 пациентов, в том числе по поводу первичного (n=40, 35,1 %) или рецидивного (n=6, 3,5 %) рака прямой кишки 46 (40,4 %) пациентов, по поводу ЗНО женских репродуктивных органов (опухоли тела матки (n=18, 17,1 %), рецидивный рак яичников (n=21, 18,4 %)) – 36 (34,2 %) пациенток; первичного (n=15, 13,2 %) и рецидивного (n=2, 1,8 %) рака мочевого пузыря – 17 (14,9 %) больных, синхронных первично-множественных опухолей органов малого таза – 8 (7,0 %) больных; внеорганных мезенхимальных опухолей малого таза – 4 (3,5 %) пациента. У 31 (27,2 %) больного основный опухолевый процесс сопровождается паратуморальными осложнениями. Поражение более 2 смежных органов малого таза диагностировано в 52 (45,4 %) случаях. Эвисцерация органов малого таза (ЭМТ) выполнена 9 (7,9 %) больным, из них 5 (4,4 %) – по поводу первичного рака прямой кишки с обширным местным распространением, 4 (3,5 %) – по поводу ПМЗО, в 2 (1,75 %) случаях – по поводу синхронного первичного рака прямой кишки и рака мочевого пузыря, в 2 (1,75 %) – первичного рака прямой кишки на фоне рецидива рака мочевого пузыря. Чаще всего компонентом МВР являлись вмешательства на прямой кишке (n=101, 88,6 %), при этом резекции с формированием толсто-прямокишечного анастомоза выполнены в 75 (65,8 %) случаях, обструктивные резекции прямой кишки – в 14 (12,5 %) наблюдениях. Вмешательства на мочевыводящих путях осуществлены в 66 (57,5 %) случаях, чаще всего выполнялась одномоментная пластика резецированного сегмента в виде транспозиции одного или обоих мочеточников в дно мочевого пузыря – в 22 (19,3 %) случаях, гетеротопическая пластика мочевого пузыря потребовалась в 19 (16,6 %), ортотопическая пластика – в 5 (4,4 %) наблюдениях. Комбинированные экстирпации матки, в т.ч. с резекцией влагалища, выполнены в 52 (45,4 %) наблюдениях. Послеоперационные осложнения >III степени по классификации Clavien–Dindo возникли в 21 (18,4 %) случае, наиболее часто наблюдались урологические осложнения, которые возникли у 10 (8,7 %) больных. Послеоперационная летальность составила 0,8 %. Оценка отделанных результатов в представленной группе пациентов была проведена на примере больных раком прямой кишки (n=45), как наиболее однородной и крупной подгруппе, общая 3-летняя выживаемость составила 71,1 %, безрецидивная 3-летняя выживаемость – 60,0 %. **Заключение.** Лечение местнораспространенных злокачественных новообразований органов малого таза требует выполнения обширных операций

мультидисциплинарной бригадой хирургов. Непосредственные результаты можно расценивать как удовлетворительные. При резекции мочевыводящих путей, как компоненте МВР, независимо от первичной локализации опухоли предпочтительнее выполнение первичной пластики мочевого пузыря и/или мочеточников. Отдаленные результаты позволяют рассматривать подобный объем оперативного лечения в качестве методов выбора при лечении данной группы больных.

Ключевые слова: местнораспространенные злокачественные опухоли органов малого таза, рак прямой кишки, рак мочевого пузыря, опухоли тела матки, рецидивный рак яичников, синхронные первично-множественные опухоли, мультивисцеральные резекции.

EXPERIENCE IN PERFORMING MULTIVISCERAL RESECTIONS FOR PELVIC CANCER

S.G. Afanasyev¹, E.A. Usynin¹, I.B. Khadagaev², S.A. Fursov², L.A. Kolomiets¹, A.V. Usova¹, I.G. Frolova¹, O.V. Cheremisina¹

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

²Novosibirsk Regional Cancer Center
2, Plakhonogo St., Novosibirsk, 630108, Russia

Abstract

Background. Treatment of patients with locally advanced pelvic cancer remains challenging. The use of modern surgical techniques has expanded the feasibilities of performing multivisceral resections (MVR) in this category of patients. However, the postoperative period in patients who have undergone MVR is associated with a high risk of developing postoperative complications. **The purpose of the study** was to assess the short-term and long-term treatment outcomes in patients with locally advanced and multiple-primary pelvic cancer. **Material and Methods.** From 2009 to 2021, 114 patients treated in the clinics of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center underwent MVR for primary or recurrent rectal cancer ($n=40$, 35.1 % and $n=4$, 3.5 %, respectively), female reproductive cancer (endometrial cancer: $n=18$, 17.1 % and recurrent ovarian cancer: $n=18$, 17.1 %), primary and recurrent bladder cancer ($n=15$, 13.2 % and $n=2$, 1.8 %, respectively), synchronous multiple primary pelvic tumors ($n=8$, 7.0 %) and extraorgan mesenchymal tumors of the pelvis ($n=4$, 3.5 %). Paraneoplastic complications were observed in 31 (27.2 %) patients. Invasion to more than 2 adjacent pelvic organs was diagnosed in 52 (45.4 %) cases. Total pelvic evisceration (TPE) was performed in 9 (7.9 %) patients, including 5 (4.4 %) patients who underwent TPE for primary rectal cancer with extensive local spread and 4 (3.5 %) patients who underwent TPE for multiple primary cancer: 2 (1.75 %) for synchronous primary rectal cancer and bladder cancer and 2 (1.75 %) for primary rectal cancer and recurrent bladder cancer. MVR for rectal cancer was the most common ($n=101$, 88.6 %). Resections with the formation of colorectal anastomosis were performed in 75 (65.8 %) cases and obstructive resections of the rectum were performed in 14 (12.5 %) cases. Urinary tract surgeries were performed in 66 (57.5 %) cases. One-stage plastic surgery of the resected segment as a transposition of one or both ureters into the bottom of the bladder was performed in 22 (19.3 %) cases. Heterotopic and orthotopic plastic surgery of the bladder was performed in 19 (16.6 %) and 5 (4.4 %) cases, respectively. Combined uterine extirpations, including vaginal resection, were performed in 52 (45.4 %) cases. Grade III postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification occurred in 18.4 % of cases. Urological complications were the most common (8.7 %). Postoperative mortality rate was 0.8 %. The assessment of the long-term outcomes was carried out using the example of patients with rectal cancer ($n=45$), as the most homogeneous and largest subgroup. The overall 3-year survival rate was 71.1 % and the relapse-free 3-year survival rate was 60.0 %. **Conclusion.** Treatment of locally advanced pelvic cancer requires extensive surgeries performed by a multidisciplinary team of surgeons. The immediate results can be assessed as satisfactory. In case of resection of the urinary tract as a component of MVR, regardless of the primary localization of the tumor, primary plastic surgery of the bladder and/or ureters is preferable. Long-term outcomes allow us to consider MVR as a method of choice in the treatment of this group of patients.

Key words: locally advanced pelvic cancer, rectal cancer, bladder cancer, uterine tumors, recurrent ovarian cancer, synchronous primary multiple tumors, multivisceral resections.

Несмотря на успехи современной клинической и экспериментальной онкологии, лечение больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных локализаций остается одной из наиболее

актуальных медико-социальных проблем. За последние десятилетия повсеместно наблюдается устойчивая тенденция роста онкологической заболеваемости. В 2020–21 гг. эти показатели заболе-

ваемости несколько снизились в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, однако с 2022 г. вновь наблюдается устойчивый прирост числа первичных случаев злокачественных опухолей [1, 2]. В этом отношении ЗНО, поражающие органы малого таза (ОМТ), не являются исключением. По данным ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки (РПК) приближается к 2 млн первичных случаев в год, при этом РПК занимает второе место среди всех ЗНО по уровню онкологической смертности – 935 000 случаев [3]. В Российской Федерации РПК по частоте встречаемости находится на 6-м месте как у мужчин, так и у женщин. Также неуклонно увеличивается число ЗНО женской репродуктивной системы, включающих рак молочной железы, рак шейки и тела матки, рак яичников. Здесь лидирующие позиции занимает рак молочной железы, но суммарно рак тела матки (3-е ранговое место по частоте ЗНО у женщин), рак шейки матки (5-е ранговое место) и рак яичников (9-е ранговое место) составляют вторую по значимости группу злокачественных опухолей у женской популяции РФ [4]. При этом рак яичников (РЯ) относится к наиболее агрессивным опухолям репродуктивной системы с наиболее высоким соотношением умерших и заболевших, равным 0,66 [5, 6]. Рак мочевого пузыря (РМП) также входит в число наиболее часто встречающихся локализаций – от 3 до 5 % всех новообразований. Ежегодно в мире выявляется около 430 тыс. первичных случаев РМП, который чаще встречается у мужчин. В нашей стране в структуре онкологической заболеваемости у мужчин РМП занимает 9-е ранговое место, при этом за последние 10 лет прирост стандартизованного показателя составил 16,1 % [3].

Серьезной проблемой остается несвоевременная диагностика ЗНО органов малого таза. Особенно острой в РФ является ситуация по раку прямой кишки и раку яичников. Так, в 2023 г. более половины больных РПК и РЯ были впервые выявлены уже на III–IV стадии заболевания, при этом среди первичных случаев доля больных РПК III стадии составила 31,2 %, РЯ III стадии – 36,2 %. Несколько лучше ситуация при раке тела матки (РТМ) и раке мочевого пузыря. Так, в 2023 г. частота РТМ III стадии среди первично зарегистрированных больных составляла 8,7 %, РМП III стадии – 11,2 % [2, 3].

Тем не менее вклад местнораспространенных злокачественных новообразований органов малого таза в общую структуру первичных и рецидивных опухолей этой анатомической зоны остается достаточно высоким. Следует отметить, что в литературе нет единой точки зрения в отношении того, какую опухоль можно относить к категории местнораспространенных, но при поражении смежных органов – истинном или за счет воспалительной паратуморальной инфильтрации – эти споры теряют актуальность. Несмотря на активное

внедрение в клиническую практику комбинированных медицинских технологий, в первую очередь, в виде эффективных методик неоадьювантной химио- или химиолучевой терапии, при обширном местном распространении опухолевого процесса ведущим методом лечения остается радикальная операция. Достижения анестезиологии, внедрение в повседневную практику современных электрохирургических инструментов и сшивающих аппаратов, развитие кровосберегающих хирургических технологий существенно расширили показания для выполнения мультивисцеральных резекций (МВР) при местнораспространенных ЗНО органов малого таза различной этиологии. Абсолютным противопоказанием для выполнения МВР являются наличие неоперабельных отдаленных метастазов и физический статус пациента IV и V классов по шкале ASA (Американское общество анестезиологов) [7, 8]. Тем не менее послеоперационный период у больных, перенесших МВР, сопряжен с высоким риском развития послеоперационных осложнений, уровень которых, по данным различных авторов, достигает 53,6–60 %, варьируя от 20 до 80 %, уровень послеоперационной летальности – 6,3 % (0–66,7 %) [9, 10]. Столь высокий разброс данных обусловлен как различиями в объемах выполненных МВР, так и количеством больных в анализируемой выборке. Так, по данным A. Kondo et al. [11], мультивисцеральные резекции органов малого таза, которые сопровождались экстирпацией мочевого пузыря, осложненный послеоперационный период наблюдался в 94 % случаев, тогда как при резекциях мочевого пузыря осложнения возникали лишь у 51,4 % больных.

Еще одной гранью данной проблемы являются синхронные первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) органов малого таза. Согласно эпидемиологическим исследованиям, наблюдается устойчивый рост числа ПМЗО. Так, по данным российских авторов, в 2022 г. полинеоплазии составляли 10,6 % от числа впервые выявленных злокачественных опухолей, в 2023 г. этот показатель возрос до 11,5 %, при этом вклад синхронных опухолей в общую структуру ПМЗО в 2022 г. достигал 26,5 %, в 2023 г. – 28,7 %. Точной статистики по частоте соотношения тех или иных злокачественных новообразований при синхронном поражении органов малого таза нет. По данным госпитального регистра НИИ онкологии Томского НИМЦ, около четверти больных с ПМЗО имели поражение органов пищеварительного тракта, из них каждый пятый – в виде метахронного или синхронного рака прямой кишки [12].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2009 г. работает мультидисциплинарная команда, занимающаяся хирургическим этапом лечения больных с обширными злокачественными новообразованиями органов малого таза различных локализаций. В состав комплексной бригады входят хирурги

отделений абдоминальной онкологии, общей онкологии (онкоурологи), онкогинекологии, сотрудники отделения анестезиологии и реанимации, диагностическую поддержку обеспечивают специалисты отделений лучевой диагностики и эндоскопии. Нами накоплен определенный положительный опыт лечения подобных больных.

Целью исследования явился анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с местнораспространенными (первичными и рецидивными) и первично-множественными злокачественными новообразованиями органов малого таза.

Материал и методы

С учетом цели исследования в представленный анализ были включены данные 114 пациентов, которым в период с 2009 по 2021 г. на базе клиник НИИ онкологии Томского НИМЦ Российской академии наук выполнялся хирургический этап лечения в объеме МВР. Часть больных ($n=24$, 21,1 %) были обследованы на базе Новосибирского онкологического диспансера.

Для уточнения и верификации всем больным до начала лечения проведены клинико-инструментальные исследования, включающие общеклинические лабораторные тесты, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, УЗИ камер сердца, сосудов нижних конечностей, шеи с последующей консультацией терапевта и кардиолога, холтеровское мониторирование по показаниям); для оценки распространенности первичной или синхронных опухолей всем больным выполняли эндоскопическое исследование толстой кишки, МРТ органов малого таза, всем пациенткам, включенным в исследование, проводили вагинальное и бимануальное исследование, при поражении мочевого пузыря назначалась консультация уролога с выполнением ригидной цистоскопии; для исключения клинически не манифестирующих острых воспалительных и/или синхронных полинеопластических процессов всем больным, независимо от анамнеза, отсутствия или наличия жалоб, выполнялось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; для исключения отдаленных метастазов – СКТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости; завершала диагностический этап стадирующая лапароскопия. На предоперационном этапе во всех случаях была получена морфологическая верификация опухолевого процесса. Патоморфологическое исследование биопсийного и операционного материала осуществляли после их фиксации в 10 % растворе забуферного формалина, после чего полученный материал заливали в парафин. Для исследования материала использовалась окраска гематоксилином и эозином с последующей светооптической микроскопией.

Возраст больных варьировал от 36 до 74 лет (средний возраст – 62,9 года). Распределение по полу: 66 (57,8 %) женщин, 48 (42,1 %) мужчин. У большинства больных, включенных в исследование, диагностирован местнораспространенный первичный ($n=40$, 35,1 %) или рецидивный ($n=6$, 3,5 %) рак прямой кишки – 46 (40,4 %), в этой когорте больных преобладали женщины – 26 (22,8 %), мужчин было 20 (17,5 %); местнораспространенные опухоли женских репродуктивных органов (опухоли тела матки ($n=18$, 17,1 %), рецидивный рак яичников ($n=21$, 18,4 %)) выявлены у 39 (34,2 %) пациенток; далее по частоте встречаемости следовал местнораспространенный первичный ($n=15$, 13,2 %) и рецидивный ($n=2$, 1,8 %) рак мочевого пузыря, который наблюдался у 17 (14,9 %) больных, в этой когорте, в отличие от подгруппы РПК, преобладали мужчины – 16 (14,0 %); синхронные первично-множественные опухоли отмечены у 8 (7,0 %) больных (табл. 1); внеорганные опухоли малого таза с обширным местным распространением (GIST – 1, MPNST – 1, саркома – 2) – у 4 (3,5 %) пациентов, гендерное распределение у больных с ПМЗО и внеорганными злокачественными новообразованиями равнялось 4:4 и 2:2 соответственно.

У 31 (27,2 %) больного основный опухолевый процесс сопровождается паратуморальными осложнениями (ректо-вагинальные свищи, ректомочепузырные свищи, парапроктит, кровотечения, стеноз прямой кишки и др.). Поражение более 2 смежных органов малого таза диагностировано в 52 (45,4 %) случаях.

Эвисцерация органов малого таза (ЭМТ) выполнена 9 (7,9 %) больным, из них 5 (4,4 %) – по поводу первичного рака прямой кишки с обширным местным распространением, 4 (3,5 %) – по поводу ПМЗО, в 2 (1,75 %) случаях – по поводу синхронного первичного рака прямой кишки и рака мочевого пузыря, в 2 (1,75 %) – первичного РПК на фоне рецидива рака мочевого пузыря (табл. 2). Чаще всего компонентами МВР являлись вмешательства на прямой кишке ($n=101$, 88,6 %), обусловленные как первичным процессом, так и распространением опухолевой инвазии со стороны смежных органов. При этом экстирпации прямой кишки были выполнены в 12 (10,5 %) случаях, резекции прямой кишки с формированием толсто-прямокишечного анастомоза – в 75 (65,8 %), обструктивные резекции прямой кишки – в 14 (12,5 %) наблюдениях. В большинстве случаев операции с одномоментным восстановлением непрерывности кишечной трубки завершались формированием протективной трансверзостомы. Во всех этих случаях хирургическая реабилитация была завершена, ушивание трансверзостом было осуществлено в сроки от 2 до 6 мес, в среднем – 3,4 мес, в зависимости от особенностей течения послеоперационного периода и необходимости проведения адьюvantного этапа лечения.

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных с первично-множественными злокачественными опухолями**Characteristics of patients with multiple primary cancer**

Всего больных с ПМЗО/Total of patients with multiple primary cancer	8
Рак прямой кишки и рак мочевого пузыря/Rectal cancer and bladder cancer	2
Синхронный рак прямой кишки и рецидив рак мочевого пузыря/Synchronous rectal cancer and recurrent bladder cancer	2
Первичный местнораспространенный рак прямой кишки + рак оболочной кишки/ Primary locally advanced rectal cancer + colon cancer	2
Синхронный рак прямой кишки + рак эндометрия/Synchronous rectal cancer + endometrial cancer	1
Рак прямой кишки с инвазией в шейку матки + GIST прямой кишки/ Rectal cancer with invasion to uterine cervix + GIST of the rectum	1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Характеристика выполненных мультивисцеральных резекций**Characteristics of multivisceral resections**

Вид операции/Type of surgery	Число больных/ Number of patients
Полная эвисцерация малого таза/Total pelvic evisceration	9 (7,9 %)
Резекции прямой кишки/Rectal resections	101 (88,6 %)
Сфинктероносящие/Sphincter Removal	12 (10,5 %)
Сфинктерсохраняющие/Sphincter-preserving	75 (65,8 %)
Обструктивные резекции прямой кишки/Obstructive rectal resections	14 (12,3 %)
Резекция мочевыводящих путей/Resection of the urinary tract	66 (57,9 %)
Экстирпация матки, в т.ч. с резекцией влагалища/Extirpation of the uterus, including vaginal resection	52 (45,4 %)
Резекция подвздошных сосудов/Resection of the iliac vessels	2 (1,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Характеристика урологического этапа МВР**Characteristics of urologic MVR**

Резекция мочевых путей, в т.ч./Resection of the urinary tract, including	66 (57,9 %)
с первичной пластикой мочевого пузыря и/или мочеточников/primary plastic surgery of the bladder and/or ureters:	56 (49,1 %)
ортотопическая пластика мочевого пузыря/orthotopic plastic surgery of the bladder	5 (4,4 %)
гетеротопическая пластика мочевого пузыря/heterotopic plastic surgery of the bladder	19 (16,6 %)
пластика мочеточников на стенте/plastic surgery of the ureters on a stent	9 (7,9 %)
пластика левого мочеточника тонкой кишкой/plastic surgery of the left ureter with the small intestine	1 (3,1 %)
с транспозицией мочеточников в дно мочевого пузыря/transposition of the ureters into the bottom of the bladder	22 (19,3 %)
Уретрокутанеостомия с 2 сторон/Ureterocutaneostomy on both sides	4 (3,5 %)
Резекция дна мочевого пузыря/Resection of the bottom of the bladder	6 (5,3 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Вмешательства на мочевыводящих путях (МВП) потребовались в 66 (57,5 %) случаях (табл. 3). Чаще всего выполнялась одномоментная пластика резецированного сегмента МВП в виде транспозиции одного или обоих мочеточников в дно мочевого пузыря – в 22 (19,3 %) случаях, гетеротопическая пластика мочевого пузыря мочевого пузыря потребовалась в 19 (16,6 %), ортотопическая пластика в 5 (4,4 %) наблюдениях. Замещение мочевого пузыря выполнялось по разработанной в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ методике формирования U-образного

мочевого резервуара «низкого давления» из детубулированного сегмента тонкой кишки [13]. Выбор способа замещения мочевого пузыря зависел от особенностей первичного опухолевого поражения, у больных с первично-множественным раком кишки и мочевого пузыря отдавалось предпочтение ортотопическому варианту формирования необладдер. Резекция дна мочевого пузыря, как компонента МВР, с его ушиванием без дополнительной пластики была осуществлена в 6 (5,3 %) случаях, формирование 2-сторонней уретрокутанестомы – в 4 (3,5 %) наблюдениях.

Таблица 4/Table 4

Частота и характер послеоперационных осложнений
Frequency and type of postoperative complications

Вид осложнений/Type of complications	Количество осложнений/ Number of complications
Послеоперационные хирургические осложнения/Postoperative surgical complications	38 (34,2 %)
Повторные операции (Cavien–Dindo >III степени)/Repeated surgeries (Cavien–Dindo>III degree)	21 (18,4 %)
Острая кишечная непроходимость, парез кишечника, абсцесс малого таза, панкреонекроз/Acute intestinal obstruction, intestinal paresis, pelvic abscess, pancreatic necrosis	7 (6,1 %)
Урологические осложнения (релапаротомия): недостаточность уретроцистоанастомоза; недостаточность швов задней стенки МП; некроз мочеточников (релапаротомия)/ Urological complications (relaparotomy): insufficiency of ureteric cystoanastomosis; insufficiency of sutures of the posterior wall of the bladder; necrosis of the ureters (relaparotomy)	10 (8,3 %)
Недостаточность ректо-толстокишечного анастомоза (релапаротомия)/ Insufficiency of the recto-colonic anastomosis (relaparotomy)	1 (0,8 %)
Тромбоз бедренной артерии (ампутация правой нижней конечности)/ Femoral artery thrombosis (amputation of the right lower limb)	1 (0,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Комбинированные экстирпации матки, в т.ч. с резекцией влагалища, были выполнены в 52 (45,4%) наблюдениях (табл. 3). При сопоставлении данных предоперационного обследования и результатов морфологического исследования операционного материала предварительный диагноз ПМЗО был подтвержден во всех случаях ($n=8$), у 106 больных истинная опухолевая инвазия смежных органов гистологически верифицирована в 100 (94,3 %) наблюдениях. У 6 (5,7 %) пациентов с исходным местнораспространенным РПК изменения смежных органов были обусловлены выраженной паратуморальной воспалительной инфильтрацией матки ($n=4$, 3,8 %) или дна мочевого пузыря ($n=2$, 1,9 %).

При анализе течения послеоперационного периода установлено, что послеоперационные осложнения >III степени по классификации Clavien–Dindo возникли в 21 (18,4%) случае (табл. 4), наиболее часто наблюдались урологические осложнения – в 10 (8,7%) случаях, что совпадает с данными литературы [11, 14]. Недостаточность ректо-толстокишечного анастомоза, потребовавшая релапаротомии, но без разобщения кишечно-го соус্তья, возникла у 1 (0,8 %) больного после операции по поводу первичного местнораспространенного рака мочевого пузыря, осложненного ректо-мочепузырным свищом. Во всех случаях возникшие послеоперационные осложнения удалось купировать в релапаротомии, дренированием брюшной полости и последующей посиндромной интенсивной терапией. В раннем послеоперационном периоде умер 1 (0,8 %) больной, которому по поводу местнораспространенного рака прямой кишки выполнялась МБР с резекцией правых подвздошных сосудов, осложнившаяся тромбозом бедренной артерии. Неблагоприятными факторами в

отношении риска послеоперационных осложнений оказались лучевая терапия в анамнезе, особенно у больных с рецидивным РМП, что сопровождалось восходящим некрозом мочеточников или раневыми осложнениями в промежности; паратуморальные гнойно-воспалительные осложнения, в первую очередь, патологические свищи между прямой кишкой и влагалищем или прямой кишкой и мочевым пузырем, их наличие способствовало развитию абсцессов малого таза, недостаточности уретральных/прямо-толстокишечных анастомозов; недостаточность швов задней стенки мочевого пузыря; инвазия крупных сосудов.

Оценка отдаленных результатов в представленной группе пациентов была проведена на примере больных раком прямой кишки ($n=45$), как наиболее однородной и крупной подгруппы. Анализ проводился без учета случая послеоперационной летальности. Распределение по стадиям с учетом данных морфологического исследования операционного материала: урT4aN0M0 – 5 (11,1 %), урT4aN1M0 – 1 (2,2 %), урT4bN0M0 – 20 (44,4 %), урT4bN1M0 – 12 (16,7 %), урT4bN2M0 – 7 (15,6 %) больных. Сроки динамического наблюдения после завершения лечения 36–71 мес (медиана – 45,9 мес). Рецидивы в сроки от 3 до 12 мес после завершения хирургического этапа лечения возникли у 6 (13,3 %) больных, в том числе в 3 случаях в области промежности, купированы иссечением с последующей лучевой терапией; в 1 случае – в стенке резецированного мочевого пузыря, что потребовало выполнения трансуретральной резекции, рецидив купирован; в 2 случаях рецидивы в малом тазу оказались некурабельными, больные направлены на симптоматическое лечение по месту жительства. Отдаленные метастазы в печень возникли у 11 (24,4 %) больных к исходу 2-го

года наблюдения. Таким образом, общая 3-летняя выживаемость составила 71,1 %, безрецидивная 3-летняя выживаемость – 60,0 %.

Заключение

Лечение местнораспространенных злокачественных новообразований органов малого таза требует выполнения обширных операций мультидисциплинарной бригадой хирургов. Несмотря на травматичность подобных вмешательств, при адекватном обеспечении periоперационного периода

непосредственные результаты можно расценивать как удовлетворительные. Послеоперационные хирургические осложнения во многом обусловлены первичным распространением опухоли. При резекции мочевыводящих путей, как компоненте МВР, независимо от первичной локализации опухоли предпочтительно выполнение первичной пластики мочевого пузыря и/или мочеточников. Отдаленные результаты позволяют рассматривать подобный объем оперативного лечения в качестве методов выбора при лечении данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020; 70(4): 313. doi: 10.3322/caac.21609.
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 5–13. [Shahzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 5–13. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприной, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)].
- Pak. Всемирная организация здравоохранения [Cancer. World Health Organization (in Russian)]. [Internet]. URL: <https://www.who.int/r/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [cited 2024 Sep 1].
- Sung X., Ferlay J.A., 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.
- Кононова Г.А., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Коломиец Л.А., Пикалова Л.В., Жуйкова А.С. Рак репродуктивной системы у женщин Республики Тыва. Эпидемиологические особенности. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 5–14. [Kononova G.A., Zhiukova L.D., Ananina O.A., Kolomiets L.A., Pikalova L.V., Zhiukova A.S. Reproductive system cancer in females of the Tyva Republic. Epidemiological characteristics. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14.
- Карпенко М.О., Шостка К.Г., Загайнов Е.В., Шиляев А.В., Калинин И.В. Хирургические аспекты лечения местнораспространенного рака толстой кишки. Вопросы онкологии. 2024; 70(1): 105–112. [Karpenko M.O., Shostka K.G., Zagainov E.V., Shilyev A.V., Kalinin I.V. Surgical management of locally advanced colorectal cancer. Problems in Oncology. 2024; 70(1): 105–112. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-105-112.
- Doyle D.J., Hendrix J.M., Garmon E.H. American Society of Anesthesiologists Classification. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 17.
9. Каприн А.Д., Сулейманов Э.А., Калинин Е.В. Отдаленные результаты расширенных и комбинированных оперативных вмешательств у больных с местно-распространенными формами рака прямой кишки в зависимости от степени циторедукции. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017; 3: 21–28. [Kaprın A.D., Suleimanov E.A., Kalinin E.V. Long-term results of extended and combined surgical interventions in patients with locally advanced rectal cancer in relation to the extent of cytoreduction. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2017; 3: 21–28. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20176321-28.
- Brown K.G.M., Solomon M.J., Koh C.E. Pelvic Exenteration Surgery: The Evolution of Radical Surgical Techniques for Advanced and Recurrent Pelvic Malignancy. Dis Colon Rectum. 2017 Jul; 60(7): 745–754. doi: 10.1097/DCR.0000000000000839.
- Kondo A., Sasaki T., Kitaguchi D., Tsukada Y., Nishizawa Y., Ito M. Resection of the urinary bladder for locally advanced colorectal cancer: a retrospective comparison of partial versus total cystectomy. BMC Surg. 2019 Jun 17; 19(1): 63. doi: 10.1186/s12893-019-0522-8.
- Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Афанасьев С.Г., Вусик М.В. Предопухолевые изменения и синхронный рак желудка у больных со злокачественными новообразованиями легких и ЛОР-органов. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 76–78. [Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Afanasyev S.G., Vusik M.V. Pretumor changes and synchronous gastric cancer in patients with malignant neoplasms of the lungs and ENT organs. 2015; 2: 76–78. (in Russian)].
- Афанасьев С.Г., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Усынин Е.А., Горбунов А.К., Урмонов У.Б., Усова А.В., Августинович А.В., Тарасова А.С. Опыт мультивисцеральных резекций при местнораспространенном и первично-множественном раке прямой кишки. Вестник Авиценны. 2020; 22(1): 82–90. [Afanasyev S.G., Khadagaev I.B., Fursov S.A., Usynin E.A., Gorbunov A.K., Urmonov U.B., Usova A.V., Avgustinovich A.V., Tarasova A.S. Experience of multivisceral resections for locally advanced and primary multiple rectal cancer. Avicenna Bulletin. 2020; 22(1): 82–90. (in Russian)]. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-1-82-90.
- Bolmstrand B., Nilsson P.J., Holm T., Buchli C., Palmer G. Patterns of complications following urinary tract reconstruction after multivisceral surgery in colorectal and anal cancer. Eur J Surg Oncol. 2018; 44(10): 1513–7. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.017.

Поступила/Received 25.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.09.2024

Принята к публикации/Accepted 06.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 2133316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1804-0292. Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Хадагаев Игорь Баирович, онколог, Новосибирский областной онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия).

Фурсов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Новосибирский областной онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия).

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии

наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Author ID (Scopus): 57189002111. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Афанасьев Сергей Геннадьевич: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

Усынин Евгений Анатольевич: сбор и обработка материала, анализ литературы, написание текста статьи.

Хадагаев Игорь Баирович: сбор и обработка материала, анализ литературы, написание текста статьи.

Фурсов Сергей Александрович: сбор и обработка материала.

Коломиец Лариса Александровна: редактирование.

Усова Анна Владимировна: сбор и обработка материала.

Фролова Ирина Георгиевна: редактирование.

Черемисина Ольга Владимировна: редактирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторы Усынин Е.А. (доктор медицинских наук), Коломиец Л.А. (доктор медицинских наук, профессор), Фролова И.Г. (доктор медицинских наук, профессор), Черемисина О.В. (доктор медицинских наук) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальному конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 12.12.21).

ABOUT THE AUTHORS

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 2133316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Evgeny A. Usynin, MD, DSc, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

Igor B. Khadagaev, MD, Oncologist, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk, Russia).

Sergey A. Fursov, MD, DSc, Professor, Chief Oncologist, Chief Physician, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk, Russia).

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

Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Author ID (Scopus): 57189002111. ORCID: 0000-0003-1679-010X.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey G. Afanasyev: study conception and design, writing of the manuscript.

Evgeny A. Usynin: data collection and analysis, literature reviews, writing of the manuscript.

Igor B. Khadagaev: data collection and analysis, literature reviews, writing of the manuscript.

Sergey A. Fursov: data collection and analysis.

Larisa A. Kolomiets: editing of the manuscript.

Anna V. Usova: data collection and analysis.

Irina G. Frolova: editing of the manuscript.

Olga V. Cheremisina: 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

Prof. Afanasyev S.G. is the Executive Editor of Siberian Journal of Oncology. Dr. Usynin E.A., Prof. Kolomiets L.A., Prof. Frolova I.G., Dr. Cheremisina O.V. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patients for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 12/12/2021).

ОБЗОРЫ REVIEWS

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-138-148

УДК: 616.44-006-08



Для цитирования: *Джелялов Э.С., Слепцов И.В., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Белоусов А.М.* Системная терапия анапластического рака щитовидной железы: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-138-148

For citation: *Dzhelialov E.S., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Timofeeva N.I., Belousov A.M.* Systemic therapy for anaplastic thyroid cancer: a literature review. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 138–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-138-148

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Э.С. Джелялов, И.В. Слепцов, Р.А. Черников, Н.И. Тимофеева,
А.М. Белоусов**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова
Россия, 198103, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

Аннотация

Актуальность. Анапластический рак щитовидной железы – редкое, но агрессивное заболевание с крайне низкой выживаемостью. Совершенствование диагностических и терапевтических возможностей позволило разработать комплексный подход (хирургия + лучевая терапия + возможности системной противоопухолевой терапии), который способствовал улучшению общей выживаемости, что подчеркивает важность участия мультидисциплинарной команды. Однако, несмотря на широкое применение химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии, результаты лечения пациентов остаются неутешительными. **Цель исследования** – проанализировать литературу о подходах к системной терапии анапластического рака щитовидной железы, выделить ключевые недостатки существующих методов лечения и определить перспективные направления исследований в данной области. **Материал и методы.** Поиск литературы для подготовки обзора осуществлен по базам данных Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, РИНЦ. В ходе поиска проанализировано 395 источников, из них отобрано 59 научных публикаций. В обзор включены исследования за период с 1985 по 2024 г. **Результаты.** Проанализировано текущее состояние системной терапии анапластического рака щитовидной железы. В настоящее время применяются различные методы системной терапии, включая химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию, а также их комбинации. Химиотерапия остается одним из основных методов лечения, однако ее эффективность ограничена, а токсичность лимитирует ее применение у ослабленных пациентов. Отсутствие чувствительности у пациентов с таргетируемой мутацией и приобретенная резистентность ограничивают возможности таргетной терапии, а недостаточная эффективность и необходимость запаса времени для ожидания реализации эффекта – иммунотерапии. Наиболее оптимальным методом лечения представляется комбинированная терапия (таргетная терапия + иммунотерапия). **Заключение.** Несмотря на появление новых методов системной терапии, прогноз для пациентов с анапластическим раком щитовидной железы остается неблагоприятным. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки более эффективных и безопасных методов лечения. Особое внимание следует уделить изучению молекулярных механизмов развития анапластического рака щитовидной железы и формирования резистентности к системной терапии, поиску новых мишенией для таргетной терапии и совершенствованию комбинированных с иммунотерапией подходов.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, обзор литературы.

SYSTEMIC THERAPY FOR ANAPLASTIC THYROID CANCER: A LITERATURE REVIEW

E.S. Dzhelialov, I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov, N.I. Timofeeva, A.M. Belousov

Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies
154, Fontanka river embankment, Saint Petersburg, 198103, Russia

Abstract

Background. Anaplastic thyroid cancer is a rare but aggressive disease with an extremely low survival rate. Improved diagnostic and therapeutic options have enabled the development of a multidisciplinary approach (surgery + radiation therapy + systemic antitumor therapy options) that has improved overall survival, highlighting the importance of a multidisciplinary approach. However, despite the widespread use of chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy, patient outcomes remain disappointing. **Objective.** To analyze literature data on approaches to systemic therapy for anaplastic thyroid cancer, highlight the key disadvantages of existing treatment methods and identify promising areas of research in this area. **Material and Methods.** The literature search for the review was performed using the following databases: Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, and RSCI. During the literature search, 395 sources were analyzed, 59 scientific publications were selected. The review included studies covering the period from 1985 to 2024. **Results.** This review analyzes the current state of systemic therapy for anaplastic thyroid cancer. Chemotherapy remains one of the main methods of treatment, but its effectiveness is limited, and toxicity limits its use in weakened patients. Lack of sensitivity in patients with a target mutation and acquired resistance limit the effectiveness of targeted therapy, and insufficient efficiency and the need for waiting time for the effect to be realized limit the benefits of immunotherapy. Based on the results obtained, the most optimal treatment modality appears to be combination therapy (targeted therapy + immunotherapy). **Conclusion.** Despite advances in therapy modalities, prognosis for patients remains unfavorable. Further research is necessary to develop more effective and safe treatments. Particular attention should be paid to the study of the molecular mechanisms of the development of anaplastic thyroid cancer and resistance to systemic therapy, the search for new targets for targeted therapy and the improvement of approaches combined with immunotherapy.

Key words: anaplastic thyroid cancer, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, literature review.

Введение

Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы (АРЩЖ) – злокачественная опухоль из фолликулярных клеток щитовидной железы (тироцитов), утративших дифференцировку. Лечение АРЩЖ является серьезной клинической проблемой, требующей постоянного совершенствования терапевтических подходов. Одним из наиболее распространенных методов лечения АРЩЖ является хирургическое вмешательство. Однако в связи с агрессивностью опухоли и ее склонностью к рецидивам после операции, а также быстрому прогрессированию часто требуется дополнительное лекарственное лечение. Основными видами лекарственного лечения АРЩЖ являются химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия. Неблагоприятные прогнозы часто ассоциированы с первичной резистентностью к химиотерапии, на фоне которой медиана выживаемости без прогрессирования часто составляет менее 3 мес [1]. Крайне низкая частота встречаемости опухоли, высокая агрессивность и летальность приводят к методологическим погрешностям для полноценного изучения эффективных схем химиотерапии. В литературе в большей степени отражены ретроспективные анализы, однако их качество и достоверность вызывают вопросы у экспертов [2].

Цель исследования – охарактеризовать текущее состояние системной противоопухолевой терапии АРЩЖ, недостатки существующих методов лечения и перспективы развития новых подходов.

Эпидемиология анапластического рака щитовидной железы

Анапластический рак щитовидной железы – редкая, но одна из самых агрессивных опухолей. Распространенность опухоли – 1,3–9,8 % среди всех случаев рака щитовидной железы (медиана – 3,6 %, в США – 1,7 %) [1]. Историческая медиана выживаемости не превышает 5 мес, 1-летняя общая выживаемость не превышает 20 % [3]. Возраст пациентов в среднем выше, чем у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, и составляет 65–71 год [4, 5]. Около 10 % пациентов – моложе 50 лет, женщины болеют чаще – 60–70 % пациентов [4, 5]. На момент постановки диагноза заболевание чаще всего имеет распространенную форму. Распределение по стадиям: IVa – 10 %, IVb – 35 %, IVc – 55 % случаев [1].

Заболеваемость АРЩЖ снижается (преимущественно в развитых странах) [6, 7]. Это объясняется усовершенствованием диагностических мероприятий по выявлению рака щитовидной железы

(снижение заболеваемости анапластическим раком в процентном соотношении на фоне возросшего числа случаев дифференцированного рака) и улучшением оказания медицинской помощи пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы (в контексте предотвращения его трансформации в анапластический) [6, 7].

Как показывают эпидемиологические исследования, факторами риска развития АРЩЖ являются низкий уровень образования, III группа крови, ожирение, наличие узлового зоба и дифференцированный рак щитовидной железы (ЩЖ) [8–12]. Однако при анализе этих работ следует иметь в виду потенциальные систематические ошибки (конфаундеры), которые могли повлиять на результаты. К примеру, низкий уровень образования может сопровождаться не только низкой осведомленностью о здоровье, но и ограниченным доступом к медицинской помощи. В эту же категорию можно отнести и ситуацию с запущенным узловым зобом. Биологических обоснований группы крови как фактора риска и вовсе нет. Таким образом, эпидемиологические данные подтверждают актуальность темы, вскрывая имеющиеся проблемы. Несмотря на анализ факторов риска, природа АРЩЖ остается неясной, что затрудняет разработку комплекса профилактических мер, включая скрининг.

Патогенез и молекулярно-генетический ландшафт АРЩЖ

Канцерогенез АРЩЖ представляет собой многоступенчатый процесс, включающий как случаи возникновения опухоли *de novo*, так и синхронную или метахронную трансформацию из дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center, сопутствующий дифференцированный рак обнаружен в 58–90 % случаев [13]. Tall cell папиллярный рак и низкодифференцированный рак – подтипы рака щитовидной железы, чаще всего ассоциированные с трансформацией в анапластический [13].

Присутствующие как при дифференцированном, так и при анапластическом раке драйверные мутации в генах *BRAF* и *RAS*, по всей вероятности, являются ранними молекулярно-генетическими событиями в канцерогенезе, в то время как мутации *TP53*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *TERT*, сигнального пути Wnt/β-катенин рассматриваются чаще в контексте поздних, способствуя также и процессам трансформации дифференцированного РЩЖ в анапластический [1, 13].

Иммунное микроокружение опухоли также является предиктивным и прогностическим факторами – экспрессия PD-L1 определяется в 70 % случаев [14], высокая экспрессия ($\geq 5\%$) PD-L1 обнаружена в 73 % [15]. Вероятно, высокая экспрессия PD-L1 ассоциирована с неблагоприятным

прогнозом [16] и потенциальным ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Дефекты системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (микросателлитная нестабильность) встречаются в 10–15 % случаев и, вероятно, ассоциированы с лучшей выживаемостью [17, 18]. Знание молекулярно-генетических событий способствует терапевтическому рывку в лечении АРЩЖ и играет важнейшую роль в современной клинической практике, подчеркивая необходимость дальнейших клинических исследований.

Роль химиотерапии в лечении АРЩЖ

Анапlasticкий рак щитовидной железы традиционно считается опухолью с низкой чувствительностью к цитотоксической химиотерапии с довольно быстрым формированием резистентности к проводимому лечению [1, 2]. Одной из наиболее ранних и уже ставшей классическим примером исследований о роли химиотерапии в лечении АРЩЖ является работа K. Shimaoka et al., опубликованная в 1985 г. [19], в которой проводилось сравнение двух режимов химиотерапии (доксорубицин и доксорубицин в комбинации с цисплатином) у пациентов с распространенным раком щитовидной железы, в том числе и у 37 пациентов с АРЩЖ. В группе пациентов, получивших монохимиотерапию ($n=21$), лишь один достиг частичного ответа (ЧО), полных ответов на лечение не наблюдалось. В группе комбинированного лечения ($n=18$) ЧО наблюдался у 3, полный ответ (ПО) – у 3 пациентов (ПО + ЧО: 5 vs 33 %; $p<0,03$). Медиана выживаемости составила 2,7 мес. Однако большинство экспертов не видят в повседневной практике подобных результатов при использовании вышеуказанных схем [20].

Наиболее часто цитируемыми в руководствах [2] и используемыми в клинической практике схемами лечения с воспроизведенной эффективностью являются комбинации препаратов таксанового ряда (паклитаксел, доцетаксел) с препаратами платины (карбоплатин, цисплатин) или с антрациклином (доксорубицин). Последующие линии химиотерапии определяются оставшимися в резерве возможностями в зависимости от использованных в первой линии схем. Невысокая эффективность цитотоксической химиотерапии и вновь появляющиеся терапевтические возможности ставят под вопрос будущее данного подхода как самостоятельного лечения и переводят его в плоскость использования по принципу крайнего средства. Однако перспективным направлением видится исследование комбинаций таргетной терапии и/или иммунотерапии с цитотоксическими препаратами.

Роль таргетной терапии в лечении АРЩЖ Транслокации NTRK

В 2018 г. FDA (Food and Drug Administration) [21] и в 2019 г. EMA (European Medicines Agency)

[22] одобрили ларотректиниб, один из первых препаратов, действующих вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (*tumor-agnostic*). Мишень для терапии данным препаратом – химерные гены нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (NTRK), являющиеся драйверным онкогеном, участвующим в активации каскада сигнальных путей. В числе первых опухолей, в которых нашли данные транслокации, оказался рак щитовидной железы [23, 24], в том числе в 2,4 % случаев – при АРЩЖ [13].

Объединенный анализ трех исследований (по типу «basket») [25] применения NTRK-ингибитора ларотректиниба содержит информацию об эффективности терапии у пациентов с немедуллярным раком щитовидной железы. У 7 из 29 пациентов подтвердили NTRK-положительный АРЩЖ. Общая частота объективного ответа (ОО) составила 71 %, при АРЩЖ частота объективного ответа – 29 %, 12-месячная продолжительность ответа – 50 %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 2,2 мес (12- и 24-месячная ВБП – 17 %), медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,8 мес (12- и 24-месячная ОВ – 50 и 17 % соответственно).

Аналогичным по механизму действия является и другой NTRK-ингибитор энтректиниб. Несмотря на отсутствие данных по гистологическим подтипам включенных случаев РЩЖ [26], клиническая практика спокойно относится к экстраполяции данных из других исследований.

Невзирая на низкую частоту встречаемости (1 % всех солидных опухолей), успехи применения ларотректиниба позволили ему занять свою нишу в противоопухолевом лечении, что нашло отражение в диагностическом поиске, сегодня определение транслокаций NTRK – неотъемлемый компонент этапа обследования пациентов с любыми злокачественными солидными опухолями и рекомендаций экспертных сообществ по клинической онкологии, например Американской тиреоидной ассоциации [2].

Альтерации RETprotoонкогена

Альтерации RETprotoонкогена (характерные для медуллярного рака щитовидной железы мутации и характерные для дифференцированного и анапластического рака щитовидной железы структурные перестройки, *fusion*) также способствуют активации каскада сигнальных путей и играют немаловажную роль в онкогенезе [27]. Роль мутации RETprotoонкогена и соответствующей таргетной терапии надежно утверждена при медуллярном РЩЖ [28], однако обнадеживающие результаты получены и при других гистологических подтипах. L.J. Wirth et al. [27] включили в исследование 19 RET fusion-положительных случаев немедуллярного рака щитовидной железы, в том числе и 2 пациентов с анапластическим раком. Все пациенты получили терапию RET-ингибитором селлеркати-

нибом. Общая частота ОО составила 79 %, в том числе объективный ответ подтвержден у одного пациента с АРЩЖ (продолжительность ответа на терапию составила 18 мес без факта прогрессирования на момент публикации).

В клинической практике доступен и другой аналогичный по механизму действия RET-ингибитор – пралсетиниб. V. Subbiah et al. представлен анализ 25 случаев RET fusion-положительного немедуллярного рака щитовидной железы, в том числе и 1 пациента с АРЩЖ [29]. Общая частота объективного ответа составила 86 %. Информацию об ответе на лечение в зависимости от гистологического подтипа опухоли, к сожалению, авторы не предоставили. Однако, как и в случае с NTRK-ингибиторами, клиническая практика спокойно относится к экстраполяции данных из других исследований.

Альтерации RETprotoонкогена – нечастое молекулярно-генетическое событие при немедуллярном РЩЖ. По данным литературы, его частота составляет до 10 %, однако при АРЩЖ этот показатель ниже [30–32]. Высокая эффективность анти-RET таргетной терапии способствовала интеграции данного маркера в диагностический поиск, что отразилось в клинических рекомендациях экспертных обществ, например ATA [2].

Мутации в гене BRAF

Еще одним молекулярно-генетическим событием (наверное, самым главным и революционным с точки зрения лечения и прогноза) в патогенезе анапластического рака щитовидной железы является драйверная мутация в гене *BRAF*. В 2015 г. D.M. Hyman et al. [33] в ходе анализа эффективности BRAF-ингибитора vemuraфениба в группе пациентов с различными BRAF-положительными опухолями (за исключением меланомы) изучили и эффективность терапии у 7 пациентов с BRAF-положительным АРЩЖ: полный регресс отмечен у 1 пациента, частичный регресс – у 1 пациента.

В 2018 г. V. Subbiah et al. экстраполировали опыт успешного применения двойной комбинации BRAF-ингибитора и MEK-ингибитора из лечения метастатической BRAF-положительной меланомы [34]. Добавление MEK-ингибитора к терапии анти-BRAF препаратом улучшило частоту объективного ответа, длительность ответа и выживаемость пациентов [35]. В этих работах реактивацию группы сигнальных путей MAPK позиционируют как один из основных механизмов формирования резистентности к таргетной терапии. Добавление MEK-ингибитора препятствовало реактивации и способствовало переносу этого события на более поздний срок. V. Subbiah et al. проанализировали результаты лечения 16 пациентов с BRAF-положительным АРЩЖ. Частота объективного ответа составила 69 %, медиана 12-месячной выживаемости без прогрессирования и

общей выживаемости – 79 и 80 % соответственно. В 2022 г. авторы опубликовали обновленные результаты работы [36], в которой суммарное количество тематических пациентов возросло до 36. Частота ОО составила 56 %, в том числе и 3 случая полного клинического регресса. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – 6,7 и 14,5 мес соответственно (однолетняя ОВ – 51,7 %, двухлетняя ОВ – 31,5 %).

Ретроспективный анализ применения таргетной терапии в неоадъювантном режиме представлен J.R. Wang et al. [37]. Шесть пациентов с местно-распространенным нерезектабельным АРЦЖ начали лечение с приема препаратов дабрафениб и траметиниб, в 100 % случаев произошла конверсия опухоли в резектабельную, все пациенты подверглись хирургическому вмешательству. Постоперационное гистологическое исследование отразило ответ на лечение в виде выраженного лечебного патоморфоза. В данном анализе 3 пациента дополнительно получали иммунотерапию ингибитором PD-1 пембролизумабом.

Комбинация дабрафениба и траметиниба стала первой схемой противоопухолевой терапии, показавшей высокую клиническую активность и безопасность в лечении пациентов с BRAF-положительным АРЦЖ. Эффективность данной комбинации среди злокачественных опухолей с мутацией в гене *BRAF* V600E позволила ей занять место в списке препаратов, действующих вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (*tumor-agnostic*) и получить регистрационное одобрение [38].

Роль иммунотерапии в лечении АРЦЖ

В 2018 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине присудили за достижения в области принципиально нового метода лечения – иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКК). Бум клинических исследований, спровоцированный успехами первых препаратов иммунотерапии, затронул и АРЦЖ.

Диагностический поиск предиктивных биомаркеров традиционно включает в себя микросателлитную нестабильность (MSI), экспрессию PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) и опухолевую мутационную нагрузку (TMB). В 2017 г. FDA [39] одобрили пембролизумаб, который стал первым препаратом, действующим вне зависимости от локализации и гистологии опухоли (*tumor-agnostic*) при наличии в ней признаков микросателлитной нестабильности, что открывает дополнительные возможности для терапии рефрактерных к стандартным методам лечения пациентов. В 2020 г. FDA одобрили дополнительное показание для пембролизумаба – солидные злокачественные опухоли с высокой мутационной нагрузкой (TMB-H ≥ 10 мутаций/Мб). Это одобрение отразилось и в рекомендациях по лечению АРЦЖ [2].

В 2020 г. J. Capdevila et al. [40] оценили эффективность PD-1 ингибитора спартализумаба при АРЦЖ. В исследование включили 42 пациента (70 % – после предшествующей терапии), которым проводили иммунотерапию спартализумабом. Частота ОО составила 19 %, в том числе и 3 полных ответа. Анализ включал в себя и зависимость ответа на терапию от экспрессии PD-L1. Выяснилось, что у PD-L1+ пациентов ответ был лучше (частота ОО – 29 %), в то время как в группе PD-L1-негативных ответа на лечение не наблюдалось. Авторы отметили, что и уровень экспрессии оказывал влияние на ответ: чем он выше, тем выше частота ОО. Так, у пациентов с $PD-L1 \geq 50\%$ частота объективного ответа составила 35 %. Однолетняя выживаемость при PD-L1+ составила 52,1 %. В 2020 г. опубликовано еще одно исследование иммунотерапии при анапластическом раке с применением комбинации PD-1 ингибитора (ниволумаб) и ингибитора CTLA4 (ипилимумаб) [41]. В исследование вошло 10 тематических пациентов. Частота объективного ответа составила 30 %. Продолжительность ответа у двух пациентов – 13 и 26 мес. Результаты этих исследований подтверждают хоть и невысокую, но все же эффективность иммунотерапии ИКК. Основная проблема данного метода лечения заключается в необходимости поиска дополнительных предиктивных биомаркеров для селекции пациентов, которые получат максимальную пользу от терапии.

Есть ли место комбинациям иммунотерапии и таргетной терапии?

Исторический успех таргетной терапии и иммунотерапии транслировался в дальнейший исследовательский поиск и привел к идеи о комбинации двух методов лечения. В 2021 г. C. Dierks et al. [42] опубликовали ретроспективный анализ эффективности применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба у пациентов с анапластическим и низкодифференцированным РЦЖ. В исследование вошли 6 пациентов после предшествующего лечения с отсутствием мутации в гене *BRAF*. Полный регресс задокументирован у 4 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования – 16,5 мес, медиана общей выживаемости – 18,5 мес.

В 2022 г. C. Dierks et al. [43] опубликовали результаты уже проспективного исследования II фазы, в которое вошли 27 пациентов с АРЦЖ. Частота объективного ответа – 51,9 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 9,5 мес, медиана общей выживаемости – 10,25 мес.

Как упоминалось выше, важной вехой в системном противоопухолевом лечении АРЦЖ является таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK. Преодоление резистентности к данному виду лечения – одна из главных тем для обсуждения в исследовательском сообществе. Одно из решений – интенсификация режима лечения дабрафенибом и

траметинибом путем добавления к иммунотерапии ингибиторов PD-1 и PD-L1.

Исследователи из MD Anderson Cancer Center в 2018 г. опубликовали клинический случай пациента, которому в момент прогрессирования на анти-BRAF/MEK терапии добавили в схему лечения иммунотерапию пембролизумабом [44]. Ускользающий от ответа очаг был верифицирован, мутация в гене *BRAF* V600E повторно подтверждена, дополнительно обнаружена мутация *NRAS* Q61K и определена экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) – 95 %. Интенсификация терапии позволила добиться регресса опухоли с последующей конверсией в резектабельность. Вдохновившись этим клиническим случаем, центр продолжил работу в данном направлении и в 2024 г. представил ретроспективный анализ лечения 71 пациента [45], поделив их на группы с таргетной терапией и с иммунотаргетной терапией (с добавлением пембролизумаба): 23 пациента – с таргетной терапией, 48 пациентов на том или ином этапе таргетной анти-BRAF/MEK терапии дополнительно получили лечение пембролизумабом. Медиана выживаемости без прогрессирования (11 мес в группе с иммунотерапией vs 4 мес в контрольной группе, $p=0,049$) и общей выживаемости (17 vs 9 мес, $p=0,037$) значимо улучшились в группе с иммунотаргетной терапией. Однако ретроспективный характер исследования лимитирует внедрение метода в клиническую практику и подчеркивает необходимость проспективного анализа.

Комбинация иммунотерапии и таргетной терапии – многообещающий подход в противоопухолевой системной терапии АРЦЖ, который в теории позволяет нивелировать специфические недостатки таргетной терапии (например, быстрое формирование резистентности) и иммунотерапии (необходимость времени для реализации противоопухолевого эффекта). Эффективность, демонстрируемая в небольших клинических исследованиях и описаниях серий клинических случаев, а также ограниченный арсенал терапевтических возможностей позволяют рассматривать данный подход у отобранных пациентов. Для более широкого внедрения в клиническую практику необходимы проспективные исследования.

Антиангиогенная терапия

Антиангиогенная терапия в монорежиме при АРЦЖ демонстрирует относительно невысокую активность по результатам небольших клинических исследований, большинство из которых оказалось негативными, не удалось продемонстрировать пользу от применения акситиниба [46], сорафениба [47, 48], пазопаниба [49]. Немногим лучше выглядят результаты исследований и по ленватинибу, за некоторым исключением. В 2019 г. S. Takahashi et al. [50] оценили эффективность ленватиниба у 17 пациентов с АРЦЖ. Частота объективного

ответа составила 24 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,4 мес, медиана общей выживаемости – 10,6 мес. Результаты применения ленватиниба на японской популяции нашли свое место и в японских руководствах по лечению АРЦЖ [51].

Успехи (хоть и незначительные) японских коллег решили повторить врачи-исследователи из США, однако аналогичных результатов достичь не удалось. L.J. Wirth et al. [52] изучили активность препарата у 34 пациентов с АРЦЖ. Исследование завершили досрочно в связи с отсутствием эффективности. Лишь один пациент соответствовал критериям объективного ответа по RECIST 1.1 (частота ОО – 2,9 %). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,6 мес, медиана общей выживаемости – 3,2 мес. Особенностью этого исследования является факт уменьшения опухоли (в пределах стабилизации по RECIST 1.1) практически у половины пациентов, однако этого ответа не хватило для контроля над заболеванием. Возможно, это подтверждает выводы, что будущее антиангиогенной терапии нужно искать в комбинациях, например с иммунотерапией [43].

Редкие мишени для таргетной терапии

В данном разделе речь пойдет, скорее, о достойных внимания клинических случаях, нежели о полноценных клинических исследованиях. Развитие молекулярной биологии и успехи прецизионной медицины позволили продолжить поиски мишней для таргетной терапии и активно экстраполировать имеющиеся данные об эффективности противоопухолевых препаратов в других нозологиях, а также находить новые предиктивные маркеры для АРЦЖ.

Несколько найденных работ посвящены эверолимусу – ингибитору mTOR. Поиск молекулярно-генетических нарушений, связанных с потенциальными чувствительностью и резистентностью к препарату, у пациента с 18-месячным ответом на терапию завершился следующими результатами [53]: в ткани опухоли, полученной до начала лечения, обнаружили мутацию в гене-супрессоре опухоли *TSC2*, ассоцииированную с ответом на применение ингибиторов mTOR. При прогрессировании опухолевого процесса повторно выполнили биопсию и повторно провели исследование, обнаружив мутацию *mTOR* F2108L. Авторы предположили, что новая мутация – часть механизма резистентности к эверолимусу. Однако другие исследования и клинические случаи не подтвердили эффективность эверолимуса [54]. Попытка использования EGFR-ингибиторов (в частности, гефитиниба) также не увенчалась успехом [55].

В литературе описаны случаи успешного применения тирозинкиназного (в частности, ALK) ингибитора кризотиниба при ALK-положительном АРЦЖ: у 72-летнего предлеченного пациента

таргетная терапия (экстраполированная из лечения ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого) позволила достичь выраженного клинического и рентгенологического ответа в виде уменьшения опухолевой массы на 90 % [56, 57]. Длительность ответа составила 36 мес. Повторная биопсия при прогрессировании подтвердила в новых очагах ALK-положительный АРЩЖ. Авторы решились на интересный тактический ход – продолжить экстраполяцию подхода к лечению таких пациентов. Пациента перевели на тирозинкиназный ингибитор 2-го поколения – церитиниб. Выраженный клинический ответ (практически полный) продлился 16 мес, и пациента снова перевели на другой ингибитор – бригатиниб с эффектом частичный регресс. Через 8 мес пациент умер от индуцированного предшествующей лучевой терапией плоскоклеточного рака пищевода.

Обращает на себя внимание, что эмпирическое применение имеющихся в терапевтическом арсенале таргетных препаратов (например, анти-EGFR терапия без подтвержденной EGFR-мутации) довольно часто не приносит клиническую пользу, в отличие от прецизионного подхода с назначением специфического киназного ингибитора на имеющийся таргетируемый патогенный вариант (например, кризотиниб при транслокации ALK). В отсутствие эффективных лечебных опций расширенный молекулярно-генетический поиск и соответствующая клинически значимым находкам терапия являются вариантом с потенциально высокой эффективностью и должны рассматриваться в рутинной практике.

Обсуждение

Недостатки существующих методов лечения и перспективы развития новых подходов

Анапластический рак щитовидной железы является агрессивной формой рака с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития и появление новых терапевтических подходов, лечение этого заболевания по-прежнему остается сложной задачей. Существующие методы терапии имеют ряд серьезных недостатков. В частности, стандартная химиотерапия демонстрирует ограниченную эффективность и часто ассоциирована с первичной резистентностью, а индуцированная химиотерапией токсичность лимитирует ее применение у ослабленных и пожилых пациентов. Однако, несмотря на ограниченную эффективность, химиотерапия остается важным инструментом в лечении АРЩЖ. Отсутствие чувствительности (исходный ответ) у целевых пациентов со специфической мутацией и приобретенная вторичная резистентность ограничивают успехи таргетной терапии, а недостаточная эффективность и необходимость запаса времени для ожидания реализации эффекта – иммунотера-

пии. Молекулярные механизмы, лежащие в основе резистентности к таргетной и иммунотерапии, требуют дальнейшего изучения для разработки новых методов ее преодоления.

Перспективное направление – комбинированная терапия. Различные комбинации таргетной терапии, химиотерапии и иммунотерапии могут повысить эффективность лечения и преодолеть резистентность к отдельным препаратам. Поиск комбинаций (и уже имеющихся терапевтических возможностей, и новых препаратов) с наиболее выраженным синергетическим эффектом становится приоритетной областью научных исследований.

Анализ научных идей открывает новые возможности. Интересной выглядит идея комбинации МЕК-ингибитора траметиниба и цитотоксического агента паклитаксела, особенно у RAS-мутированных пациентов. МЕК-ингибиторы рассматривают также в комбинации с ингибиторами контрольных точек (например, атезолизумаб). Мутация PIK3CA, как один из этапов канцерогенеза и потенциальный фактор резистентности к лечению, является перспективной мишенью для терапии аллелисом (ингибитор PIK3CA) и ожидает инициирования клинических исследований с целью подтверждения эффективности и поиска наилучшего комбинаторного партнера. На этапе доклинических исследований находятся препараты, воздействующие на сигнальный путь Wnt/β-катенин, однако их терапевтический потенциал пока неясен.

Изучается и роль ингибиторов циклин-зависимых киназ [58]. Геномный анализ АРЩЖ в 32 % опухолевых образцов выявил высокие уровни экспрессии инактивированного белка ретинобластомы (Rb) и мутацию в гене CDKN2A, которые в норме являются опухолевыми супрессорами. Ген CDKN2A кодирует белок p16, который также участвует в регуляции клеточного цикла. В опухолевых образцах в 89 % случаев p16 не определялся, что является дополнительным маркером неконтролируемого роста опухоли. Несмотря на то, что эмпирическое назначение абемациклиба не продемонстрировало клиническую пользу, длительный частичный регресс в течение 27 мес был отмечен у пациента с мутацией CDKN2A, делая ее потенциальной целью для дальнейшего изучения.

Ведутся доклинические разработки новых технологий, в частности, новые способы доставки лекарственных средств в опухолевую ткань (например, наночастиц, обогащенных эффективными в отношении анапластического рака препаратами) и новые методики иммунотерапии (например, CAR-T-клеточная терапия). Однако клиническая значимость этих методик остается неясной.

Оптимизация существующих терапевтических стратегий и усовершенствование диагностических возможностей позволили улучшить прогноз для пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. В 2020 г. A. Maniakas et al. (MD Anderson

Cancer Center) оценили динамику общей выживаемости у пациентов с АРЩЖ. В исследование вошло 479 пациентов за период с 2000 по 2019 г. Результаты одно- и двухлетней выживаемости по периодам: 2000–2013 гг. – 35 и 18%; 2014–2016 гг. – 47 и 25%; 2017–2019 гг. – 59% и 42% соответственно [59]. Разработанный комплексный подход к лечению пациентов (фундаментальные исследования + хирургия + лучевая терапия + возможности системной противоопухолевой терапии) способствовал улучшению общей выживаемости, что подчеркивает важность участия мультидисциплинарной команды в лечении АРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jannin A., Escande A., Al Ghuzlan A., Blanchard P., Hartl D., Chevalier B., Deschamps F., Lamartina L., Lacroix L., Dupuy C., Baudin E., Do Cao C., Hadoux J. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers* (Basel). 2022; 14(4): 1061. doi: 10.3390/cancers14041061.
- Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr., Di Cristofano A., Foote R., Giordano T., Kasperbauer J., Newbold K., Nikiforov Y.E., Randolph G., Rosenthal M.S., Sawka A.M., Shah M., Shaha A., Smallridge R., Wong-Clark C.K. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021; 31(3): 337–86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid*. 2021; 31(10): 1606–7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correcx.
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6): 486–97. doi: 10.1016/j.clon.2010.03.013.
- Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103(7): 1330–5. doi: 10.1002/cncr.20936.
- Nagaiah G., Hossain A., Mooney C.J., Parmentier J., Remick S.C. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011. doi: 10.1155/2011/542358.
- Passler C., Scheuba C., Prager G., Kaserer K., Flores J.A., Vierhapper H., Niederle B. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(3): 284–93. doi: 10.1007/s004230050205.
- Dijkstra B., Prichard R.S., Lee A., Kelly L.M., Smyth P.P., Crotty T., McDermott E.W., Hill A.D., O'Higgins N. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007; 176(2): 87–90. doi: 10.1007/s11845-007-0041-y.
- Zivaljevic V., Slijepcevic N., Paunovic I., Diklic A., Kalezic N., Marinkovic J., Zivic R., Vekic B., Sipetic S. Risk factors for anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2014. doi: 10.1155/2014/815070.
- Zivaljevic V.R., Vlajinac H.D., Marinkovic J.M., Kalezic N.K., Paunovic I.R., Diklic A.D. Case-control study of anaplastic thyroid cancer: goiter patients as controls. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(2): 111–5. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3281108036.
- Schmid D., Ricci C., Behrens G., Leitzmann M.F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015; 16(12): 1042–54. doi: 10.1111/obr.12321.
- Ma J., Huang M., Wang L., Ye W., Tong Y., Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 283–91. doi: 10.12659/MSM.892035.
- Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S., Rinaldi S., Wolk A., Neta G., Olov Adami H., Anderson K., Andreotti G., Beane Freeman L.E., Bernstein L., Buring J.E., Clavel-Chapelon F., De Roo L.A., Gao Y.T., Gaziano J.M., Giles G.G., Håkansson N., Horn-Ross P.L., Kirsh V.A., Linet M.S., MacInnis R.J., Orsini N., Park Y., Patel A.V., Purdue M.P., Riboli E., Robien K., Rohan T., Sandler D.P., Schairer C., Schneider A.B., Sesso H.D., Shu X.O., Singh P.N., van den Brandt P.A., Ward E., Weiderpass E., White E., Xiang Y.B., Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Hertge P., Barrington de González A. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. 2016; 26(2): 306–18. doi: 10.1089/thy.2015.0319.
- Xu B., Fuchs T., Dogan S., Landa I., Katai N., Fagin J.A., Tuttle R.M., Sherman E., Gill A.J., Ghossein R. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020; 30(10): 1505–17. doi: 10.1089/thy.2020.0086.
- Schürch C.M., Roelli M.A., Forster S., Wasmer M.H., Brühl F., Maire R.S., Di Pancrazio S., Ruepp M.D., Giger R., Perren A., Schmitt A.M.,
- Krebs P., Charles R.P., Dettmer M.S. Targeting CD47 in Anaplastic Thyroid Carcinoma Enhances Tumor Phagocytosis by Macrophages and Is a Promising Therapeutic Strategy. *Thyroid*. 2019; 29(7): 979–92. doi: 10.1089/thy.2018.0555.
- Adam P., Kircher S., Sbiera I., Koehler V.F., Berg E., Knösel T., Sandner B., Fenske W.K., Bläker H., Smaxwil C., Zielke A., Sipos B., Allelein S., Schott M., Dierks C., Spitzweg C., Fassnacht M., Kroiss M. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.712107.
- Chintakuntlawar A.V., Rumilla K.M., Smith C.Y., Jenkins S.M., Foote R.L., Kasperbauer J.L., Morris J.C., Ryder M., Alsidawi S., Hilger C., Bible K.C. Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6): 1943–50. doi: 10.1210/jc.2016-3756.
- Wong K.S., Lorch J.H., Alexander E.K., Nehs M.A., Nowak J.A., Hornick J.L., Barletta J.A. Clinicopathologic Features of Mismatch Repair-Deficient Anaplastic Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 2019; 29(5): 666–73. doi: 10.1089/thy.2018.0716.
- Rocha M.L., Schmid K.W., Czapiewski P. The prevalence of DNA microsatellite instability in anaplastic thyroid carcinoma – systematic review and discussion of current therapeutic options. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021; 25(3): 213–23. doi: 10.5114/wo.2021.110052.
- Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D., Creech R.H., DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 56(9): 2155–60. doi: 10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e.
- Tuttle R.M., Sherman E.J. Anaplastic thyroid cancer [Internet]. UpToDate. 2024. [cited 2024 Jul 1]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer>.
- FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2018. [cited 2024 Jul 5]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>.
- First 'histology-independent' treatment for solid tumours with a specific gene mutation [Internet]. The European Medicines Agency (EMA). 2019. [cited 2024 Jul 5]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-histology-independent-treatment-solid-tumours-specific-gene-mutation>.
- Pierotti M.A., Bongarzone I., Borello M.G., Greco A., Pilotti S., Sozzi G. Cytogenetics and molecular genetics of carcinomas arising from thyroid epithelial follicular cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996; 16(1): 1–14. doi: 10.1002/(SICI)1098-2264(199605)16:1<1::AID-GCC1>3.0.CO;2-4.
- Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Wagstaff S.G., Drilon A., Lin J.J., Brose M.S., McDermott R., Almubarak M., Bauman J., Casanova M., Krishnamurthy A., Kummar S., Leyvraz S., Oh D.Y., Park K., Sohal D., Sherman E., Norenberg R., Silverton J.D., Bregg N., Hong D.S., Cabanillas M.E. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2022; 186(6): 631–43. doi: 10.1530/EJE-21-1259.
- Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchsbaecher G.L. Jr., Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Manevel E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated

Заключение

Лекарственное лечение АРЩЖ остается сложной и многоступенчатой задачей. Разработка персонализированных подходов к лечению с учетом индивидуальных особенностей пациента и молекуллярного профиля опухоли является перспективным направлением в борьбе с анапластическим раком щитовидной железы. Дальнейшие исследования в этой области будут направлены на поиск новых эффективных методов лечения, пути преодоления резистентности к имеющимся видам терапии и улучшение выживаемости пациентов с этим тяжелым заболеванием.

- analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(2). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30029-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(7). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30345-4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(8). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30382-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(10). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00538-6.
27. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B., Solomon B., Kang H., Lorch J., Worden F., Brose M., Patel J., Leboulleux S., Godbert Y., Barlesi F., Morris J.C., Owonikoko T.K., Tan D.S.W., Gauthier O., Weiss J., de la Fouchardière C., Burkard M.E., Laskin J., Taylor M.H., Kroiss M., Medioni J., Goldman J.W., Bauer T.M., Levy B., Zhu V.W., Lakhani N., Moreno V., Ebata K., Nguyen M., Heirich D., Zhu E.Y., Huang X., Yang L., Kherani J., Rothenberg S.M., Drilon A., Subbiah V., Shah M.H., Cabanillas M.E. Efficacy of Selplercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020; 383(9): 825–35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
28. Hadoux J., Elisei R., Brose M.S., Hoff A.O., Robinson B.G., Gao M., Jarzab B., Isaev P., Kopeckova K., Wadsley J., Führer D., Keam B., Bardeletti S., Sherman E.J., Tahara M., Hu M.I., Singh R., Lin Y., Soldatenkova V., Wright J., Lin B., Maeda P., Capdevila J., Wirth L.J.; LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selplercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 389(20): 1851–61. doi: 10.1056/NEJMoa2309719.
29. Subbiah V., Hu M.I., Mansfield A.S., Taylor M.H., Schuler M., Zhu V.W., Hadoux J., Curieliano G., Wirth L., Gainor J.F., Alonso G., Adkins D., Godbert Y., Ahn M.J., Cassier P.A., Cho B.C., Lin C.C., Zalutskaya A., Barata T., Trask P., Scalori A., Bordogna W., Heinemann S., Brose M.S. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid.* 2024; 34(1): 26–40. doi: 10.1089/thy.2023.0363. Erratum in: *Thyroid.* 2024. doi: 10.1089/thy.2023.0363.correx.
30. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159(3): 676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
31. Liu Z., Hou P., Ji M., Guan H., Studeman K., Jensen K., Vasko V., El-Naggar A.K., Xing M. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3106–16. doi: 10.1210/jc.2008-0273.
32. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucail L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., Xu B., Schultz N., Berger M.F., Sander C., Taylor B.S., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016; 126(3): 1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.
33. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hosheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veroneze M.L., Tabernerio J., Baserga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1585.
34. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., Mookerjee B., Wang D., Rangwala F., Keam B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
35. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiariotti-Silenti V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1631–39. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019; 30(11): 1848. doi: 10.1093/annonc/mdz221.
36. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C.C., Cabanillas M.E., Boran A., Ilankumaran P., Burgess P., Romero Salas T., Keam B. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022; 33(4): 406–15. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.014.
37. Wang J.R., Zafereo M.E., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Lu C., Ahmed S., Gule-Monroe M.K., Williams M.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Gross N.D., Lai S.Y., Gunn G.B., Phan J., Rosenthal D.I., Fuller C.D., Morrison W.H., Iyer P., Cabanillas M.E. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019; 29(8): 1036–43. doi: 10.1089/thy.2019.0133.
38. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2022. [cited 2024 Jul 10]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>.
39. Pembrolizumab (Keytruda) 5-10-2017 [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2017. [cited 2024 Jul 10]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-5-10-2017>.
40. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., Ponce Aix S., Lin C.C., Ramlau R., Butler M.O., Delord J.P., Gelderblom H., Asciero P.A., Fasolo A., Führer D., Hüttner-Krönke M.L., Forde P.M., Wrona A., Santoro A., Sadow P.M., Szpakowski S., Wu H., Bostel G., Faris J., Cameron S., Varga A., Taylor M. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23): 2620–27. doi: 10.1200/JCO.19.02727.
41. Lorch J.H., Barletta J., Nehs M., Uppaluri R., Alexander E.K., Haddad R.I., Hanna G.J., Margalit D.N., Tishler R.B., Schoenfeld J., Goguen L.A., Jabieva A., Sorensen M.J., Ahmadi S., Marqusee E., Kim M.I., Stanizzi D., Harris E., Kacew A., Barbie D.A. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radiiodine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol.* 2020; 38(s15): 6513. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6513.
42. Dierks C., Seufert J., Aumann K., Ruf J., Klein C., Kiefer S., Rassner M., Boerries M., Zielke A., la Rosee P., Meyer P.T., Kroiss M., Weissenberger C., Schumacher T., Metzger P., Weiss H., Smaxwil C., Laubner K., Duyster J., von Bubnoff N., Miethling C., Thomusch O. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2021; 31(7): 1076–85. doi: 10.1089/thy.2020.0322.
43. Dierks C., Ruf J., Seufert J., Kreissl M., Klein C., Spitzweg C., Kroiss M., Thomusch O., Lorenz K., Zielke A., Miethling C. 1646MO Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2022; 33(s7).
44. Cabanillas M.E., Ferrarotto R., Garden A.S., Ahmed S., Busaidy N.L., Dadu R., Williams M.D., Skinner H., Gunn G.B., Grosu H., Iyer P., Hofmann M.C., Zafereo M. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2018; 28(7): 945–51. doi: 10.1089/thy.2018.0060.
45. Hamidi S., Iyer P.C., Dadu R., Gule-Monroe M.K., Maniakas A., Zafereo M.E., Wang J.R., Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Checkpoint Inhibition in Addition to Dabrafenib/Trametinib for BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2024; 34(3): 336–46. doi: 10.1089/thy.2023.0573.
46. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E., Kies M.S., Forastiere A.A., Worden F.P., Kane M.A., Sherman E., Kim S., Bycott P., Tortorici M., Shalinsky D.R., Liau K.F., Cohen R.B. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29): 4708–13. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9566.
47. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A., Puttaswamy K., Redlinger M., Ransone K., Mandel S.J., Flaherty K.T., Loewner L.A., O'Dwyer P.J., Brose M.S. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29): 4714–19. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3279.
48. Savvides P., Nagaiah G., Lavertu P., Fu P., Wright J.J., Chapman R., Wasman J., Dowlati A., Remick S.C. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2013; 23(5): 600–4. doi: 10.1089/thy.2012.0103.
49. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E., Smallridge R.C., Molina J.R., Maples W.J., Karlin N.J., Traynor A.M., Kumar P., Goh B.C., Lim W.T., Bossou A.R., Isham C.R., Webster K.P., Kukla A.K., Bieber C., Burton J.K., Harris P., Erlichman C.; Mayo Phase 2 Consortium; Mayo Clinic Endocrine Malignancies Disease Oriented Group. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3179–84. doi: 10.1210/jcem.2012-1520.
50. Takahashi S., Kiyota N., Yamazaki T., Chayahara N., Nakano K., Inagaki L., Toda K., Enokida T., Minami H., Imamura Y., Fukuda N., Sasaki T., Suzuki T., Ikezawa H., Dutrus C.E., Tahara M. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol.* 2019; 15(7): 717–26. doi: 10.2217/fon-2018-0557.
51. Sugitani I., Onoda N., Ito K.I., Suzuki S. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch.* 2018; 85(1): 18–27. doi: 10.1272/jnms.2018.85-3.
52. Wirth L.J., Brose M.S., Sherman E.J., Licitira L., Schlumberger M., Sherman S.I., Bible K.C., Robinson B., Rodien P., Godbert Y., De La Fouchardière C., Newbold K., Nutting C., Misir S., Xie R., Almonte A.,

- Ye W, Cabanillas M.E. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2021; 39(21): 2359–66. doi: 10.1200/JCO.20.03093.*
- 53. Wagle N., Grabiner B.C., Van Allen E.M., Amin-Mansour A., Taylor-Weiner A., Rosenberg M., Gray N., Barletta J.A., Guo Y., Swanson S.J., Ruan D.T., Hanna G.J., Haddad R.I., Getz G., Kwiatkowski D.J., Carter S.L., Sabatini D.M., Jänne P.A., Garraway L.A., Lorch J.H. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. N Engl J Med. 2014; 371(15): 1426–33. doi: 10.1056/NEJMoa1403352.*
- 54. Schneider T.C., de Wit D., Links T.P., van Erp N.P., van der Hoeven J.J., Gelderblom H., Roozen I.C., Bos M., Corver W.E., van Wezel T., Smit J.W., Morreau H., Guchelaar H.J., Kapiteijn E. Everolimus in Patients With Advanced Follicular-Derived Thyroid Cancer: Results of a Phase II Clinical Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(2): 698–707. doi: 10.1210/jc.2016-2525. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(6): 2125. doi: 10.1210/jc.2017-00661.*
- 55. Pennell N.A., Daniels G.H., Haddad R.I., Ross D.S., Evans T., Wirth L.J., Fidias P.H., Temel J.S., Guruhagavatula S., Heist R.S., Clark J.R., Lynch T.J. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. Thyroid. 2008; 18(3): 317–23. doi: 10.1089/thy.2007.0120.*
- 56. Godbert Y., Henriques de Figueiredo B., Bonichon F., Chibon F., Hostein I., Péröt G., Dupin C., Daubecq A., Belleanné G., Gros A., Italiano A., Soubeiran I. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. J Clin Oncol. 2015; 33(20). doi: 10.1200/JCO.2013.49.6596.*
- 57. Leroy L., Bonhomme B., Le Moulec S., Soubeiran I., Italiano A., Godbert Y. Remarkable Response to Ceritinib and Brigatinib in an Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma Previously Treated with Crizotinib. Thyroid. 2020; 30(2): 343–44. doi: 10.1089/thy.2019.0202.*
- 58. Sheth S., Lu R., Zhu H., Ugwu E., Qin F., Morton H., Steffen M., Miles C., Winters E., Lai S., Kang H., Khanna V., Khan S. Phase II trial of Abemaciclib in Unresectable or Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2024; 118(5). doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.184.*
- 59. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., Wang J.R., Ferrarotto R., Lu C., Williams M.D., Gunn G.B., Hofmann M.C., Cote G., Sperling J., Gross N.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Lai S.Y., Cabanillas M.E., Zafereo M. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. JAMA Oncol. 2020; 6(9): 1397–404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.*

Поступила/Received 03.09.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 12.11.2024
Принята к публикации/Accepted 18.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Джелялов Эрнест Серверович, онколог онкологического отделения № 2 (торако-абдоминальной онкологии и противоопухолевой лекарственной терапии с койками общей хирургии), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7261-2325. Researcher ID (WOS): KYP-5609-2024. Author ID (Scopus): 57881611400. ORCID: 0000-0002-2571-243X.

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист Клиники по эндокринологии, хирург, эндокринолог, онколог хирургического (эндокринологического) отделения, заведующий кафедрой эндокринной хирургии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Черников Роман Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим (эндокринологическим) отделением, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

Тимофеева Наталья Игоревна, кандидат медицинских наук, онколог хирургического (эндокринологического) отделения, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7693-0665. Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

Белоусов Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (хирургия и онкология), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2842-7325. Researcher ID (WOS): LDG-6733-2024. Author ID (Scopus): 57218703128. ORCID: 0000-0002-2274-8170.

ВКЛАД АВТОРОВ

Джелялов Эрнест Серверович: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Слепцов Илья Валерьевич: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи статьи.

Черников Роман Анатольевич: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Тимофеева Наталья Игоревна: анализ полученных данных.

Белоусов Александр Михайлович: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ernest S. Dzhelialov, MD, Oncologist, Oncology Department No. 2, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): KYP-5609-2024. Author ID (Scopus): 57881611400. ORCID: 0000-0002-2571-243X.

Ilya V. Sleptsov, MD, DSc, Professor, Chief Specialist of Endocrinology Clinic, Surgeon, Endocrinologist, Oncologist, Surgical (Endocrinology) Department, Head of Endocrine Surgery Department of Medical Institute, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): F-1670-2019. Author ID (Scopus): 57216017997. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Roman A. Chernikov, MD, DSc, Head of Surgery (Endocrinology) Department, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

Natalia I. Timofeeva, MD, PhD, Oncologist, Surgery (Endocrinology) Department, Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021. Author ID (Scopus): 57215861367. ORCID: 0000-0001-6594-8845.

Alexander M. Belousov, MD, PhD, Deputy Director for Medical Affairs (Surgery and Oncology), Saint Petersburg State University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): LDG-6733-2024. Author ID (Scopus): 57218703128. ORCID: 0000-0002-2274-8170.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ernest S. Dzhelialov: writing of the manuscript, reviewing publications on the topic.

Ilya V. Sleptsov: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript.

Roman A. Chernikov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained.

Natalia I. Timofeeva: data analysis.

Alexander M. Belousov: data analysis, review of publications on the topic of the article.

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Старостина Е.В., Низоленко Л.Ф., Карпенко Л.И., Ильичев А.А. Противораковые мРНК-вакцины на основеneoантигенов. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 149–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-149-158

For citation: Starostina E.V., Nizolenko L.F., Karpenko L.I., Ilyichev A.A. Antitumor mRNA vaccines based on neoantigens. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 149–158. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-149-158

ПРОТИВОРАКОВЫЕ мРНК-ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ НЕОАНТИГЕНОВ

Е.В. Старостина, Л.Ф. Низоленко, Л.И. Карпенко, А.А. Ильичев

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
Россия, 630559, р. п. Кольцово, Новосибирская область

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о клинических испытаниях вакцин, основанных на мРНК, кодирующих неоантигены. **Материал и методы.** Поиск опубликованных с января 2013 г. по май 2024 г. данных проводился на сайтах <https://classic.clinicaltrials.gov> и <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> по ключевым словам «neoantigen» и «vaccine», а затем отбиралась информация о препаратах на основе мРНК. Из 148 найденных исследований 54 было отобрано для написания систематического обзора. **Результаты.** Библиометрический анализ данных в области терапевтических противораковых вакцин за 2013–24 гг. показал, что большая часть исследований посвящена мРНК-вакцинам, кодирующими неоантигены. В обзоре представлены краткое описание мРНК-платформы и обзор клинических испытаний противораковых мРНК-вакцин, проходивших в период с 2013 по 2024 г. Рассматриваются препараты ведущих биотехнологических фирм Европы и США, занимающихся разработкой противораковых мРНК-вакцин, таких как Цевумеран (BioNTech), mRNA-4157/V940 (Moderna), а также вакцин компаний КНР – Stemirna Therapeutics, NeoCura, Hangzhou Neoantigen Therapeutics и др. **Заключение.** Использование технологии создания вакцин на основе мРНК, кодирующих опухолевые неоантигены, способно в значительной степени повысить потенциал противоопухолевой иммунотерапии.

Ключевые слова: рак, иммунотерапия, мРНК-вакцины, неоантигены, клинические испытания, обзор.

ANTITUMOR mRNA VACCINES BASED ON NEOANTIGENS

Е.В. Starostina, Л.Ф. Nizolenko, Л.И. Karpenko, А.А. Ilyichev

State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” Rospotrebnadzor
Koltsovo, Novosibirsk oblast, 630559, Russia

Abstract

Objective: to summarize the available data on clinical trials of vaccines based on mRNA encoding neoantigens. **Material and Methods.** Data were searched on <https://classic.clinicaltrials.gov> and <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, from January 2013 to May 2024 using the keywords “neoantigen” and “vaccine”, and the information on mRNA-based drugs was then selected. Of the 148 studies retrieved, 54 were selected to write a systematic review. **Results.** A bibliometric analysis of data in the field of therapeutic cancer vaccines from 2013 to 2024 showed that the majority of studies focused on mRNA vaccines encoding neoantigens. This paper presents a brief description of the mRNA platform and provides an overview of clinical trials of anticancer mRNA vaccines from 2013 to 2024. Preparations of leading biotech firms in Europe and the USA involved in the development of anticancer mRNA vaccines, such as Cevumeran (BioNTech), mRNA-4157/V940 (Moderna), as well as vaccines from companies in the PRC – Stemirna Therapeutics, NeoCura, Hangzhou Neoantigen Therapeutics, etc. – are reviewed. **Conclusion.** The use of vaccine technology based on mRNAs encoding tumor neoantigens can significantly increase the potential of antitumor immunotherapy.

Key words: oncology, immunotherapy, mRNA vaccines, neoantigens, clinical trials, review.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, они остаются второй причиной смертности во всем мире [1]. Традиционные методы лечения злокачественных новообразований (ЗНО) включают хирургию, радиотерапию, химиотерапию, таргетную терапию, иммунотерапию и их комбинации. Толчком к появлению новых идей в области иммунотерапии рака послужило эффективное лечение ряда ЗНО с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек [2]. Иммунотерапия рака направлена на активацию специфического иммунитета хозяина, что приводит к угнетению роста опухоли и, в конечном итоге, к уменьшению ее размеров, а также повышению общей выживаемости [3].

Многообещающие перспективы борьбы со злокачественными новообразованиями ожидаются от противораковых вакцин. Они могут быть как профилактическими, предотвращающими развитие рака у лиц с высоким риском, так и терапевтическими. Вакцины, нацеленные на ассоциированные с опухолью антигены, которые предпочтительно экспрессируются в раковых клетках, например факторы роста, или антигены, уникальные для злокачественных клеток из-за соматических мутаций, обладают как профилактическим, так и терапевтическим потенциалом. Разработка противораковых вакцин способна произвести революцию в лечении, предложив более целенаправленный подход с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с традиционными методами [4].

Весьма перспективно выглядят вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК или мРНК). Во-первых, они позволяют одновременно доставлять несколько различных опухоль-специфических антигенов с необходимыми соматическими мутациями, вызывая как гуморальный, так и клеточно-опосредованный иммунный ответ. Во-вторых, вакцины на основе нуклеиновых кислот могут кодировать полноразмерные антигены, позволяя одновременно представлять множество эпигенетиков, стимулируя более широкий иммунный ответ [5, 6]. Вакцины на основе нуклеиновых кислот отличаются легкостью производства, масштабируемостью, простотой хранения и безопасностью. Таким образом, они отвечают всем требованиям современности [7, 8].

Особенно привлекательны вакцины на основе матричной РНК (мРНК), поскольку мРНК могут транслироваться как в делящихся, так и в неделящихся клетках; скорость и величина синтеза белка с мРНК обычно выше, чем у ДНК-вакцин; в отличие от ДНК-вакцин, мРНК-вакцины не могут интегрироваться в последовательность генома, что исключает инсерционный мутагенез; производство мРНК-вакцин отличается быстротой и относительно низкой стоимостью [4, 9].

Исследования последних десятилетий помогли избавиться от ряда недостатков, при-

сущих мРНК-вакцинам. Модификации остава мРНК и нетранслируемых областей сделали мРНК менее чувствительной к РНКазам, более стабильной и высокотранслируемой. Общепринятый метод получения мРНК противораковых терапевтических вакцин включает синтез РНК на матрице ДНК с последующим 5'-кэпированием и 3'-полиаденилированием. Это относительно простая технология, однако получение высококачественных терапевтических мРНК, не вызывающих сильного воспаления, представляет собой серьезную проблему. В последнее время она решается за счет совершенствования методов кэпирования и полиаденилирования, включения модифицированных нуклеозидов, оптимизации кодирующих последовательностей и щадительной очистки мРНК. Эти методы позволяют уменьшить воспалительные реакции и улучшить трансляцию [3, 10–12].

мРНК в иммунотерапии рака

В качестве основного компонента вакцин против рака и инфекционных заболеваний мРНК, синтезированная *in vitro*, впервые была использована в доклинических исследованиях в 1990-е годы [13–16]. В 1995 г. было показано, что защитный противоопухолевый иммунитет у мышей может быть достигнут путем внутримышечной инъекции мРНК, кодирующую ген карциноэмбрионального антигена (СЕА) [14]. В 1999 г. на модели мышиной меланомы показано, что иммунизация путем введения мРНК gp100 в селезенку задерживает рост опухоли и значительно продлевает выживаемость по сравнению с контрольными мышами [16].

С тех пор разработаны и исследованы десятки препаратов мРНК в качестве потенциальных вакцин против онкологических заболеваний, для некоторых из них проведены клинические испытания. CV9103, вакцина против рака простаты, содержащая аутоадьювантную мРНК (RNActive®), кодирующую антигены PSA, PSCA, PSMA и STEAP1 [17], E7-TriMix вакцина против рака шейки матки [18], вакцина на основе раковых/тестикулярных антигенов [19], вакцина против гепатоцеллюлярной карциномы, кодирующая костимулятор лиганда Oxford 40 [20], – вот лишь несколько произвольно выбранных примеров таких мРНК.

Для обеспечения защиты мРНК от внеклеточной деградации РНКазами и ее эффективного поглощения клетками вакцины нуждаются в эффективных носителях, которые в то же время должны быстро метаболизироваться и выводиться из организма, что снижало бы их потенциальную системную токсичность и обеспечивало возможность повторного введения [21–23]. Это могут быть полимерные наночастицы [24], биологические наноматериалы на основе пептидов/белков [25], наночастицы протамина [26, 27] и др. Однако в настоящее время в качестве средств доставки, несмотря на определенные недостатки, чаще всего используются липидные наночастицы [3, 28, 29].

В роли мишеней для мРНК-вакцин против рака часто выступают немутантные общие опухоль-ассоциированные антигены (ТАА). Типичным примером может служить вакцина, кодирующая антигены, ассоциированные со злокачественной меланомой. В качестве ТАА для меланомы использовались NY-ESO-1, тирозиназа, MAGE-A3, MAGE-C2 и TPTE. В результате была создана BNT111 – противораковая вакцина на платформе BioNTechFixVac, в которой используется фиксированная комбинация ТАА, призванная вызвать мощный и точный иммунный ответ. Другим примером могут служить вакцины на основе антигенов, экспрессирующихся преимущественно в легких при немелкоклеточном раке, – CV9201 и CV9202 [27, 30, 31].

Однако ТАА присутствуют не только в опухолевых, но и в нормальных тканях, вакцины, экспрессирующие их, могут вызывать реакцию толерантности в иммунном ответе, что снижает эффективность вакцинации. Кроме того, широкому использованию ТАА в иммунотерапии опухолей препятствует нехватка таргетных антигенов. Поэтому большинство вакцин, экспрессирующих ТАА, используются в качестве дополнительной терапии в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек [30, 32, 33].

Считается, что потенциал противораковых вакцин мог быть в значительной степени повышен за счет поиска и применения высокоспецифичных для конкретной опухоли антигенов – неоантигенов. Неоантигены produцируются опухолевыми клетками в результате различных опухолеспецифических изменений, таких как геномные мутации,

аберрантная экспрессия некоторых генетических элементов, аномально регулируемый сплайсинг РНК, нарушение посттрансляционных модификаций белков, интегрированные вирусные открытые рамки считывания и ряд других причин [32, 34–36] (рис. 1).

Неоантигены можно разделить на две категории: общие и персонализированные [36, 37]. Общие неоантигены относятся к мутировавшим антигенам, которые являются общими для разных больных ЗНО, но не присутствуют в нормальном геноме. Общие неоантигены, обладающие высокой иммуногенностью, потенциально могут быть использованы в качестве терапевтических противораковых вакцин широкого спектра действия [38, 39]. Персонализированные неоантигены относятся к мутировавшим антигенам, которые уникальны для каждого пациента. Таким образом, персонализированный препарат неоантигена может быть только индивидуальным [40]. Поскольку неоантигены не экспрессируются в нормальных тканях, они обладают высокой иммуногенностью, а Т-лимфоциты, специфичные к ним, избегают негативного отбора в тимусе, значительно усиливая опухолеспецифический иммунный ответ. Благодаря более сильной иммуногенности и более высокой аффинности к молекулам главного комплекса гистосовместимости, а также тому, что они не подвержены влиянию центральной иммунологической толерантности, неоантигены представляют собой идеальные эпитопы для эффективного персонифицированного лечения онкологических заболеваний [32, 41]. Индивидуализированные противораковые вакцины могут работать отдельно или в сочетании с

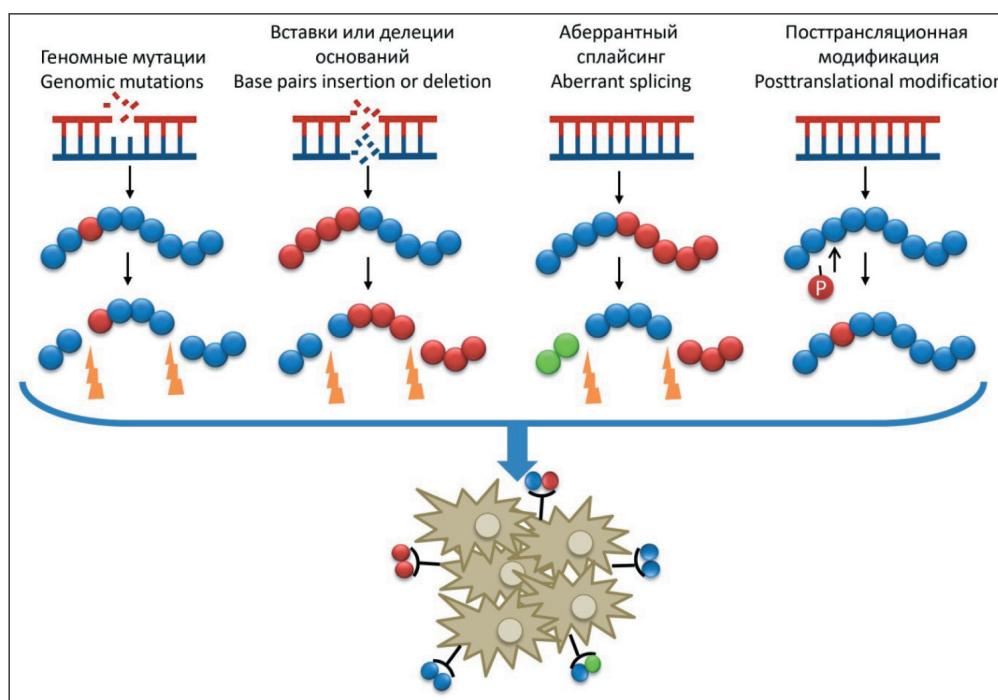


Рис. 1. Механизмы возникновения неоантигенов в опухолевых клетках. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Mechanisms of the emergence of neoantigens in tumor cells. Note: created by the authors

другими методами лечения, повышая силу и длительность противоопухолевого эффекта, улучшая выживаемость и качество жизни и, в конечном итоге, улучшая результаты лечения рака [42].

Эффективная и быстрая идентификация неоантителенов стала возможной благодаря развитию технологий секвенирования нового поколения, таких как полногеномное или полногеномное секвенирование, при котором ДНК или РНК сравниваются из парных опухолевых и неопухолевых образцов [43]. Неоантителены прогнозируются с использованием биоинформатики и вычислительных алгоритмов. Выбирают геномные мутации/изменения, выявленные при секвенировании нормальной и опухолевой клеток. Преобразуют их в «неопептиды» соответствующей длины, прогнозируют средство связывания неопептидов с HLA-аллелями конкретного пациента, оценивают иммуногенность и подтверждают Т-клеточный ответ на раковые клетки [44].

По данным библиометрического анализа по терапевтическим противораковым вакцинам с 2013 по 2022 г., фокус исследований в этой области сместился с пептидных и дендритноклеточных вакцин на мРНК-вакцины на основе неоантителенов [45]. В обзоре мы сосредоточили внимание на таких мРНК-вакцинах.

Клинические испытания

мРНК-вакцин, кодирующих неоантителены

История клинических испытаний мРНК, кодирующих неоантителены, по данным ресурса [classic.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [46], насчитывает порядка десяти лет. Пионерами в этой области стали BioNTech (Германия) и Moderna (США).

IVAC® MUTANOME

Первое официально зарегистрированное клиническое испытание неоантителенной мРНК-вакцины (NCT02035956) началось в декабре 2013 г. Это была вакцина IVAC® MUTANOME компании BioNTech. Название вакцины происходит от термина IVAC®, означающего индивидуализированную иммунотерапию рака. Концепция IVAC® MUTANOME состоит в идентификации опухолеспецифических мутаций у конкретного пациента, производство на основе неоантителенов мРНК для персонализированной терапии.

Исследовались безопасность, переносимость и иммуногенность сочетания двух мРНК-препараторов: RBL001 (или RBL002) и IVAC® MUTANOME на 13 больных с меланомой III–IV стадий. RBL001/RBL002 представляют собой вакцины на основе мРНК, оптимизированные для индукции антиген-специфических ответов CD8+ и CD4+ Т-клеток против ретинобластомаподобных белков, ассоциированных с меланомой. Эти два антигена к тому времени были уже хорошо охарактеризованы, а их безопасность и иммуногенность подтверждены в

независимых клинических испытаниях. Общая цель исследования состояла в оценке безопасности новой стратегии вакцинации – сочетания введения в паховые лимфатические узлы этих двух препаратов мРНК-вакцины, а также количественное и функциональное определение индуцированного вакциной антиген-специфического иммунного ответа. Параллельно с процессом производства вакцины IVAC® MUTANOME пациенты с опухолями получали вакцину RBL001/RBL002. Возможные нежелательные явления отслеживались до 189 дней, мониторинг клеточного иммунного ответа, вызванного вакциной, проводился 161 день.

Первичные результаты исследования, опубликованные в 2017 г., показали, что у всех пациентов развивался Т-клеточный ответ против нескольких неоэпипотов вакцины. Инфильтрация Т-клеток, индуцированная вакциной, и неоэпипот-специфическое уничтожение аутологичных опухолевых клеток были показаны в резецированных после вакцинации метастазах у 2 пациентов. Сравнение документированных рецидивов до и после неоэпипотной вакцинации показало значимое снижение кумулятивных рецидивирующих метастатических событий, что привело к устойчивой выживаемости без прогрессирования (ВБП). Т-клетки, индуцированные вакциной, сохранялись до 9 мес после окончания вакцинации [47].

В октябре 2016 г. компания BioNTech начала I фазу клинического исследования NCT02316457, оценивающую осуществимость, безопасность и иммуногенность при внутривенном введении мРНК-вакцин, кодирующих различные опухолевые антигены, упакованные в липосомы, у 42 пациенток с трижды негативным раком молочной железы (TNBC) после хирургического лечения. В двух группах исследования больные получали персонализированный набор заранее изготовленных немуттированных общих опухоль-ассоциированных антигенных с универсальными Т-хелперными эпипотами или без них. В третьей группе пациентки были дополнительно вакцинированы препаратом IVAC_M_uID, представляющим индивидуализированную мРНК, кодирующую неоэпипоты, полученные из 20 мутантных эпипотов. Отбор мутаций представлял собой многоэтапный процесс, включающий идентификацию соматических мутаций, подтверждение и определение приоритетности мутаций, производство мРНК.

Авторы представили иммунотерапию MERIT (MutanomeEngineered RNA Immuno-Therapy) с использованием мутанной РНК как новую концепцию индивидуализированной терапии рака. В исследовании NCT02316457, получившем название TNBC-MERIT, использовались две взаимодополняющие стратегии: концепция WAREHOUSE (коллекция РНК, специфичных для опухоли в целом) и IVAC® MUTANOME для персонализированного лечения. Комбинация двух подходов основана на

предположении, что иммунотерапия, которая, с одной стороны, признает гетерогенность опухоли на уровне одного пациента, а с другой – воздействует на весь спектр антигенов, экспрессируемых в опухолях, обладает наибольшим потенциалом для лечения.

По данным о предварительных результатах исследования, имевшихся к 2020 г. [48], у всех 14 пациенток, получавших IVAC_M_uID, наблюдался индуцированный вакциной CD4+ и/или CD8+ Т-клеточный ответ против неоэпипотов, обнаруженных с помощью IFN- γ ELISpot, *ex vivo*. Значительный уровень Т-клеточного ответа против отдельных неоэпипотов был индуцирован *de novo* в 10,3 % периферических CD8+ Т-клеток. У одной из пациенток более подробно охарактеризован CD4+ и/или CD8+ Т-клеточный ответ против 10 из 20 неоэпипотов. Специфический ответ CD8+ Т-клеток включал в совокупности около 30 % от общего числа периферических CD8+ Т-клеток и сохранялся на высоких уровнях в течение 6 мес после последней вакцинации. Индуцированные вакциной CD8+ Т-клетки имели фенотип эффекторных Т-клеток памяти и проявляли высокий уровень синтеза IFN- γ /TNFa/Mip-1a&b. Эти данные позволяют предположить, что вакцина действительно эффективно индуцирует высокоспецифический Т-клеточный ответ у пациенток с TNBC в пост(нео)адьюванантной терапии.

ЦЕВУМЕРАН

Аутогенный цевумеран (BNT122, RO7198457) – индивидуализированная мРНК-онковарцина, разработанная компанией BioNTech на собственной биотехнологической платформе iNeST (individualized Neoantigen Specific Therapies), заключенная в наночастицы липоплекса по оригинальной технологии Lipo-MERIT, содержала до 20 иммунодоминантных неоантителов, высокоаффинных к главному комплексу гистосовместимости – как MHC-I, так и MHC-II [46].

В декабре 2019 г. инициировано открытое многоцентровое исследование NCT03289962 фазы I с участием 272 добровольцев для изучения безопасности и переносимости, оценки иммунного ответа и фармакокинетики цевумерана как в виде монотерапии, так и в комбинации с атезолизумабом (синтетическим антителом анти-PD-L1 при очень широком спектре ЗНО: меланоме, немелкоклеточном раке легких, колоректальном раке, TNBC и других солидных опухолях). Участники получали аутогенный цевумеран в повышенных дозах внутривенно 21-дневными циклами в монотерапии или вместе с атезолизумабом в фиксированной дозе 1200 мг. Исследование проводится до настоящего времени, поскольку переносимость вакцины оценивается в весьма широких временных рамках: доля участников с дозолимитирующей токсичностью – до 21 дня после вакцинации, а участников с

нежелательными явлениями, в том числе иммunoопосредованными, а также изменениями целевых показателей жизнедеятельности – до 3 лет. Оцениваются также последствия вакцинации, например, доля полных или частичных объективных ответов в соответствии с критериями RECIST v1.1. Временные рамки не менее 90 дней после последней дозы; продолжительность ответа согласно RECIST v1.1 от первого появления документированного объективного ответа до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине; время без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (OB) и др. в течение 3 лет.

Подчеркнем еще раз, что наблюдения за пациентами, участвующими в клинических испытаниях противораковых вакцин, продолжаются в течение длительного времени – до 5 лет. Таким образом, ни одно исследование, инициированное после 2019 г., еще не завершено. Тем не менее предварительные результаты I фазы клинических исследований цевумерана позволили разработчикам перейти ко II фазе [3, 31]. Исследования второй фазы по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики аутогенного цевумерана проводятся у пациентов со строго определенными видами опухолей.

В исследовании NCT03815058 задействован 131 пациент с ранее не леченной меланомой поздних стадий. Цевумеран в сочетании с пембролизумабом (моноклональным анти-PD-1-антителом) сравнивается с монотерапией пембролизумабом в дозе 200 мг. Оба препарата вводили путем внутривенной инфузии. В первую очередь оценивали ВБП по RECIST v.1.1 после рандомизации. Каждый пациент находится под наблюдением до 24 мес, если раньше не наступит прогрессирование заболевания или смерть. У всех наблюдаемых отслеживали частоту и продолжительность объективного ответа, среднее изменение показателя состояния здоровья и качества жизни, доля участников с нежелательными явлениями от 90 дней и до 27 мес после последней дозы препарата учитывается отдельно.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании NCT04486378 участвовали более 200 пациентов после радикальных операций по поводу рака прямой кишки II/III стадии или рака толстой кишки II стадии с высоким риском перехода в III стадию. Больные в основной группе получали рекомендуемую дозу цевумерана внутривенно. В контрольной группе пациенты находились под динамическим наблюдением, что является стандартом для таких больных. В исследовании оценивали выживаемость без рецидива сроком до 5 лет. Дополнительно фиксировали время до рецидива, выявления метастазов или смерти от того же рака. В течение 5 лет также будут оцениваться изменения статуса циркулирующей опухолевой ДНК и частота нежелательных явлений во время лечения, в особенности повлекших снижение дозы и прекращение приема препарата (15 мес), в соответствии с критериями

нежелательных явлений (Национальный институт рака, версия 5.0 (CTCAE v. 5.0)).

Особо следует отметить клиническое исследование NCT04161755 фазы I (нерандомизированное, открытое, многоцентровое), поскольку его результаты хорошо описаны. Целью исследования была оценка безопасности лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) после радикальной операции. Используя наночастицы мРНК-липоплекс, из удаленных опухолей в реальном времени синтезировали мРНК-неоантителные вакцины. После операции последовательно назначали атезолизумаб, аутогенный цевумеран и модифицированную версию схемы химиотерапии mFOLFIRINOX, включающую фолиновую кислоту, фторурacил, иринотекан и оксалиплатин.

Несмотря на то, что опухоль характеризуется низким уровнем мутаций, т.е. образует мало неоантителов [49], лишь у 5 % оперированных пациентов не удалось выделить достаточное количество неоантителов для производства вакцины. И лишь у 1 пациента из 16, получивших инъекции цевумерана, возникли побочные эффекты \geq III степени – лихорадка и гипертензия. Аутогенный цевумеран индуцировал IFN- γ продуцирующие неоантителенные специфические CD8+ Т-клетки у 8 из 16 пациентов, причем половина из них была нацелена на более чем один вакциниальный неоантител, и Т-клетки, индуцированные вакцинацией, составляли до 10 % всех Т-клеток крови. Таким образом, показано, что вакцина безопасна, ее можно производить в соответствующие сроки, она иммуногенна по отношению к ПАПЖ.

За 18 мес у пациентов, ответивших на вакцинацию, безрецидивная выживаемость не была достигнута, в то время как у 8 больных, не ответивших на лечение, она составила 13,4 мес. Различия в иммунной подготовленности пациентов не искали эту корреляцию, поскольку у ответивших и не ответивших на вакцину был установлен эквивалентный иммунитет к неродственной мРНК-вакцине против SARS-CoV-2. Таким образом, возникновение Т-клеточного ответа коррелирует с улучшением прогноза заболевания [50]. Через 3 года после применения цевумерана 6 из 8 пациентов оставались в ремиссии, а в их крови были выявлены CD8+ Т-клетки памяти, по-прежнему способные продуцировать IFN- γ и TNF- α в ответ на введение соответствующих неоантителов [51]. Это серьезное достижение, учитывая высокую агрессивность ПАПЖ. В частности, у 7 из 8 пациентов, не ответивших на лечение, возникли рецидивы заболевания.

Полученные результаты позволили в октябре 2023 г. приступить ко II фазе исследований (NCT05968326) той же схемы лечения (атезолизумаб + аутогенный цевумеран + mFOLFIRINOX) по сравнению с комбинацией mFOLFIRINOX у 260 добровольцев, оперированных по поводу ПАПЖ,

которые не получали ранее системного противоракового лечения и не имели признаков заболевания после операции. За пациентами планируется наблюдать до 6 лет.

mRNA-4157 (V940)

Moderna в сотрудничестве с Merck&Co. разработала mRNA-4157 (V940) – персонализированную противораковую вакцину, кодирующую одновременно до 34 эпигенов и инкапсулированную в фирменную оболочку из липидных наночастиц. В 2017 г. компания приступила к первому нерандомизированному, открытому многоцентровому клиническому испытанию (NCT03313778) вакцины. Изучали переносимость и иммуногенность препарата в качестве монотерапии и в комбинации с другими методами у пациентов с различными солидными ЗНО (мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого, меланома, уретриальная карцинома, плоскоклеточный рак головы и шеи, ПАПЖ, колоректальный рак, аденокарцинома желудка и пищевода, рак эндометрия). Участники получали мРНК-4157 посредством внутримышечной инъекции. Лечение производилось по нескольким схемам: монотерапия мРНК-4157 с увеличением дозы у больных с удаленными солидными опухолями; монотерапия мРНК-4157 на первом этапе, затем в сочетании со стандартной адьювантовой химиотерапией и, наконец, вновь мРНК-4157 монотерапия у больных с резецированной ПАПЖ; мРНК-4157 в сочетании с пембролизумабом у больных с неоперабельными (местнораспространенными или метастатическими) солидными опухолями или с адьювантом удаленной меланомой кожи; мРНК-4157 в сочетании с пембролизумабом и стандартной периоперационной химиотерапией у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным раком легких, а также раком желудка и пищевода.

В первую очередь фиксировалось количество участников с нежелательными явлениями (НЯ), возникшими в течение 90–100 дней от последней инъекции в зависимости от схемы лечения. Далее наблюдение осуществляется в течение нескольких лет с оценкой частоты и продолжительности ответа на терапию, ОВ и ВБП с момента первого введения препарата. Также фиксируется количество участников с наличием или отсутствием циркулирующей опухолевой ДНК. Результатов данного исследования в открытой печати не найдено. Но о его успехе говорит тот факт, что для ряда ЗНО испытания вакцины перешли во II и III фазы.

В первую очередь, это меланома кожи. В середине 2019 г. начата II фаза клинических испытаний мРНК-4157 (NCT03897881), продолжительностью 10 лет. Целью исследования является ответ на вопрос, улучшит ли послеоперационная терапия мРНК-4157 с пембролизумабом безрецидивную выживаемость по сравнению с монотерапией

пембролизумабом. В исследование включено 257 больных с высоким риском рецидива после удаления меланомы кожи. Инъекции препаратов проводились каждые 21 день. Участники получили до 9 доз мРНК-4157 и до 18 доз пембролизумаба при отсутствии рецидива заболевания или токсичности на пембролизумаб. Далее проводилось наблюдение в течение 5 лет с оценкой безрецидивной выживаемости, которая определялась как время между датами введения первой дозы пембролизумаба и рецидивом заболевания (локального, регионального или отдаленного метастаза), возникновением новой первичной меланомы или смерти. Учитывалась частота НЯ, возникших в срок до 100 дней после последней дозы мРНК-4157 и до 90 дней после последней дозы пембролизумаба, в особенности приведших к прекращению лечения. Показано, что большинство НЯ не превышали I–II степени. Нежелательные явления \geq III степени наблюдались у 25 % пациентов в группе комбинированной терапии и у 18 % пациентов в группе монотерапии, при этом не было НЯ IV–V степени, связанных с мРНК-4157. По истечении 18 мес наблюдения метастазы или смертельный исход в группе комбинированного лечения отмечены у 8 %, при монотерапии пембролизумабом – у 24 % пациентов. По прошествии 23–24 мес комбинированное лечение значительно улучшило безрецидивную выживаемость, снизив риск рецидива или смерти на 44 % по сравнению с монотерапией [52]. Через 3 года после лечения комбинированная терапия по сравнению с назначением только пембролизумаба снизила риск рецидива или смерти на 49 %, а развития отдаленных метастазов или смерти – на 62 % [53].

Наконец, в 2023 г. запущено клиническое испытание NCT05933577 фазы III, в которое планируется включить 1 000 пациентов с меланомой II–C, III или IV стадий после резекции, без признаков заболевания, но с высоким риском рецидива. Исследование NCT06077760 фазы III оценивает эффективность комбинации mRNA-4157 (V940) и пембролизумаба в плане увеличения безрецидивной выживаемости с участием почти 900 добровольцев, болеющих немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после хирургической резекции, без признаков заболевания, которые ранее получали хотя бы одну линию адьюванантной платиносодержащей химиотерапии. В 2024 г. начат ряд исследований II–III фазы, сравнивающих безрецидивную выживаемость, выживаемость без метастазирования, общую выживаемость и ряд других параметров при лечении комбинацией mRNA-4157 (V940) и пембролизумаба и одним пембролизумабом (NCT06307431, NCT06295809, NCT06305767).

Вакцины, разрабатываемые китайскими исследователями

В настоящее время лидирующие позиции в области разработки, производства вакцин, осно-

ванных на мРНК, кодирующими неоантигены, и их клинических испытаний занимают исследовательские центры из Китая. Первая из таких компаний – Stemirna Therapeutics, которая позиционирует себя как ведущую в мире и единственную в Китае компанию, обладающую знаниями и технологиями для проектирования, синтеза и модификации мРНК. Ее разработки охватывают всю отраслевую цепочку, включая дизайн антигенов, оптимизацию нуклеотидной последовательности с помощью искусственного интеллекта, модификацию нуклеозидов, оптимизацию последовательностей 5' и 3' UTR, новые липидные соединения, производственное оборудование и методы производства. Первое клиническое испытание своей неоантигенной мРНК вакцины фирма начала в 2018 г. Это было одногрупповое открытое пилотное исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности персонализированной вакцины у 24 пациентов с запущенной плоскоклеточной карциномой пищевода, аденокарциномой желудка, поджелудочной железы и колоректальной аденокарциномой (NCT03468244) [3, 54]. Вакцина вводилась подкожно не менее 4 раз. Во время исследования, особенно в течение первых 24 нед лечения, когда вводится вакцина, контролировались все НЯ, включая отклонения лабораторных показателей и клинические явления (повышение температуры, желудочно-кишечные симптомы, гипотония, дыхательная недостаточность, синдром лизиса опухоли, дисфункция печени и почек), а все НЯ \geq III степени по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0) регистрировались особо. Для оценки ОВ и ВБП пациенты находились под наблюдением еще 3 года. Исследование завершено в декабре 2021 г., но его результаты в открытой печати отсутствуют.

Следует отметить фирму NeoCura – высокотехнологичное предприятие, использующее методы искусственного интеллекта и биоинформатики для углубленного анализа целевых лекарственных средств и полностью автоматизированного проектирования лекарств, в том числе для модернизации инновационной технологической платформы РНК. Несколько ученых, разработавших собственные неоантигенные мРНК вакцины, проводят их клинические испытания в сотрудничестве с этой компанией.

На данный момент в Китае проходят десятки клинических испытаний, которые находятся на этапе набора добровольцев или на этапе исследования безопасности и переносимости мРНК-вакцин (NCT03908671, NCT05949775, NCT05227378, NCT05940181, NCT06019702, NCT06026774, NCT05916248, NCT0519246, NCT05359354, NCT06141369, NCT06156267).

Заключение

Несомненно, мРНК-вакцины для иммунотерапии онкологических заболеваний имеют

многообещающие перспективы. Анализ литературы показывает ежегодное увеличение числа клинических исследований, особенно в отношении персонализированных вакцин. По мере развития мРНК-вакцины получают преимущества перед другими методами вакцинации, благодаря быстрому недорогому производству и крупномасштабному внедрению. Для дальнейшего повышения эффективности противоопухолевых мРНК-вакцин

продолжаются многочисленные клинические испытания по оценке комбинации мРНК-вакцин либо с цитокиновой терапией, либо с терапией ингибиторами контрольных точек. Совершенствование инструментов оптимизации обнаружения и определения приоритетности неоантителенов, разработка новых методов воздействия на МНС, оптимизация доставки вакцин будут способствовать внедрению этих методов в клиническую практику.

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. Salama A.K., Moschos S.J. Next steps in immuno-oncology: enhancing antitumor effects through appropriate patient selection and rationally designed combination strategies. *Ann Oncol.* 2017; 28(1): 57–74. doi: 10.1093/annonc/mdw534.
3. Deng Z., Tian Y., Song J., An G., Yang P. mRNA Vaccines: The Dawn of a New Era of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.887125.
4. Miao L., Zhang Y., Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 2021; 20(1): 41. doi: 10.1186/s12943-021-01335-5.
5. Esprit A., de Mey W., Bahadur Shahi R., Thielemans K., Francheschini L., Breckpot K. Neo-Antigen mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4): 776. doi: 10.3390/vaccines8040776.
6. Borobova E.A., Antonets D.V., Starostina E.V., Karpenko L.I., Ilyichev A.A., Bazhan S.I. Design of Artificial Immunogens Containing Melanoma-associated T-cell Epitopes. *Curr Gene Ther.* 2018; 18(6): 375–85. doi: 10.2174/15665232186618113112829.
7. Suschak J.J., Williams J.A., Schmaljohn C.S. Advancements in DNA vaccine vectors, non-mechanical delivery methods, and molecular adjuvants to increase immunogenicity. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(12): 2837–48. doi: 10.1080/21645515.2017.1330236.
8. Liu M.A. A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies. *Vaccines (Basel).* 2019; 7(2): 37. doi: 10.3390/vaccines7020037.
9. Qin S., Tang X., Chen Y., Chen K., Fan N., Xiao W., Zheng Q., Li G., Teng Y., Wu M., Song X. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1): 166. doi: 10.1038/s41392-022-01007-w.
10. Thess A., Grund S., Mui B.L., Hope M.J., Baumhof P., Fotin-Mleczek M., Schlake T. Sequence-engineered mRNA Without Chemical Nucleoside Modifications Enables an Effective Protein Therapy in Large Animals. *Mol Ther.* 2015; 23(9): 1456–64. doi: 10.1038/mt.2015.103.
11. Trepotec Z., Geiger J., Plank C., Aneja M.K., Rudolph C. Segmented poly(A) tails significantly reduce recombination of plasmid DNA without affecting mRNA translation efficiency or half-life. *RNA.* 2019; 25(4): 507–18. doi: 10.1261/rna.069286.118.
12. Nelson J., Sorensen E.W., Mintri S., Rabideau A.E., Zheng W., Besin G., Khatwani N., Su S.V., Miracco E.J., Issa W.J., Hoge S., Stanton M.G., Joyal J.L. Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation. *Sci Adv.* 2020; 6(26). doi: 10.1126/sciadv.aaz6893.
13. Martinon F., Krishnan S., Lenzen G., Magné R., Gomard E., Guillet J.G., Lévy J.P., Meulien P. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol.* 1993; 23(7): 1719–22. doi: 10.1002/eji.1830230749.
14. Conry R.M., LoBuglio A.F., Wright M., Sumrel L., Pike M.J., Janning F., Benjamin R., Lu D., Curiel D.T. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res.* 1995; 55(7): 1397–400.
15. Mandl C.W., Aberle J.H., Aberle S.W., Holzmann H., Allison S.L., Heinz F.X. In vitro-synthesized infectious RNA as an attenuated live vaccine in a flavivirus model. *Nat Med.* 1998; 4(12): 1438–40. doi: 10.1038/4031.
16. Zhou W.Z., Hoon D.S., Huang S.K., Fujii S., Hashimoto K., Morishita R., Kaneda Y. RNA melanoma vaccine: induction of antitumor immunity by human glycoprotein 100 mRNA immunization. *Hum Gene Ther.* 1999; 10(16): 2719–24. doi: 10.1089/10430349950016762.
17. Kübler H., Scheel B., Gnäd-Vogt U., Miller K., Schultze-Seemann W., vom Dorp F., Parmiani G., Hampel C., Wedel S., Trojan L., Jocham D., Maurer T., Rippin G., Fotin-Mleczek M., von der Müllbe F., Probst J., Hoerr I., Kallen K.J., Lander T., Stenzl A. Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: a first-in-man phase I/IIa study. *J Immunother Cancer.* 2015; 3: 26. doi: 10.1186/s40425-015-0068-y.
18. Bialkowski L., van Weijnen A., van der Jeugt K., Renmans D., Daszkiewicz L., Heirman C., Stangé G., Breckpot K., Aerts J.L., Thielemans K. Intralymphatic mRNA vaccine induces CD8 T-cell responses that inhibit the growth of mucosally located tumours. *Sci Rep.* 2016; 6. doi: 10.1038/srep22509.
19. Fan C., Qu H., Wang X., Sobhani N., Wang L., Liu S., Xiong W., Zeng Z., Li Y. Cancer/testis antigens: from serology to mRNA cancer vaccine. *Semin Cancer Biol.* 2021; 76: 218–31. doi: 10.1016/j.semcan.2021.04.016.
20. Deng Z., Yang H., Tian Y., Liu Z., Sun F., Yang P. An OX40L mRNA vaccine inhibits the growth of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.975408.
21. Pietersz G.A., Tang C.K., Apostolopoulos V. Structure and design of polycationic carriers for gene delivery. *Mini Rev Med Chem.* 2006; 6(12): 1285–98. doi: 10.2174/138955706778992987.
22. Hajj K.A., Whitehead K.A. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2017; 2. doi: 10.1038/natrevmats.2017.56.
23. Al Fayed N., Nassar M.S., Alshehri A.A., Alnifaie M.K., Almughem F.A., Alshehri B.Y., Alawad A.O., Tawfik E.A. Recent Advancement in mRNA Vaccine Development and Applications. *Pharmaceutics.* 2023; 15(7): 1972. doi: 10.3390/pharmaceutics15071972.
24. Tan L., Zheng T., Li M., Zhong X., Tang Y., Qin M., Sun X. Optimization of an mRNA vaccine assisted with cyclodextrin-polyethyleneimine conjugates. *Drug Deliv Transl Res.* 2020; 10(3): 678–89. doi: 10.1007/s13346-020-00725-4.
25. Maassen S.J., van der Schoot P., Cornelissen J.J.L.M. Experimental and Theoretical Determination of the pH Inside the Confinement of a Virus-Like Particle. *Small.* 2018; 14(36). doi: 10.1002/smll.201802081.
26. Scheel B., Aulwurm S., Probst J., Sitz L., Hoerr I., Rammensee H.G., Weller M., Pascolo S. Therapeutic anti-tumor immunity triggered by injections of immunostimulating single-stranded RNA. *Eur J Immunol.* 2006; 36(10): 2807–16. doi: 10.1002/eji.200635910.
27. Papachristofilou A., Hipp M.M., Klinkhardt U., Früh M., Sebastianian M., Weiss C., Pless M., Cathomas R., Hilde W., Pall G., Wehler T., Alt J., Bischoff H., Geißler M., Griesinger F., Kallen K.J., Fotin-Mleczek M., Schröder A., Scheel B., Muth A., Seibel T., Stosnach C., Doener F., Hong H.S., Koch S.D., Gnäd-Vogt U., Zippelius A. Phase Ib evaluation of a self-adjuvanted protamine formulated mRNA-based active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 38. doi: 10.1186/s40425-019-0520-5.
28. Reichmuth A.M., Oberli M.A., Jaklenec A., Langer R., Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv.* 2016; 7(5): 319–34. doi: 10.4155/tde-2016-0006.
29. Hou X., Zaks T., Langer R., Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2021; 6(12): 1078–94. doi: 10.1038/s41578-021-00358-0.
30. Sahin U., Oehm P., Derhovanessian E., Jablowsky R.A., Vor mehr M., Gold M., Maurus D., Schwarck-Kokarakis D., Kuhn A.N., Omokoko T., Kranz L.M., Diken M., Kreiter S., Haas H., Attig S., Rae R., Cuk K., Kemmer-Brück A., Breitkreuz A., Tolliver C., Caspar J., Quinkhardt J., Hebich L., Stein M., Hohberger A., Vogler I., Liebig I., Renken S., Sikorski J., Leierer M., Müller V., Mitzel-Rink H., Miederer M., Huber C., Grabbe S., Utikal J., Pinter A., Kaufmann R., Hassel J.C., Loquai C., Türeci Ö. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature.* 2020; 585(7823): 107–12. doi: 10.1038/s41586-020-2537-9.
31. Sebastian M., Schröder A., Scheel B., Hong H.S., Muth A., von Boehmer L., Zippelius A., Mayer F., Reck M., Atanackovic D., Thomas M., Schneller F., Stöhlmacher J., Bernhard H., Gröschel A., Lander T., Probst J., Strack T., Wiegand V., Gnäd-Vogt U., Kallen K.J., Hoerr I., von der Müllbe F., Fotin-Mleczek M., Knuth A., Koch S.D. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019; 68(5): 799–812. doi: 10.1007/s00262-019-02315-x.

32. Xie N., Shen G., Gao W., Huang Z., Huang C., Fu L. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 9. doi: 10.1038/s41392-022-01270-x.
33. Leko V., Rosenberg S.A. Identifying and Targeting Human Tumor Antigens for T Cell-Based Immunotherapy of Solid Tumors. *Cancer Cell.* 2020; 38(4): 454–72. doi: 10.1016/j.ccr.2020.07.013.
34. Hu Z., Ott P.A., Wu C.J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(3): 168–82. doi: 10.1038/nri.2017.131.
35. Buonaguro L., Tagliamonte M. Selecting Target Antigens for Cancer Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4): 615. doi: 10.3390/vaccines8040615.
36. Sahin U., Türeci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018; 359 (6382): 1355–60. doi: 10.1126/science.aar7112.
37. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015; 348 (6230): 69–74. doi: 10.1126/science.aaa4971.
38. Zhao W., Wu J., Chen S., Zhou Z. Shared neoantigens: ideal targets for off-the-shelf cancer immunotherapy. *Pharmacogenomics.* 2020; 21(9): 637–45. doi: 10.2217/pgs-2019-0184.
39. Klebanoff C.A., Wolchok J.D. Shared cancer neoantigens: Making private matters public. *J Exp Med.* 2018; 215(1): 5–7. doi: 10.1084/jem.20172188.
40. Türeci Ö., Löwer M., Schrörs B., Lang M., Tadmor A., Sahin U. Challenges towards the realization of individualized cancer vaccines. *Nat Biomed Eng.* 2018; 2(8): 566–69. doi: 10.1038/s41551-018-0266-2.
41. Blas E., Ott P.A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(4): 215–29. doi: 10.1038/s41571-020-00460-2.
42. Zhang Z., Lu M., Qin Y., Gao W., Tao L., Su W., Zhong J. Neoantigen: A New Breakthrough in Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.672356.
43. Zhao X., Pan X., Wang Y., Zhang Y. Targeting neoantigens for cancer immunotherapy. *Biomark Res.* 2021; 9(1): 61. doi: 10.1186/s40364-021-00315-7.
44. Zhou W., Yu J., Li Y., Wang K. Neoantigen-specific TCR-T cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2022; 11(1): 100. doi: 10.1186/s40164-022-00353-3.
45. Zhao J., Liao B., Gong L., Yang H., Li S., Li Y. Knowledge mapping of therapeutic cancer vaccine from 2013 to 2022: A bibliometric and visual analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2023; 19(2). doi: 10.1080/21645515.2023.2254262.
46. ClinicalTrials.gov [Internet]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov> [cited 31.05.2024].
47. Sahin U., Derhovanessian E., Miller M., Klok B.P., Simon P., Löwer M., Bokur V., Tadmor A.D., Luxemburger U., Schrörs B., Omokoko T., Vormehr M., Albrecht C., Paruzynski A., Kuhn A.N., Buck J., Heesch S., Schreeb K.H., Müller F., Ortseifer I., Vogler I., Godehardt E., Attig S., Rae R., Breitkreuz A., Tolliver C., Suchan M., Martic G., Hohberger A., Sorn P., Diekmann J., Ciesla J., Waksmann O., Brück A.K., Witt M., Zillgen M., Rothermel A., Kasemann B., Langer D., Bolte S., Diken M., Kreiter S., Nemecek R., Gebhardt C., Grabbe S., Höller C., Utikal J., Huber C., Loquai C., Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017; 547(7662): 222–26. doi: 10.1038/nature23003.
48. Schmidt M., Vogler I., Derhovanessian E., Omokoko T., Godehardt E., Attig S., Cortini A., Newrzela S., Grützner J., Bolte S., Langer D., Eichbaum M., Lindman H., Pascolo S., Schneeweiss A., Sjöblom T., Türeci Ö., Sahin U. T-cell responses induced by an individualized neoantigen specific immune therapy in post (neo)adjuvant patients with triple negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 2020; 31(s4): 276. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.209.
49. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2500–01. doi: 10.1056/NEJMc1713444.
50. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Lihm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zebboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Lukszza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Merghoub T., Wolchok J.D., Sahin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023; 618(7963): 144–50. doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.
51. CT025 – Personalized RNA neoantigen vaccines induce long-lived CD8+ T effector cells in pancreatic cancer. [Internet]. URL: <https://www.abstractsonline.com/PP8/#/20272/presentation/11403> [cited 31.05.2024].
52. Weber J.S., Carlino M.S., Khattak A., Meniawy T., Ansstas G., Taylor M.H., Kim K.B., McKean M., Long G.V., Sullivan R.J., Faries M., Tran T.T., Cowey C.L., Pecora A., Shaheen M., Segar J., Medina T., Atkinson V., Gibney G.T., Luke J.J., Thomas S., Buchbinder E.I., Healy J.A., Huang M., Morrissey M., Feldman I., Sehgal V., Robert-Tissot C., Hou P., Zhu L., Brown M., Aanur P., Meehan R.S., Zaks T. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024; 403(10427): 632–44. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
53. Moderna and Merck Announce mRNA-4157 (V940) In Combination with Keytruda(R) (Pembrolizumab) Demonstrated Continued Improvement in Recurrence-Free Survival and Distant Metastasis-Free Survival in Patients with High-Risk Stage III/IV Melanoma Following Complete Resection Versus Keytruda at Three Years. 2023. [Internet]. URL: <https://inlnk.ru/9P9nIY> [cited 31.05.2024].
54. Ni L. Advances in mRNA-Based Cancer Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2023; 11(10): 1599. doi: 10.3390/vaccines11101599.

Поступила/Received 30.05.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 06.11.2024
Принята к публикации/Accepted 18.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старостина Екатерина Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биоинженерии, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (р. п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 5551-1523. Researcher ID (WOS): A-6863-2014. ORCID: 0000-0002-1733-9524.

Низоленко Лилия Филипповна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биоинженерии, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (р. п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 8367-2622. ORCID: 0000-0002-9647-4969.

Карпенко Лариса Ивановна, доктор биологических наук, ведущий сотрудник отдела биоинженерии, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (р. п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 2026-5992. Researcher ID (WOS): A-9682-2014. ORCID: 0000-0003-4365-8809.

Ильичев Александр Алексеевич, доктор биологических наук, заведующий отделом биоинженерии, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (р. п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 7401-7013. ORCID: 0000-0001-5356-0843.

ВКЛАД АВТОРОВ

Старостина Екатерина Владимировна: разработка концепции статьи, написание обзора, научное редактирование.

Низоленко Лилия Филипповна: отбор публикаций, анализ литературных данных, научное редактирование.

Карпенко Лариса Ивановна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Ильичев Александр Алексеевич: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, 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 в рамках государственного задания № 25/21 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Starostina, PhD, Senior Researcher, Bioengineering Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” Rospotrebnadzor (Koltsovo, Russia). Researcher ID (WOS): A-6863-2014. ORCID: 0000-0002-1733-9524.

Lily F. Nizolenko, PhD, Senior Researcher, Bioengineering Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” Rospotrebnadzor (Koltsovo, Russia). ORCID: 0000-0002-9647-4969.

Larisa I. Karpenko, DSc, Leading Associate, Bioengineering Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” Rospotrebnadzor (Koltsovo, Russia). Researcher ID (WOS): A-9682-2014. ORCID: 0000-0003-4365-8809.

Alexander A. Ilyichev, DSc, Head of the Department of Bioengineering, State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” Rospotrebnadzor (Koltsovo, Russia). ORCID: 0000-0001-5356-0843.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina V. Starostina: study conception, writing of the review, scientific editing.

Lily F. Nizolenko: selection of publications, analysis of literature data, scientific editing.

Larisa I. Karpenko: critical revision with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

Alexander A. Ilyichev: general project management, development of the concept of scientific work, 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

The study was conducted within the framework of state assignment No. 25/21 of State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Проблемы психологической помощи онкологическим пациентам. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-159-167
For citation: *Mustafin R.N.* Problems of psychological assistance to cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 159–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-159-167

ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Цель исследования – оценить проблему психологической помощи онкологическим пациентам и пути ее разрешения. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с февраля 2005 г. по декабрь 2023 г. Из 534 найденных научных статей 53 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Онкологические больные характеризуются высокой частотой встречаемости тревожных состояний, депрессивных расстройств и суицидальных мыслей. Проведенные в последние десятилетия исследования свидетельствуют о том, что, хотя более трети онкологических пациентов испытывают стресс и более половины – депрессию и тревогу в связи с диагнозом злокачественного новообразования, многие из них не обращаются за психологической помощью, которая могла бы решить их проблемы. Стресс приводит к повышенному риску сопутствующих психологических расстройств и неоптимальному соблюдению противоопухолевой терапии, что потенциально приводит к ухудшению их здоровья и шанса выздороветь. Кроме того, психологическое благополучие является необходимым составляющим для восстановления организма пациента после проведенной терапии, особенно при благоприятном прогнозе. Исследования показали, что в психологической помощи нуждаются также ухаживающие за терминальными онкологическими больными родственники. Активное привлечение психолога к лечению онкологических пациентов позволит улучшить его результаты, повысить качество оказываемой помощи и соответствовать принципам персонализированной медицины. Для оптимизации оказания психологической помощи необходимо принять меры по ее расширению и доступности, для чего необходимо ее включение в план лечения онкологических больных. **Заключение.** На современном уровне развития здравоохранения необходимо широкое внедрение консультаций психологов при лечении злокачественных новообразований, повышающих эффективность проводимой терапии и выживаемость пациентов. Задачей онколога является выявление пациентов с психологическими расстройствами, особенно склонных к суицидальному поведению, тревоге и депрессии, разъяснение им необходимости получения психологической помощи, благодаря которой пациент не только сможет избавиться от своих эмоциональных проблем, но также утвердиться в необходимости продолжить назначенное врачом лечение.

Ключевые слова: депрессия, злокачественные новообразования, онкологический пациент, психологическая помощь, стресс, тревога.

PROBLEMS OF PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE TO CANCER PATIENTS

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Purpose of the study: to assess the problem of psychological assistance to cancer patients and ways to resolve this problem. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary, including publications from February 2005 to December 2023. Of the 534 scientific articles found, 53 were used to write the systematic review. **Results.** Cancer patients are characterized by a high incidence of anxiety, depressive disorders and suicidal thoughts. Research in recent decades has shown that although more than a third of cancer patients experience stress and more than half experience depression and anxiety due to a cancer diagnosis, many do not seek psychological help to address their problems. Stress leads to an increased risk of comorbid psychological disorders and suboptimal compliance with anticancer therapy, potentially leading to decreased health and chance of recovery. In addition, psychological well-being is a necessary component for the recovery of the patient's body after therapy, especially with a favorable prognosis. Research has shown that relatives caring for terminal cancer patients also need psychological help. Active use of the work of a psychologist in the treatment of cancer patients will improve treatment results, improve the quality of care provided and comply with the principles of personalized medicine. To optimize the provision of psychological assistance, it is necessary to take measures to expand and make it accessible, for which the optimal methods are to regulate it in the treatment plan for cancer patients. **Conclusion.** In the current healthcare system, it is necessary to widely introduce consultations with psychologists in the treatment of cancer patients, which will increase the effectiveness of therapy and patient survival. The task of the oncologist is to identify patients with psychological disorders, especially those prone to suicidal behavior, anxiety and depression, and to correctly explain to them the need to receive psychological help, thanks to which the patient will not only be able to get rid of his emotional problems, but will also make sure that he needs to continue the treatment prescribed by the doctor.

Key words: depression, malignant neoplasms, cancer patient, psychological assistance, stress, anxiety.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются растущей проблемой здравоохранения во всем мире. Общие методы лечения ЗНО включают химиотерапию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию, которые приводят к множеству физических и психологических побочных эффектов [1]. Об этом свидетельствуют разные уровни психологического благополучия (ПБ) у онкологических больных в зависимости от вида лечения. Так, при исследовании больных раком простаты психическое состояние было наиболее позитивным у получавших брахитерапию по сравнению с пациентами, получавшими гормональные препараты [2]. Хирургические вмешательства, такие как ампутация конечности или удаление органа, также вызывают у пациента не только физические, но и душевные страдания. У онкологических больных женщин детородного возраста эмоциональный стресс вызывает экстирпация матки в связи с последующим бесплодием [3]. Причиной неблагоприятного воздействия на ПБ онкобольных являются не только особенности ЗНО, его фармакологического и хирургического лечения, но и сам диагноз, являющийся сильнейшим стрессором для психики людей. С момента диагностики ЗНО у пациента и членов его семьи возникают негативные психологические последствия от полученной информации [4]. Онкологические больные нуждаются в психологической помощи (ПП) уже с момента обращения в медицинское учреждение и при ожидании постановки диагноза [5]. Проведенный метаанализ показал, что онкологам необходимо дополнительное обучение для

правильного сообщения больным диагноза ЗНО, что позволило бы снизить риск психологических расстройств [6].

Психологическая помощь необходима не только онкологическим больным в терминальной стадии болезни и нуждающимся в паллиативной помощи, но и всем пациентам со ЗНО. В зависимости от стадии болезни требуются разные виды ПП, связанные с преодолением межличностных, экономических и эмоциональных стрессов, а также разработкой программы обучения, направленной на активацию личных и социальных ресурсов с целью достижения ПБ [4]. Психологическая помощь онкологическим больным является сложной и многогранной задачей, в решении которой должны принимать участие психологи, онкологи, пациенты, их родственники и друзья, а также общество в целом. Поэтому широкое освещение и анализ психологических проблем пациентов со ЗНО, их нуждаемости в ПП могут стать основой для комплексного и более эффективного их лечения. Помощь, осуществляемая онкологом и медицинским психологом, – это разные виды ПП, которые не заменяют, а дополняют друг друга [7]. Персонализированная медицина нацелена не только на клинические и генетические особенности отдельных пациентов, но и на когнитивные, семейные, социальные и психологические факторы, влияющие на различные клинические решения [8].

Благодаря улучшению качества лечения количество выживших пациентов неуклонно растет. Так, выживают более 60 % взрослых онкологических больных. Однако возвращение онкобольных трудоспособного возраста к полноценной жизни и рабо-

те связано также с необходимостью финансового обеспечения, что является существенным фактором, определяющим ПБ, зачастую превышающим физический дискомфорт. В данном отношении важна квалифицированная ПП, благодаря которой пациенты могут быстрее пройти профессиональную реабилитацию [9]. Необходимо отметить, что проблемами ПП онкологических больных занимаются не только психологи и онкологи, но и психотерапевты, психиатры и врачи смежных специальностей во всем мире. В России создана и действует Ассоциация онкопсихологов, ежегодно проводятся всероссийские съезды, на которых было принято Коллективное обращение к Минздравсоцразвития России с предложением ввести в штат каждого онкологического учреждения страны ставку психолога [10]. В 2002 г. на кафедре онкологии с курсом клинической радиологии МАПО впервые в России был разработан курс психоонкологии для онкологов [11]. В 2013 г. прошла первая в нашей стране Школа психосоциальной онкологии [10]. В отечественных публикациях освещена роль «пререабилитации» пациентов, т.е. оказания ПП в период от момента постановки диагноза до начала терапии, что позволит снизить повторные госпитализации и осложнения от проводимого лечения [12]. Были описаны основные причины, приводящие к ухудшению ПБ онкологических больных: недостаточность информации, вера в чудесное исцеление, гнев от ощущения бессилия, отсутствие желания бороться за свою жизнь [13].

Проблемы ограничения психологической помощи онкологическим больным

Несмотря на актуальность оказания ПП пациентам со ЗНО, имеются проблемы ее ограничения, связанные не только с врачебной деятельностью, но и с индивидуальными особенностями психики самих пациентов, их родственников, друзей, коллег, доступностью ПП, организацией здравоохранения в регионе проживания пациента. Вопрос о введении в штат каждого онкологического учреждения страны ставки психолога [10] остается открытым. Кроме того, растущая распространенность онкологической патологии и нуждаемость пациентов в ПП свидетельствуют о необходимости более глобальных мер в системе здравоохранения, касающихся данного вопроса. Перспективно введение большего количества ставок психологов в штаты онкологических учреждений, а также пересмотр медико-экономических стандартов с включением обязательных консультаций психологов в лечение онкологических больных. Важным фактором ограничения ПП являются индивидуальные особенности самих онкологических больных, которые часто не говорят об эмоциональных проблемах, считая, что помочь в их решении не входит в обязанности врача [14].

Помимо индивидуальных особенностей онкологических больных, влияния их окружения, до-

ступности ПП, наличия психологов, определенную роль в ПП онкобольным имеет психологическая грамотность лечащего врача, который находится в непосредственном контакте с пациентами и может влиять на их состояние своим отношением и способом сообщения нужной информации. Прежде всего, это касается сообщения больному диагноза ЗНО и понимания типа реакции с последующим определением необходимости подключения ПП. Психологические барьеры могут ограничивать понимание пациентами своего прогноза и вариантов лечения, а значит и получение высококачественной помощи. Неспособность уделять внимание эмоциональному стрессу пациента может подорвать усилия врача, направленные на лечение ЗНО [15]. Однако формальное обучение онкологов эффективным коммуникативным стратегиям ведения пациентов в условиях стационара не может полностью подготовить медработников к сложным вопросам ПП онкологическим больным [16]. Поэтому важную роль играет своевременное направление пациента на консультацию психолога. В данном отношении перспективным является также предоставление всей необходимой информации пациентам и их родственникам, особенно в отношении доступности ПП и ее эффективности в преодолении психологических проблем у пациентов. Действительно, клинический опрос позволил определить долю пациентов с психологическими проблемами, нуждающихся в ПП, и выявить значительный процент больных, не отвечающих на вопросы анкеты о психологическом состоянии. В результате по итогам такого клинического опроса 44,1 % больных, которые ранее не просили встречи с психологом через анкетирование, получили ПП [5]. Такая парадоксальная ситуация свидетельствует о сложности и многогранности проблемы ограничения оказания ПП, которая не сводится только к особенностям деятельности врача-онколога.

Для выявления эмоционального стресса используются активное слушание, открытые вопросы и эмоциональные слова, адекватное реагирование на эмоциональные сигналы пациентов и ориентированный на пациента стиль консультирования. Могут быть полезными инструменты скрининга психологического дистресса и листы с вопросами для больных, которые задаются перед консультацией [14]. Для количественной оценки психологического дистресса онкобольных используются 3 наиболее часто используемые шкалы: «Профиль состояний настроения – короткая форма» (POMS-SF), «Термометр дистресса» (DT), «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) [17]. Предложена модель, ориентированная на онкологического больного для решения эмоциональных проблем, в качестве помощи врачам при решении проблем распознавания, изучения и управления эмоциональным стрессом. Данная концептуальная модель, помогающая врачам более эффективно решать

вопросы распознавания (первый этап), изучения (второй этап) и управления (терапевтического воздействия – третий этап) эмоциональным стрессом пациентов, ориентирована на внимательность, ситуативную осведомленность, активное слушание и фасилитирующее общение [18].

Проведенный в 2022 г. анализ психологического профиля пациентов в первые недели после постановки диагноза ЗНО показал, что лишь 20 % из них выразили желание получить ПП. Эти пациенты были моложе по возрасту, в анамнезе имели расстройства настроения и сообщали о более высоком уровне разочарованности и трудностях в преодолении жизненных проблем [19]. В 2023 г. многоцентровое лонгитюдное обсервационное исследование показало, что ПП воспользовались 28,4 % больных, хотя положительное отношение к ПП отметили 41,6 %. Уровень обращения за ПП был в 3,79 раза выше среди пациентов с позитивным отношением к ПП. Более того, вероятность использования ПП была в 4,21 раза выше среди пациентов, которым она была рекомендована врачом [20]. Поэтому лечащие врачи и медперсонал должны прикладывать активные усилия для оказания ПП пациентам со ЗНО. Проведенный опрос онкологических больных показал, что их положительные эмоциональные достижения были основаны на «нахождении в надежных руках» и на коллективных усилиях по лечению ЗНО. Предоставление врачом информации для уменьшения страха считается одним из доминирующих способов, с помощью которых пациенты могут справиться с ситуацией. Необходимо развивать у больных ряд личных ресурсов: позитивный настрой, жизнестойкость, чувство информированности и ответственности за заботу о себе [21].

В современной персонализированной медицине предоставление информации можно адаптировать в соответствии с характеристиками пациента, при этом области функционирования могут контролироваться как пациентом, так и врачами. Для расширения участия пациентов в консультациях своих врачей и повышения удовлетворенности в принятии решения могут быть разработаны персонализированные средства ПП [8]. Рекомендуется ежегодный аудит информации, предоставляемой пациентам и ухаживающим за ними, приглашение к обсуждению вариантов лечения и соотнесения возможных результатов с сохранением или утратой функции для обеспечения ориентированного на пациента подхода. Необходимо обучение клинического персонала на всех уровнях коммуникативным навыкам, проверка ими своих систем оценки, которые должны быть достаточно чувствительными и гибкими для выявления пациентов с психологическими проблемами. Рекомендованы мультидисциплинарные (многопрофильные) команды для ПП [22].

Депрессия, деморализация и риск суицида онкологических больных

Нуждаемость в ПП определяется показателями тревоги и депрессии у значительной части онкологических больных, получающих амбулаторное лечение, которые являются клинически значимыми [23]. Клинические исследования показали, что 54 % больных испытывают тревогу и депрессию от легкой до тяжелой степени. Однако лишь 22 % пациентов предпочитают получать профессиональную ПП [24]. Проведенное в 2020 г. изучение онкологических больных женщин показало повышение риска тревоги в 4,2 раза, депрессии – в 4,1 раза [25]. Согласно отечественным публикациям, глубокая депрессия определяется у 21 % больных, выраженная – у 29 %, легкая – у 26 %, минимальная – у 19 % [13]. Пожилой возраст является важным фактором депрессии [23]. Большинство больных, независимо от возраста, переживают потерю первичного контроля, а сосредоточение внимания только на восстановлении первичного контроля над своим телом посредством лечения рака приведет к большему психологическому стрессу. Было установлено, что практика осознанности оказывает положительное влияние на снижение психологического стресса у людей, переживших рак, поскольку она активирует вторичные стратегии контроля человека. Практика осознанности определяется как восприимчивое внимание и осознание текущих событий и опыта [26]. Снижение стресса на основе осознанности эффективно для устранения тревожных и депрессивных симптомов у онкобольных [27]. Но взаимосвязь между осознанностью и психологическим дистрессом ослабляется с возрастом, в особенности после 65 лет. Поэтому применяемая практика осознанности наиболее эффективна для более молодых онкологических больных [26].

Метаанализ показал, что снижение морального духа и самоконтроля, что способствует развитию мыслей о самоубийстве у онкологических больных, тесно связано с депрессией. Однако также необходимо оценивать и риск суицида у деморализованных пациентов без депрессии, чтобы выявить высокий риск самоубийств [28]. Согласно масштабному исследованию по определению риска суицида после диагностики ЗНО, стандартизованный коэффициент смертности (SMR) составляет 1,20. Наибольший риск выявлен для больных мезотелиомой (в 4,51 раза выше), раком поджелудочной железы (в 3,89 раза), пищевода (в 2,65 раза), легких (в 2,57 раза), желудка (в 2,2 раза). Самым высоким риск самоубийства был в первые 6 мес после постановки диагноза [29]. Исследование больных показало, что программы обучения пациентов с применением ПП повышают вероятность их выживания [30].

Для снижения психического напряжения, коррекции тревожно-депрессивного состояния, норма-

лизации настроения и улучшения качества жизни в системе ПП отечественными исследователями рекомендованы комплексные психокоррекционные мероприятия. К ним относятся арт-терапия, символдрама, рациональная психотерапия, методы когнитивной терапии и личностно-ориентированные методы [13]. При оказании ПП онкологическим больным используется метод совместного принятия решений, который включает в себя беседу с целью формирования у пациента разумной реакции на проблемную ситуацию, совместное создание плана ухода за больным интеллектуально, практически и эмоционально. Разговоры в совместном принятии решения должны проходить без перерывов, сбоев и спешки и сопровождаться, по возможности, инструментами, помогающими передавать соответствующие доказательства и поддерживать разработку плана. В качестве инструментов могут быть использованы вспомогательные методы лечения болезни и диагностические консультации специалистов по генетике и другим областям медицины [31]. В рамках ПП рекомендуется обучение пациентов различным психологическим приемам, таким как отвлечение внимания [1]. Большое значение имеет поддержание у онкологических больных надежды, позволяющее преодолеть негативные мысли и вдохновить на полноценную жизнь [32].

Особенно актуальна ПП для паллиативных пациентов, которые находятся на грани отчаяния из-за приближающейся смерти. «Душевная боль» распространена у паллиативных больных и ассоциирована с низким качеством их жизни. На данное состояние оказывают влияние низкие показатели по шкале Карновского, молодой возраст, выраженные физические расстройства; тревога и депрессия были ассоциированы с более низким качеством жизни [33]. Проведенное в 2023 г. валидное анкетирование, в котором анкеты заполнялись самостоятельно больными, показало, что в среднем у 62 % пациентов существуют проблемы, которые не были решены. У 75,1 % больных выявлена потребность в большем количестве информации о своем здоровье, у 72,9 % – финансовые проблемы, возникшие из-за болезни, и отсутствие возможности оплатить медицинскую помощь, у 67,1 % – психологические проблемы, такие как депрессия, тревога и стресс [34]. Психологическая помощь входит в рамки медико-социальной помощи, влияющей на качество жизни пациентов, в связи с чем в отечественной литературе высказываются мнения о целесообразности объединения работы нескольких ведущих и вспомогательных подразделений онкологического диспансера с целью улучшения качества оказания медико-социальной помощи. Особенно важно сопровождение паллиативных больных клиническим психологом с оценкой степени болевого синдрома и его медикаментозного лечения, проводимого врачом-онкологом и клиническим фармакологом [35].

Дистресс у онкологических пациентов

Дистресс у больных начинается с момента ожидания постановки диагноза и наиболее остро проявляется при его оглашении [5]. Данное состояние приводит к повышенному риску сопутствующих психологических расстройств, что способствует неоптимальному соблюдению режима лечения и потенциально приводит к ухудшению показателей здоровья. Поэтому скрининг и распознавание дистресса и его факторов риска являются важным аспектом комплексного лечения пациентов [36]. Эмоциональные проблемы, связанные с дистрессом, являются распространенной проблемой, с которой сталкиваются пациенты, страдающие ЗНО [37]. Психологический дистресс встречается у 33 % больных, которые характеризуются повышенной потребностью в медицинской помощи и во всех специализированных услугах [38]. В 2023 г. исследование больных показало, что 39,8 % из них находились в желтой зоне дистресса и не могли справляться со стрессом, нуждаясь в ПП. По мере нарастания психологической симптоматики ухудшалось их душевное благополучие, усиливались физические и психологические симптомы с показателями дистресса [39]. Ключевыми факторами, предсказывающими стресс, являются статус работоспособности, время ожидания химиотерапии с момента консультации врача и доход семьи. Пациенты с повышенным риском по данным критериям нуждаются в дополнительной ПП [36].

Проведенный в 2021 г. анализ с участием 2 421 пациента (62 % женщин) показал, что самый высокий уровень эмоционального стресса испытывают больные раком легких, молочной железы, гинекологическими и гастроэнтерологическими ЗНО. Уровень запрошенной помощи был выше среди пациентов с более низким семейным доходом [37]. При направлении малоимущих онкологических больных во вспомогательные службы для ПП средний балл дистресса достоверно снижается [40]. Однако это касается всех пациентов со ЗНО, независимо от уровня дохода, так как больные, которым оказана ПП, испытывают значительное снижение психологического дистресса [41].

Уменьшить риск стресса при оглашении диагноза ЗНО может и сам онколог: в данной ситуации необходимо наличие тихих уединенных помещений и достаточное количество рабочего времени. Процесс знакомства пациентов и членов их семей с плохими новостями состоит из трех фаз. Первая фаза «подготовки» включает предварительные договоренности, соображения и обязательства еще до того, как реальные новости будут сообщены пациенту. Для пациентов и членов их семей в этой фазе наиболее значимы обстановка, развитие отношений с лечащим врачом, знания и предупреждение пациентов и членов их семей о возможности плохих новостей (что позволит морально быть к этому готовыми и облегчит восприятие).

Вторая фаза «доставки» неблагоприятной информации относится к тому, что важно для пациентов и членов семьи во время фактического предоставления плохих новостей, т. е. моменту, когда слова были сказаны. В этой фазе значимы эмоциональные реакции пациентов и членов их семей, эмпатия (но не сочувствие, поскольку оно может интерпретироваться как признак безнадежности) со стороны врачей, активное участие пациентов и членов их семей в процессе передачи плохих новостей и понимание ими информации, полученной от врача.

Третья фаза «адаптации и преодоления» относится к аспектам, которые помогают пациентам и членам семьи приспособиться и справиться с трудной реальностью и последствиями плохих новостей о наличии ЗНО. Для этого жизненно важной является надежда пациентов и их родственников (на полное выздоровление на ранней стадии и на хорошее качество жизни на поздней стадии болезни), для появления которой они внимательно следят за вербальными и невербальными сигналами врачей. В третьей фазе для удовлетворения физических и психологических потребностей больных в процессе приспособления к плохим новостям имеет значение получение поддержки из нескольких источников. Эмоциональная поддержка важна как со стороны членов семьи, так и со стороны врача. В фазе «адаптации и преодоления» пациенты и члены их семей берут на себя роль защиты друг друга от определенных аспектов плохих новостей, чтобы совместно с ними справиться. Для пациентов также важна непрерывность отношений с врачами (о чем может сигнализировать врач, организуя повторные визиты и заявления, такие как «вы можете вернуться»). Это повышает их способностьправляться с заболеванием [6]. Сравнительные исследования онкобольных показали, что около половины случаев сильного стресса были обусловлены беспокойством по поводу физических проявлений болезни. Все пациенты одинаково нуждались в эмоциональной поддержке независимо от личностных факторов и предпочитали разговор как метод получения ПП [42].

Проблема психологического благополучия членов семьи онкологических больных

Лица, осуществляющие уход за онкологическими больными, в 38 % случаев предъявляют жалобы на глубокое чувство неуверенности в будущем в связи с неясным прогнозом пациента и возможностью функционального ухудшения, в 33 % были описаны трудоемкие усилия по управлению эмоциональными реакциями онкобольных на болезнь, в 14 % случаев отмечены практические задачи, такие как координация медицинской помощи пациенту [43]. Для осуществляющих уход за больными характерно худшее психологическое здоровье, включая более высокий уровень тре-

вожных симптомов, по сравнению с пациентами и населением в целом [44]. При этом родственники больных проходят те же стадии, что и сам пациент: шок и отрицание, агрессию, депрессию и стадию принятия [45]. Поэтому большое значение имеет психологическая работа в сотрудничестве врача и психолога с родственниками пациентов [46], для которых необходимо использовать алгоритм медико-психологической помощи, включая психо-диагностику, психообразование и психокоррекцию [47]. Тем более что для родственников, опекающих онкологических больных, характерен посттравматический рост с конструктивными трансформациями личности, на которые может повлиять правильное отношение врача и психолога [48].

В исследовании 2017 г. показано, что у 96 % членов семьи онкологических больных, осуществляющих уход за ними на поздних стадиях, определяется клинически значимый собственный дистресс. При этом наиболее значимыми проблемами были грусть, печаль и утомление (80–83 %). Тяжелая тревога отмечена у 41 %, умеренная – у 43 % исследованных [49]. В другой работе 2021 г., в которой исследовались лица, ухаживающие за онкобольными на поздней стадии ЗНО, из них о клинически значимых симптомах дистресса сообщили: 30,4 % – о депрессии и 43,4 % – о тревоге. При этом ухудшение физических и психологических страданий пациентов было ассоциировано с ухудшением симптомов депрессии у лиц, осуществляющих уход [50]. В связи с этим активная ПП необходима не только онкологическим пациентам, но и осуществляющим за ними уход людям. При этом показало свою эффективность психологическое вмешательство для диад «пациент-опекун» [51]. Снижение негативных последствий ЗНО возможно не только при участии членов семьи, но и с помощью привлечения в этот процесс друзей онкобольных, которые позволят им почувствовать себя социально активными членами общества, что немаловажно для выживания [52, 53].

Заключение

Современные исследования показывают, что большинство пациентов со ЗНО отмечают проблемы, которые не были решены, что приводит к психологическим расстройствам, требующим ПП. Нарушение психологического благополучия и «душевная боль» у онкологических пациентов ассоциированы с молодым возрастом, низкими показателями по шкале Карновского, выраженным физическими расстройствами, тревогой и депрессией. Важным фактором тревоги и депрессии является женский пол. Для выявления эмоционального стресса у пациентов используются специальные методики, шкалы и модели, которые могут быть использованы как лечащими врачами, так и психологами при направлении пациентов на ПП. Дистрессу подвержены не менее

1/3 онкобольных, при этом важными факторами являются финансовое неблагополучие, статус работоспособности, чувство тревоги и страха, боль и побочные эффекты проводимого лечения. Депрессия и тревога, приводящие к деморализации и повышенному риску суицида, отмечаются более чем у половины онкобольных. Большинство ухаживающих за терминальными онкобольными людей нуждаются в ПП, поскольку испытывают собственный дистресс. Проблемой оказания ПП онкобольным является неправильное восприятие ими информации о необходимости данной помощи, особенно это касается пожилых пациентов. Поэтому важную роль в объяснении пациентам роли ПП в преодолении болезни играют лечащие врачи. В современной медицине существует проблема оказания ПП онкобольным, которая связана с тремя основными причинами. Первая – это особенности самих пациентов и их родственников, не желающих оказания им ПП или не верящих в нее. Вторая – это стандартный подход лечащих врачей к онкобольным, что обусловлено отсутствием специальных курсов подготовки онкологов к беседе с этой категорией пациентов. Третья – организация медицинской помощи онкобольным, которая не предусматривает обязательного оказания ПП и участия высококвалифицированных психологов в лечении таких пациентов. В связи с этим разрешение этой проблемы должно осуществляться на всех трех уровнях, начиная с онкобольных и их

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sadruggin S., Jan R., Jabbar A.A., Nanji K., Tharani Name A. Patient education and mind diversion in supportive care. *Br J Nurs.* 2017; 26(10): 14–19. doi: 10.12968/bjon.2017.26.10.S14.
- Lehto U.S., Helander S., Taari K., Aromaa A. Patient experiences at diagnosis and psychological well-being in prostate cancer: A Finnish national survey. *Eur J Oncol Nurs.* 2015; 19(3): 220–9. doi: 10.1016/j.ejon.2014.10.018.
- Logan S., Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(5): 583–97. doi: 10.1111/aogs.13562.
- Khalid S., Abbas I., Javed S. Psychological Support for Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2023; 185: 255–83. doi: 10.1007/978-3-031-27156-4_13.
- Bonacchi A., Rossi A., Bellotti L., Franco S., Toccafondi A., Miccinesi G., Rosselli M. Assessment of psychological distress in cancer patients: a pivotal role for clinical interview. *Psychooncology.* 2010; 19(12): 1294–302. doi: 10.1002/pon.1693.
- Matthews T., Baken D., Ross K., Ogilvie E., Kent L. The experiences of patients and their family members when receiving bad news about cancer: A qualitative meta-synthesis. *Psychooncology.* 2019; 28(12): 2286–94. doi: 10.1002/pon.5241.
- Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Врач и медицинский психолог: взаимодополняющие подходы при оказании психологической помощи онкологическому пациенту. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(2): 94–98. [Chulkova V.A., Pestereva E.V. Physician and medical psychologist: complementary approaches in providing psychological care to cancer patient. *Problems in oncology.* 2014; 60(2): 94–98. (in Russian)].
- Kazantzaki E., Kondylakis H., Koumakis L., Marias K., Tsiknakis M., Fioretti C., Gorini A., Mazzocco K., Renzi C., Pravetttoni G. Psychoemotional tools for better treatment adherence and therapeutic outcomes for cancer patients. *Stud Health Technol Inform.* 2016; 224: 129–34.
- Seifart U., Schmielau J. Return to Work of Cancer Survivors. *Oncol Res Treat.* 2017; 40(12): 760–63. doi: 10.1159/000485079.
- Яровая Е.Г. К проблеме психолого-социального сопровождения онкологических больных. Консультативная психология и психотерапия. 2014; 1(80): 178–96. [Yarovaya E.G. To the problems of psychological and social assistance to cancer patients. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2014; 1(80): 178–96. (in Russian)].
- родственников, для чего необходимо предоставление большего объема информации, проведение санпросветработы, задействование окружения и медицинского персонала, активно пропагандирующего ПП. Необходимо внедрение обязательных курсов психологической грамотности врачей-онкологов, на этапе обучения ознакомление их с психологическими методиками. И, наконец, на уровне организации медицинской помощи онкобольным наиболее перспективным предполагается включение ПП в медико-экономические стандарты в качестве обязательного условия на начальном этапе лечения. Такая мера на уровне здравоохранения является рентабельной, поскольку позволит снизить затраты на лечение и улучшить прогнозы у пациентов. Для снижения риска развития стресса у онкобольных можно предположить внедрение таких методик, как предварительный разговор с близкими родственниками пациента и предоставление им подробной информации о заболевании, его лечении и прогнозе; введение в штаты всех медицинских учреждений психолога, широкое освещение эффективности лечения ЗНО в средствах массовой информации; внедрение психологического обучения на курсах ИДПО для врачей, а также возможность получения дополнительного психологического образования терапевтами, поскольку данные специалисты являются необходимым звеном при направлении пациентов к онкологу.
- Демин Е.В., Гнездилов А.В., Чулкова В.А. Психоонкология: становление и перспективы развития. *Вопросы онкологии.* 2011; 57(1): 86–91. [Demin E.V., Gnezdilov A.V., Chulkova V.A. Psycho-oncology: formation and development prospects. *Problems in Oncology.* 2011; 57(1): 86–91. (in Russian)].
- Блинов Д.В., Соловьева А.Г., Плутницкий А.Н., Амплогова Д.М., Санджиева Л.Н., Корабельников Д.И., Петренко Д.А. Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15(1): 119–30. [Blinov D.V., Sologova A.G., Plutnitskiy A.N., Ampilogova D.M., Sandzhieva L.N., Korabelnikov D.I., Petrenko D.A. Strengthening health care to provide rehabilitation services for women with cancer diseases of the reproductive system. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022; 15(1): 119–30. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909-farmakoekonomika.2022.132>.
- Баянкулов Р.И. Психологическая помощь онкологическим пациентам на разных этапах лечения. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2018; 30(2): 105–11. [Bayankulov R.I. Psychological assistance to oncological patients at different stages of treatment. *Scientific notes journal of st. petersburg state institute of psychology and social work.* 2018; 30(2): 105–11. (in Russian)].
- Ryan H., Schofield P., Cockburn J., Butow P., Tattersall M., Turner J., Girgis A., Bandaranayake D., Bowman D. How to recognize and manage psychological distress in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005; 14(1): 7–15. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00482.x.
- Derry H.M., Reid M.C., Prigerson H.G. Advanced cancer patients' understanding of prognostic information: Applying insights from psychological research. *Cancer Med.* 2019; 8(9): 4081–88. doi: 10.1002/cam4.2331.
- Burklin Y., Hunt D.P. Management of Emotionally Challenging Responses of Hospitalized Patients with Cancer. *South Med J.* 2018; 111(5): 268–73. doi: 10.14423/SMJ.00000000000000809.
- Yeh M.L., Chung Y.C., Hsu M.Y., Hsu C.C. Quantifying psychological distress among cancer patients in interventions and scales: a systematic review. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(3): 399. doi: 10.1007/s11916-013-0399-7.

18. Dean M., Street R.L. Jr. A 3-stage model of patient-centered communication for addressing cancer patients' emotional distress. *Patient Educ Couns.* 2014; 94(2): 143–48. doi: 10.1016/j.pec.2013.09.025.
19. Blasco T., Jovell E., Mirapeix R., Leon C. Patients' Desire for Psychological Support When Receiving a Cancer Diagnostic. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(21): 14474. doi: 10.3390/ijerph192114474.
20. Goerling U., Albus C., Bergelt C., Erim Y., Faller H., Geiser F., Honig K., Hornemann B., Maatouk I., Stein B., Teufel M., Wickert M., Weis J. Predictors of cancer patients' utilization of psychooncological support: Examining patient's attitude and physician's recommendation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 149(20): 17997–8004. doi: 10.1007/s00432-023-05507-2.
21. Appleton L., Poole H., Wall C. Being in safe hands: Patients' perceptions of how cancer services may support psychological well-being. *J Adv Nurs.* 2018; 74(7): 1531–43. doi: 10.1111/jan.13553.
22. Humphris G. Psychological management for head and neck cancer patients: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(s2): 45–48. doi: 10.1017/S0022215116000426.
23. ErdoganYuce G., Döner A., Muz G. Psychological Distress and Its Association with Unmet Needs and Symptom Burden in Outpatient Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Semin Oncol Nurs.* 2021; 37(5). doi: 10.1016/j.soncn.2021.151214.
24. Mackenzie L.J., Carey M.L., Sansom-Fisher R.W., D'Este C.A., Paul C.L., Yoong S.L. Agreement between HADS classifications and single-item screening questions for anxiety and depression: a cross-sectional survey of cancer patients. *Ann Oncol.* 2014; 25(4): 889–95. doi: 10.1093/annonc/mdu023.
25. Hung C.T., Chen Y.J., Chan J.C., Fang Y.Y., Li I.F., Shih H.H., Ku H.Y., Chiu W.T., Lee Y.H. Psychological distress, social support, self-management ability and utilization of social resources for female patients with cancer in Oncology Outpatient Settings in Taiwan. *Support Care Cancer.* 2020; 28(7): 3323–30. doi: 10.1007/s00520-019-05143-y.
26. Zhang A., Hu R., Wang K., Antalis E.P. Age moderates the association between psychological distress and engagement in mindfulness among cancer patients and survivors: A population-based study. *J Psychosoc Oncol.* 2020; 38(5): 513–26. doi: 10.1080/07347332.2020.1764158.
27. Schellekens M.P., van den Hurk D.G., Prins J.B., Molena J., Donders A.R., Woertman W.H., van der Drift M.A., Speckens A.E.M. Study protocol of a randomized controlled trial comparing Mindfulness-Based Stress Reduction with treatment as usual in reducing psychological distress in patients with lung cancer and their partners: the MILON study. *BMC Cancer.* 2014; 14: 3. doi: 10.1186/1471-2407-14-3.
28. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Demoralization and Depression in Patients With Cancer. *Psychosomatics.* 2015; 56(6): 634–43. doi: 10.1016/j.psym.2015.06.005.
29. Henson K.E., Brock R., Charnock J., Wickramasinghe B., Will O., Pitman A. Risk of Suicide After Cancer Diagnosis in England. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76(1): 51–60. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3181.
30. Yeh S.J., Wang W.C., Yu H.C., Wu T.Y., Lo Y.Y., Shi H.Y., Chou H.C. Relationship between using cancer resource center services and patient outcomes. *Support Care Cancer.* 2023; 31(12): 706. doi: 10.1007/s00520-023-08169-5.
31. Shick S., Leventakos K., Lewis M.A., Bombard Y., Montori V.M. Shared Decision Making in the Care of Patients With Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023; 43. doi: 10.1200/EDBK_389516.
32. Chi G.C. The role of hope in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2007; 34(2): 415–24. doi: 10.1188/07.ONF.415-424.
33. Pérez-Cruz P.E., Langer P., Carrasco C., Bonati P., Batic B., Tupper Satt L., Gonzalez Otaiza M. Spiritual Pain Is Associated with Decreased Quality of Life in Advanced Cancer Patients in Palliative Care: An Exploratory Study. *J Palliat Med.* 2019; 22(6): 663–69. doi: 10.1089/jpm.2018.0340.
34. Alnajar M.K., Abdalrahim M.S., Mosleh S.M., Farhan M., Amro K., Darawad M.W. The need of patients living with cancer for palliative care. *Int J Palliat Nurs.* 2023; 29(5): 236–45. doi: 10.12968/ijpn.2023.29.5.236.
35. Шарова О.Н., Важенин А.В., Миронченко М.Н. Организация психолого-психотерапевтической помощи больным с онкологией и в системе паллиативной медицинской помощи. Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 3: 48–56. [Sharova O.N., Vazhenin A.V., Mironchenko M.N. Organization of psychological and psychotherapeutic care for cancer patients and in the palliative care system. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2018; 3: 48–56. (in Russian)].
36. McMullen M., Lau P.K.H., Taylor S., McTigue J., Cook A., Bambrell M., Hasani A., Johnson C.E. Factors associated with psychological distress amongst outpatient chemotherapy patients: An analysis of depression, anxiety and stress using the DASS-21. *Appl Nurs Res.* 2018; 40: 45–50. doi: 10.1016/j.apnr.2017.12.002.
37. Bergerot C.D., Razavi M., Clark K.L., Philip E.J., Pal S.K., Loscalzo M., Dale W. Emotional problem-related distress screening and its prevalence by cancer type: Assessment by patients' characteristics and level of assistance requested. *Psychooncology.* 2021; 30(8): 1332–38. doi: 10.1002/pon.5685.
38. Schiel R.O., Brechtl A., Hartmann M., Taubert A., Walther J., Wiskemann J., Rötzer I., Becker N., Jäger D., Herzog W., Friederich H.C. Multidisziplinärer Versorgungsbedarf psychisch belasteter Tumorpatienten an einem Comprehensive Cancer Center [Multidisciplinary health care needs of psychologically distressed cancer patients in a Comprehensive Cancer Center]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(12): 587–91. German. doi: 10.1055/s-0034-1369856.
39. Aktaş A., Uğur Ö. The effect of physical and psychological symptoms on spiritual well-being and emotional distress in inpatient cancer patients. *Support Care Cancer.* 2023; 31(8): 473. doi: 10.1007/s00520-023-07945-7.
40. Cimino T., Said K., Saifer L., Harris H., Kinderman A. Psychosocial distress among oncology patients in the safety net. *Psychooncology.* 2020; 29(11): 1927–35. doi: 10.1002/pon.5525.
41. Clark P.G. Decreasing psychological distress in cancer inpatients using FLEX Care®: a pilot study. *Soc Work Health Care.* 2010; 49(9): 872–90. doi: 10.1080/00981389.2010.499826.
42. Ng W., Baik S.H., Razavi M., Clark K., Lee J., Loscalzo M., Folbrecht J. Differences of biopsychosocial distress and requests for psychological assistance between Asian American and non-Hispanic White oncology patients. *Psychooncology.* 2023; 32(11): 1660–66. doi: 10.1002/pon.6214.
43. Mosher C.E., Jaynes H.A., Hanna N., Ostroff J.S. Distressed family caregivers of lung cancer patients: an examination of psychosocial and practical challenges. *Support Care Cancer.* 2013; 21(2): 431–37. doi: 10.1007/s00520-012-1532-6.
44. Longacre M.L., Ridge J.A., Burtness B.A., Galloway T.J., Fang C.Y. Psychological functioning of caregivers for head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2012; 48(1): 18–25. doi: 10.1016/j.oncology.2011.11.012.
45. Костина Н.И., Кропачева О.С. Психологическая помощь пациентам с онкологией и их близким на этапе оказания стационарной помощи. Злокачественные опухоли. 2016; (4s1): 59–63. [Kostina N.I., Kropacheva O.S. Psychological assistance to patients with oncopathology and their relatives at the stage of inpatient care. Malignant tumors. 2016; (4s1): 59–63. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-59-63.
46. Реверчук И.В., Главатских М.М., Миклин Д.Н. Применение психосемантических методов в диагностике психоэмоционального статуса близкайших родственников онкобольных. Здоровье и Образование в XXI веке. 2018; 20(5): 52–57. [Reverchuk I.V., Glavatskikh M.M., Miklin D.N. The use of psychosomatic techniques in the diagnosis of mental and emotional status of close relatives of cancer patients. Health & education millennium. 2018; 20(5): 52–57. (in Russian)].
47. Маркова М.В., Кужель И.Р. Система медико-психологической помощи лицам, осуществляющим уход за инкурабельными онкологическими больными в условиях паллиативной медицины: обоснование, цели, средства. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2013; 1(11): 45–55. [Markova M.V., Kuzhel I.R. The system of psychological help for careers of terminally ill cancer patients in palliative medicine: justification, goals, means. Psychiatry Psychotherapy and Clinical Psychology. 2013; 1(11): 45–55. (in Russian)].
48. Шишикова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Грановская Е.А. Посттравматический рост и связанные с ним факторы у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Систематический обзор (сообщение 1). Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023; 57(4): 20–29. [Shishikova A.M., Bocharov V.V., Tsygankova E.S., Granovskaya E.A. Posttraumatic growth and related factors among relatives, caring for cancer patients. Systematic review (Part 1). V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57(4): 20–29. (in Russian)]. doi: 10.31363/2313-7053-2023-874.
49. Ullrich A., Ascherfeld L., Marx G., Bokemeyer C., Bergelt C., Oechsle K. Quality of life, psychological burden, needs, and satisfaction during specialized inpatient palliative care in family caregivers of advanced cancer patients. *BMC Palliat Care.* 2017; 16(1): 31. doi: 10.1186/s12904-017-0206-z.
50. El-Jawahri A., Greer J.A., Park E.R., Jackson V.A., Kamdar M., Rinaldi S.P., Gallagher E.R., Jagielo A.D., Topping C.E.W., Elyze M., Jones B., Temel J.S. Psychological Distress in Bereaved Caregivers of Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2021; 61(3): 488–94. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.08.028.
51. von Heymann-Horan A.B., Puggaard L.B., Nissen K.G., Ben-thien K.S., Bidstrup P., Coyne J., Johansen C., Kjellberg J., Nordly M., Sjogren P., Timm H., von der Maase H., Guldin M.B. Dyadic psychological intervention for patients with cancer and caregivers in home-based specialized palliative care: The Domus model. *Palliat Support Care.* 2018; 16(2): 189–97. doi: 10.1017/S1478951517000141.

52. Tsuchiya M. Lay people's psychological reactions and helping intention after friends' cancer disclosure: An exploratory analysis using vignettes. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019; 28(6). doi: 10.1111/ecc.13150.
53. Thiessen M., Sinclair S., Tang P.A., Raffin Bouchal S. Information Access and Use by Patients With Cancer and Their Friends and Family:

Development of a Grounded Theory. *J Med Internet Res*. 2020; 22(10). doi: 10.2196/20510.

Поступила/Received 19.06.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 02.10.2024

Принята к публикации/Accepted 14.11.2024

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. Autor ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

ВКЛАД АВТОРА

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.
Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, 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: study conception, 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 declares that he has no conflict of interest.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-168-175
УДК: 616.24-006.6-07:612.22.2



Для цитирования: Родионов Е.О., Кульбакин Д.Е., Подолько Д.В., Обходская Е.В., Обходский А.В., Миллер С.В., Мокх А.А., Сачков В.И., Попов А.С., Чернов В.И. Ранняя диагностика рака легкого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 168–175. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-168-175

For citation: Rodionov E.O., Kulbakin D.E., Podolko D.V., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Miller S.V., Mokh A.A., Sachkov V.I., Popov A.S., Chernov V.I. Early diagnosis of lung cancer using a sensor gas analysis complex: case report. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 168–175. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-168-175

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО С ПОМОЩЬЮ СЕНСОРНОГО ГАЗОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.О. Родионов^{1,2}, Д.Е. Кульбакин¹, Д.В. Подолько¹, Е.В. Обходская³,
А.В. Обходский⁴, С.В. Миллер¹, А.А. Мокх¹, В.И. Сачков³, А.С. Попов³,
В.И. Чернов¹

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

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Актуальность. В настоящее время низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является единственным клинически доступным скрининговым исследованием, которое снижает риск смерти от рака легкого. Однако есть ряд недостатков, таких как отсутствие широкой доступности, высокая стоимость, большая частота ложноположительных результатов и необходимость проведения исследования только в группах высокого риска, которые существенно ограничивают массовое внедрение. Анализ выдыхаемого воздуха с использованием чувствительных датчиков дыхания является многообещающим методом улучшения ранней диагностики рака легких. В НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с НИ ТГУ и НИ ТПУ разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовый состав выдыхаемого воздуха с дистанционным отбором проб из мешков. В ходе исследования данные, полученные путем оцифровки сигналов с датчиков системы газоанализа, и метаданные пациента записываются в базу данных для последующей автоматизированной обработки и анализа с помощью нейросети. **Описание клинического случая.** В рамках клинической апробации разработанного газоаналитического комплекса для диагностики онкологических заболеваний у пациентки, 48 лет, с длительным стажем курения, которая обратилась в онкологическую клинику за консультацией с подозрением на патологическую инфильтрацию области чревного ствола, выявленную при СКТ органов брюшной полости, была отобрана пробы выдыхаемого воздуха. При сравнении состава летучих органических соединений (ЛОС) с контрольной группой (здоровые лица) получены отклонения, характерные для рака легкого. Пациентке проведено дополнительное обследование, включающее СКТ органов грудной клетки, при котором выявлен периферический рак нижней доли левого легкого II B стадии. Особенностью представленного клинического случая является то, что впервые в диагностике рака легкого использован оригинальный сенсорный газоаналитический комплекс, не имеющий аналогов на территории России. Полученные данные позволили заподозрить у пациентки наличие опухоли легкого, назначить своевременное обследование и выполнить радикальное оперативное лечение. Также проведена оценка состава ЛОС в выдыхаемом воздухе на 10-е сут после операции, при которой значимого изменения не обнаружено. **Заключение.** Алгоритмы машинного обучения активно используются для диагностики социально значимых заболеваний. Разрабатываемые

платформы на основе массивов химических датчиков с анализом данных с помощью нейросети являются многообещающими кандидатами для внедрения в скрининговые мероприятия.

Ключевые слова: рак легкого, сенсорный газоаналитический комплекс, неинвазивная диагностика, выдыхаемый воздух, нейронная сеть, летучие органические соединения.

EARLY DIAGNOSIS OF LUNG CANCER USING A SENSOR GAS ANALYSIS COMPLEX: CASE REPORT

E.O. Rodionov^{1,2}, D.E. Kulbakin¹, D.V. Podolko¹, E.V. Obkhodskaya³, A.V. Obkhodskiy⁴, S.V. Miller¹, A.A. Mokh¹, V.I. Sachkov³, A.S. Popov³, V.I. Chernov¹

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

³National Research Tomsk State University
36, Lenin St., Tomsk, 634050, Russia

⁴National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenin St., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Currently, low-dose computed tomography (LDCT) is the only screening test that reduces the risk of death from lung cancer. However, there are a number of disadvantages, such as lack of widespread use, high cost, high false-positive rate and the need to conduct studies only in high-risk groups, which significantly limit mass screening. Exhaled breath analysis, which uses sensitive breath sensors, is a promising method to improve early diagnosis of lung cancer. Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center together with Tomsk State University and Tomsk Polytechnic Research Institute has developed a gas analysis complex capable of analyzing the gas composition of exhaled air with remote sampling from bags. During the study, data obtained by digitizing signals from gas analysis system sensors and patient metadata are recorded in a database for subsequent automated processing and analysis using a neural network. **Case description.** A 48-year-old female patient with a long history of smoking came to the clinic of the Cancer Research Institute for consultation with suspected pathological infiltration around the celiac trunk detected by abdominal CT. As a clinical trial of the developed gas analytical complex for cancer detection, a sample of exhaled air was taken, and the comparison of the composition of volatile organic compounds (VOCs) with that in the control group (healthy individuals) revealed abnormalities characteristic of lung cancer. The patient underwent a chest CT scan, which revealed stage IIB peripheral cancer of the lower lobe of the left lung. The original sensor gas analysis complex, which has no analogues in Russia, was used for the first time in the detection of lung cancer. The data obtained allowed us to suspect the presence of lung tumor in the patient and perform radical surgical treatment. The composition of VOCs in exhaled air was assessed on day 10 after surgery, and no significant changes in the composition of exhaled air were observed. **Conclusion.** Machine learning algorithms are actively used to diagnose socially significant diseases. The platforms being developed based on arrays of chemical sensors with data analysis using a neural network are promising candidates for implementation in screening activities.

Key words: lung cancer, sensory gas analysis complex, noninvasive diagnostics, exhaled air, neural network, volatile organic compounds.

Введение

Рак легкого (РЛ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и основной причиной смерти от рака во всем мире [1]. Число больных раком легкого по-прежнему ежегодно растет. Несмотря на то, что существуют различные методы лечения (хирургическое, лучевое и лекарственное), прогноз в настоящее время остается неблагоприятным, поскольку у большинства пациентов заболевание выявляется на поздней стадии. Пятилетняя выживаемость варьирует от 63 % среди пациентов РЛ IA стадии до 28,7 % у

больных РЛ IIIA стадии [2]. Для повышения показателей выживаемости при РЛ важно обеспечить раннюю диагностику. Среди доступных методов диагностики низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является единственным исследованием, которое снижает риск смерти от РЛ у мужчин на 26 %, у женщин – на 39 %. Однако у НДКТ есть ряд недостатков, таких как высокая стоимость, высокая частота ложноположительных результатов и необходимость проведения исследования только в группах высокого риска, которые существенно ограничивают массовое внедрение метода [3].

Таким образом, для скрининга РЛ необходим неинвазивный, безопасный, сверхчувствительный метод, гарантирующий раннюю диагностику.

Диагностика онкологической патологии по выдыхаемому воздуху является перспективной альтернативой современным методам диагностики. Летучие органические соединения (ЛОС) в выдыхаемом воздухе, которые рассматриваются как биомаркеры, изучаются с 1985 г. В последнее время анализ ЛОС используется для диагностики рака легких, наиболее часто встречающимися биомаркерами являются 2-бутанон, 1-пропанол, этилбензол, стирол, гексаналь и т.д. [4]. Основанный на этих данных анализ ЛОС может обеспечить неинвазивную диагностику пациентов с раком легких, что привлекло внимание ученых из различных областей. В НИИ онкологии Томского НИМЦ



Рис. 1. Сенсорный газоаналитический комплекс.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Sensor gas analysis complex. Note: created by the authors

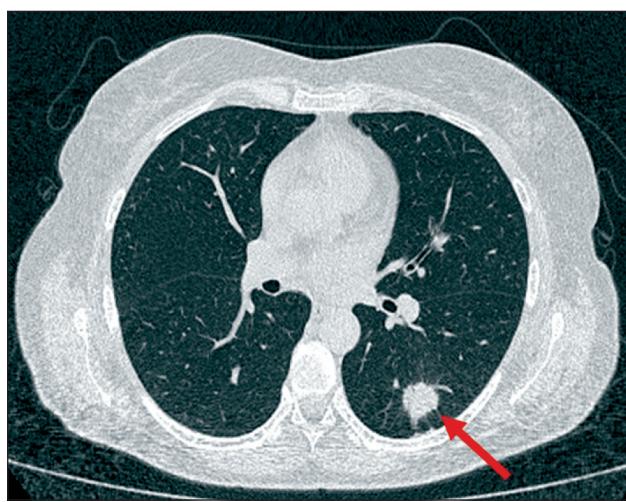


Рис. 2. КТ органов грудной клетки пациентки О. в аксиальной проекции. Сплошная стрелка – опухоль легкого. В S6 левого легкого образование округлой формы, размерами до 19×19×18 мм, с неровными контурами за счет тяжей в окружающей легочной ткань и к kostальной плевре.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Computed tomography scan of patient O. in axial projection. The solid arrow is a lung tumor. A rounded lesion of 19×19×18 mm with uneven contours due to strands into the surrounding lung tissue and to the costal pleura are visualized in S6 of the left lung. Note: created by the authors

совместно с НИ ТГУ и НИ ТПУ разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовые пробы с дистанционным отбором проб из мешков (рис. 1). Данные, полученные путем оцифровки сигналов с датчиков системы газоанализа, и метаданные пациента записываются в базу данных для последующей автоматизированной обработки и анализа с помощью нейросети.

Представляем **клинический случай** ранней диагностики рака легкого с помощью разработанного газоаналитического комплекса.

Пациентка О., 1976 г. р., обратилась на консультативный прием в НИИ онкологии Томского НИМЦ в январе 2024 г. с жалобами на периодические боли в эпигастрии, одышку при выраженной физической нагрузке. По поводу болевого синдрома по месту жительства выполнена СКТ органов брюшной полости, при которой выявлена инфильтрация вокруг верхнебрыжеечной артерии с сужением ее просвета, размерами до 26×17 мм без четких контуров, с распространением до нижней стенки чревного ствола без сужения его просвета, кпереди инфильтрат доходит до стенок селезеночной вены с сужением ее просвета и возможным блоком верхнебрыжеечной вены. Из анамнеза: при флюорографии в июле 2023 г. патологии не выявлено, курит 30 лет по 1/2 пачки в день (индекс курильщика – 20). Онкологический анамнез не отягощен. Из сопутствующих заболеваний: язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии; ЖКБ, ремиссия; хронический вирусный гепатит В.

Пациентке выполнена СКТ органов брюшной полости в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ, при которой патологии не выявлено. В рамках клинической аprobации разработанного газоаналитического комплекса для диагностики онкологических заболеваний у пациентки была отобрана проба выдыхаемого воздуха натощак утром. При сравнении состава ЛОС с контрольной группой (здоровые лица) выявлены отклонения, характерные для рака легкого.

С учетом полученных данных выполнена СКТ органов грудной клетки, при которой в S6 левого легкого выявлено округлое образование, размерами 19×19×18 мм, с неровными контурами за счет тяжей в окружающую легочную ткань и к kostальной плевре. Структура уплотнения неоднородная за счет проходящего в нем по верхнему контуру субсегментарного бронха Бб. Плотность данного участка в нативную фазу до 32 ЕД НУ, при контрастировании отмечается накопление контраста в венозную фазу до 60 ЕД НУ, в отсроченную – до 90 ЕД НУ. В средостении и корнях легких увеличенных лимфоузлов не выявлено (рис. 2).

При комплексном обследовании патологии со стороны других органов и систем не выявлено. 21.02.24 выполнено оперативное вмешательство в объеме: видеоторакоскопия слева, атипичная резекция нижней доли левого легкого (при сроч-

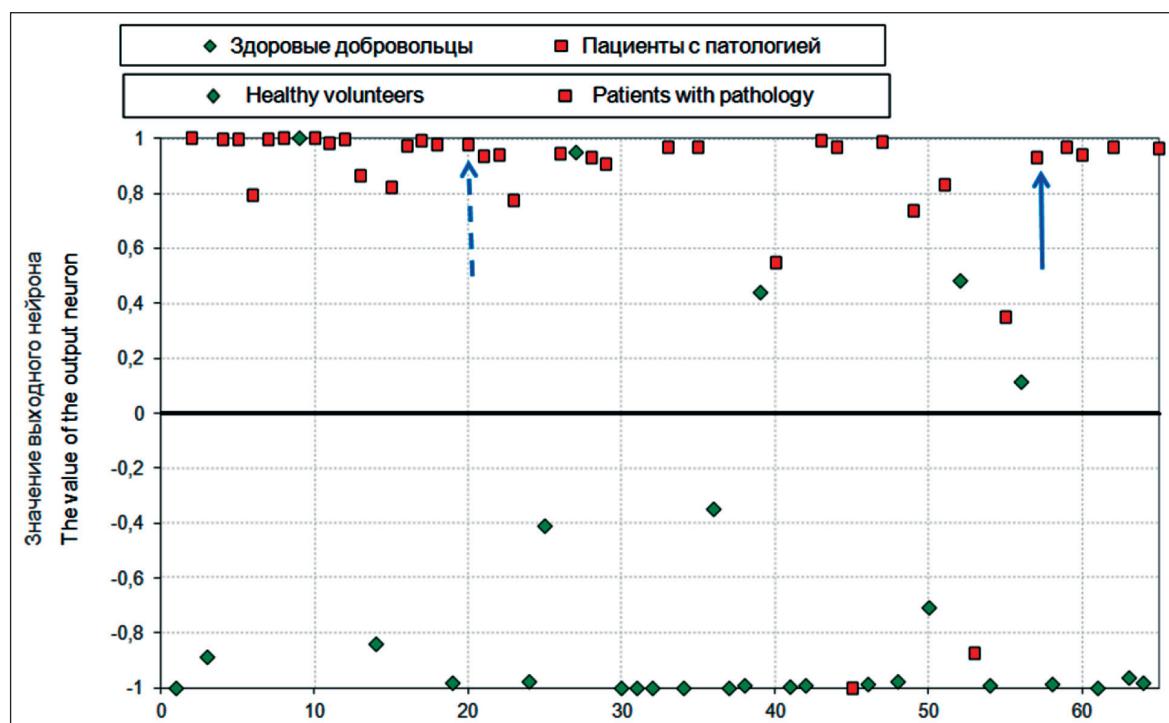


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для здоровых пациентов и больных раком легких. Сплошной стрелкой указана проба пациентки О. до операции, пунктирной стрелкой – проба после операции на 10-е сут. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Scatterplot for healthy and lung cancer patients. The solid arrow indicates the sample of patient O. before surgery. The dotted arrow indicates the sample after surgery on the 10th day. Note: created by the authors

ном морфологическом исследовании – данные за аденокарциному легкого), нижняя лобэктомия, медиастинальная инсплатеральная лимфодиссекция. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Данные морфологического исследования операционного материала (5.03.24): инвазивная муцинозная аденокарцинома легкого, G2 (папиллярные (40 %), ацинарные (30 %), солидные (20 %) и структуры типа *lepidic* (10 %)) с врастанием в плевру. Обнаруживаются фокусы перивазального роста. Фокусы периневрального роста опухоли достоверно не обнаружены. Признаки феномена STAS не обнаружены. В микропрепаратах граница резекции по сосуду, граница резекции по бронху – без опухолевых клеток. В трех из семи исследованных лимфоузлов (бронхопульмональные) метастатическое поражение. ICD-O code 8253/3.

Установлен окончательный клинический диагноз: периферический рак нижней доли легкого pT2aN1M0, стадия IIБ. Мутация в гене EGFR – отрицательная. С учетом стадии заболевания пациентке начата адьюvantная химиотерапия.

С целью изучения динамического изменения состава ЛОС в выдыхаемом воздухе у пациентки в раннем послеоперационном периоде на 10-е сут после вмешательства повторно взята проба, в которой значимого изменения состава выдыхаемого воздуха не обнаружено. Отсутствие изменений, по-видимому, говорит о более длительном сохранении состава и концентрации ЛОС после

операции, а также связано с более распространенной стадией заболевания, поскольку выявлено поражение лимфатических узлов, соответствующее критерию N1 (рис. 3)

Обсуждение

Основной причиной высокого уровня смертности от рака легкого является поздняя диагностика заболевания на момент первичного обращения пациента. Несмотря на прогресс в методах лечения рака легких, таких как молекулярно-направленная терапия и иммунотерапия, важным шагом к снижению смертности от РЛ является раннее выявление с помощью неинвазивных методов диагностики. Анализ выдыхаемого воздуха с использованием чувствительных датчиков дыхания является многообещающим методом улучшения диагностики РЛ [5]. Выдыхаемый воздух содержит газовую смесь многих летучих органических соединений в низких концентрациях, которые отражают метаболические процессы на тканевом уровне [6, 7]. Анализ выдыхаемого воздуха основан на сдвигах состава ЛОС вследствие биохимических изменений в различных патофизиологических процессах. Исследования по распознаванию образов для классификации смесей ЛОС с помощью неспецифических перекрестно-реактивных датчиков, имитирующих обоняние человека и животных (так называемые «электронные носы»), а также идентификация отдельных ЛОС с помощью методов разделения (например, газовая хроматография, масс-спектрометрия) показали

многообещающие результаты в пилотных исследованиях по диагностике рака легкого [8, 9].

«Электронный нос» представляет собой сенсорную систему, состоящую из трех частей: отбора проб, обработки данных и распознавания образов [10]. Часть отбора проб представляет собой матрицу датчиков химических газов, обеспечивающую матрицу сигналов при тестировании ЛОС. Тестированию ЛОС с помощью электронного носа часто не хватает специфичности, поскольку различные ЛОС невозможно дифференцировать в аналитическом процессе, а различные «мешающие» соединения также могут влиять на результаты. Стоит отметить ограничения используемого метода. Платформы на основе массивов химических датчиков могут быть восприимчивы к различным факторам, включая условия измерения, такие как температура и влажность, а также факторы пациента, такие как возраст, пол, метаболические функции и привычка к курению. Таким образом, сложно четко определить информацию, касающуюся наличия или отсутствия рака, посредством измерений образцов выдыхаемого воздуха из-за вмешательства этих разнообразных факторов [11].

Точность диагностики рака легкого с помощью разработанного сенсорного газоаналитического комплекса в НИИ онкологии Томского НИМЦ составила 85,71 %, чувствительность – 95,24 %, специфичность – 76,19 % [12]. Полученные нами первые результаты были сопоставимы, а в большинстве случаев превосходили данные исследований эффективности «электронных носов» в мировой литературе, в которых чувствительность составляла 63–100 %, специфичность 32,9–100 %, точность 72–98,6 % [9]. К отличительным особенностям разработанного прибора можно отнести высокую мобильность с возможностью размещения в любых учреждениях здравоохранения и простоту диагностики.

Особенностью представленного клинического случая является то, что впервые в диагностике рака легкого был использован оригинальный сенсорный газоаналитический комплекс, не имеющий аналогов на территории России. Полученные данные позволили заподозрить у пациентки наличие опухоли легкого (несмотря на отсутствие клинической симптоматики), назначить своевременное обследование и выполнить радикальное оперативное лечение.

Для оценки динамики изменения состава ЛОС впервые был проведен забор проб выдыхаемого

воздуха после проведенного хирургического лечения у данной пациентки, при котором значимого изменения состава выдыхаемого воздуха не наблюдалось. Полученные данные могут свидетельствовать о более длительном изменении состава ЛОС на молекулярном уровне даже после удаления патологического очага в легком. Безусловно, необходимы оценка у большего количества пациентов и изучение динамики концентрации ЛОС на разных временных этапах послеоперационного периода. В то же время данные мировой литературы по этому вопросу противоречивы. Y. Broza et al. [13] показано значительное снижение уровней некоторых ЛОС в ближайшее время после операции (1–3-и сут), однако эти данные не согласуются с результатами, полученными D. Poli et al. [14], которые наблюдали существенные изменения концентрации некоторых ЛОС после хирургического вмешательства по сравнению с исходными значениями только через 3 года. Предполагается, что определенные ЛОС в выдыхаемом воздухе синтезируются локально внутри и вокруг опухоли и могут вернуться к уровням здоровых пациентов сразу после операции. С другой стороны, профили ЛОС, возникающие в результате системных изменений отдельных функций организма, вызванных раком легкого, остаются стабильными после операции и, вероятно, достигнут нормальных значений только через длительный период времени. Тем не менее различия между опубликованными исследованиями объясняются различиями в методологии сбора проб, оборудовании, предварительной концентрации ЛОС в выдыхаемом воздухе и в аналитических методах.

Заключение

Алгоритмы машинного обучения активно используются для диагностики социально значимых заболеваний. Газоаналитические системы улавливают большое количество летучих органических соединений, позволяют отличать больных РЛ от здоровых людей при анализе образцов дыхания с использованием алгоритмов машинного обучения и, что особенно важно, дают возможность проводить мониторинг в реальном времени. Разрабатываемые платформы на основе массивов химических датчиков с анализом данных с помощью нейросети являются многообещающими кандидатами для внедрения в скрининговые мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leiter A., Veluswamy R.R., Wisnivesky J.P. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(9): 624–39. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3.
- Sheikh M., Virani S., Robbins H.A., Foretova L., Holcatova I., Janout V., Lissowska J., Navratilova M., Mukeriya A., Ognjanovic M., Swiatkowska B., Zaridze D., Brennan P. Survival and prognostic factors of early-stage non-small cell lung cancer in Central and Eastern Europe: A prospective cohort study. *Cancer Med.* 2023; 12(9): 10563–74. doi: 10.1002/cam4.5791.
- Rodionov E.O., Chernov V.I., Kul'bakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Sachkov V.I., Miller S.V. Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(5): 855–62. [Rodionov E.O., Chernov V.I., Kul'bakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Sachkov V.I., Miller S.V. Sensor-based gas analysis system for lung cancer diagnosis. *Problems in Oncology.* 2023; 69(5): 855–62. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-855-862.
- Saalberg Y., Wolff M. VOC breath biomarkers in lung cancer. *Clin Chim Acta.* 2016; 459: 5–9. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.013.

5. Lee B., Lee J., Lee J.O., Hwang Y., Bahn H.K., Park I., Jheon S., Lee D.S. Breath analysis system with convolutional neural network (CNN) for early detection of lung cancer. Sensors and Actuators B: Chemical. 2024; 409. doi: 10.1016/j.snb.2024.135578.
6. Pereira J., Porto-Figueira P., Cavaco C., Taunk K., Rapole S., Dhakne R., Nagarajaram H., Câmara J.S. Breath analysis as a potential and non-invasive frontier in disease diagnosis: an overview. Metabolites. 2015; 5(1): 3–55. doi: 10.3390/metabo5010003.
7. Mansurova M., Ebert B.E., Blank L.M., Ibáñez A.J. A breath of information: the volatilome. Curr Genet. 2018; 64(4): 959–64. doi: 10.1007/s00294-017-0800-x.
8. Kort S., Brusse-Keizer M., Schouwink H., Citgez E., de Jongh F.H., van Putten J.W.G., van den Borne B., Kastelijn E.A., Stolz D., Schuurbiers M., van den Heuvel M.M., van Geffen W.H., van der Palen J. Diagnosing Non-Small Cell Lung Cancer by Exhaled Breath Profiling Using an Electronic Nose: A Multicenter Validation Study. Chest. 2023; 163(3): 697–706. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.042.
9. Vadala R., Pattnaik B., Bangaru S., Rai D., Tak J., Kashyap S., Verma U., Yadav G., Dhaliwal R.S., Mittal S., Hadda V., Madan K., Guleria R., Agrawal A., Mohan A. A review on electronic nose for diagnosis and monitoring treatment response in lung cancer. J Breath Res. 2023; 17(2). doi: 10.1088/1752-7163/acb791.
10. Song J., Li R., Yu R., Zhu Q., Li C., He W., Liu J. Detection of VOCs in exhaled breath for lung cancer diagnosis. Microchemical J. 2024; 199. doi: 10.1016/j.microc.2024.110051.
11. Saeki Y., Maki N., Nemoto T., Inada K., Minami K., Tamura R., Imamura G., Cho-Isoda Y., Kitazawa S., Kojima H., Yoshikawa G., Sato Y. Lung cancer detection in perioperative patients' exhaled breath with nanomechanical sensor array. Lung Cancer. 2024; 190. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107514.
12. Chernov V.I., Choynzonov E.L., Kulbakin D.E., Menkova E.N., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Popov A.S., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Sachkova A.S. Non-Invasive Diagnosis of Malignancies Based on the Analysis of Markers in Exhaled Air. Diagnostics (Basel). 2020; 10(11): 934. doi: 10.3390/diagnostics10110934.
13. Broza Y.Y., Kremer R., Tisch U., Gevorkyan A., Shiban A., Best L.A., Haick H. A nanomaterial-based breath test for short-term follow-up after lung tumor resection. Nanomedicine. 2013; 9(1): 15–21. doi: 10.1016/j.nano.2012.07.009.
14. Poli D., Goldoni M., Cagliari A., Ceresa G., Acampa O., Carbognani P., Rusca M., Corradi M. Breath analysis in non small cell lung cancer patients after surgical tumour resection. Acta Biomed. 2008; 79(s1): 64–72.

Поступила/Received 05.04.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 06.06.2024
Принята к публикации/Accepted 29.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

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

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

Попов Александр Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории химических технологий, химический факультет, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2670-1109. Author ID (Scopus): 56391983000. ORCID: 0000-0002-4323-1728.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

ВКЛАД АВТОРОВ

Родионов Евгений Олегович: анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, научное редактирование.

Кульбакин Денис Евгеньевич: анализ и интерпретация данных, обработка материала, сбор материала.

Подолько Данил Владиславович: сбор материала, обработка результатов.

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

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

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

Мох Алена Андреевна: сбор материала, обработка результатов.

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

Попов Александр Сергеевич: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов.

Чернов Владимир Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Финансирование

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

Конфликт интересов

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

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: 22.01.24).

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandr S. Popov, Junior Researcher, Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 56391983000. ORCID: 0000-0002-4323-1728.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniy O. Rodionov: data analysis and interpretation, material processing, drafting of the manuscript, scientific editing.

Denis E. Kulbakin: data analysis and interpretation, material processing, data collection.

Danil V. Podolko: data collection, processing of results.

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

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

Sergey V. Miller: analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Alena A. Mokh: data collection, processing of results.

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

Aleksandr S. Popov: hardware development and design, interpretation of the results.

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

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

Funding

The study was carried out at the expense of a grant Russian Science Foundation No 23-15-00177, URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>.

Conflict of interests

Dr. Miller S.V. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Chernov V.I. is the 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.

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 22/01/2024).

Для цитирования: Афонин Г.В., Скоропад В.Ю., Глухарева А.Е., Куприянова Е.И., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Длительная общая и безрецидивная выживаемость у пациента с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапевтического лечения. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 176–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-176-184

For citation: Afonin G.V., Skoropad V.Yu., Glukhareva A.E., Kupriyanova E.I., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Long-term overall and relapse-free survival in a patient with metastatic non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 176–184. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-176-184

ДЛИТЕЛЬНАЯ ОБЩАЯ И БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.В. Афонин¹, В.Ю. Скоропад¹, А.Е. Глухарева¹, Е.И. Куприянова¹,
Т.А. Агабабян¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

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

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

Аннотация

Актуальность. Рак легкого является одной из самых распространенных онкологических патологий, по данным отечественной и мировой статистики. Большинство случаев впервые диагностированного рака легкого ассоциировано с отдаленным метастазированием. Высокая заболеваемость и смертность, а также частота развития рецидивов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадий даже после радикального хирургического лечения обуславливают актуальность разработки новых подходов к лекарственной терапии. **Цель исследования** – демонстрация успешного клинического случая, отображающего длительную, более чем 8-летнюю, общую и безрецидивную выживаемость у пациента с метастатическим НМРЛ на фоне терапии ингибитором иммунных контрольных точек. **Описание клинического случая.** У пациента П., 80 лет, диагностирована аденокарцинома легкого IB стадии. В августе 2014 г. проведено радикальное хирургическое лечение. При контролльном обследовании в апреле 2016 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени, лимфоузлов средостения и солитарного метастаза в грудную стенку справа. С учетом отсутствия драйверных мутаций больному в рамках международного многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы проведено 102 цикла терапии препаратом дурвалумаб в монорежиме. На момент публикации достигнут период наблюдения 96 мес без признаков прогрессирования заболевания, у больного отсутствуют серьезные нежелательные явления, связанные с лечением. **Заключение.** Лекарственная терапия метастатического НМРЛ остается сложной задачей и должна проводиться с учетом клинических особенностей течения заболевания, а также данных молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований. Необходимо дальнейшее изучение новых подходов в лечении этой категории больных с учетом индивидуальных характеристик опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак легкого, лекарственная терапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, статус PD-L1.

LONG-TERM OVERALL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL IN A PATIENT WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH IMMUNOTHERAPY. A CASE REPORT

**G.V. Afonin¹, V.Yu. Skoropad¹, A.E. Glukhareva¹, E.I. Kupriyanova¹,
T.A. Agababyan¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{2,3,4}**

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

10, Marshala Zhukova St., Ochninsk, 249031, Russia

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

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

³RUDN University

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

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

4, Koroleva St., Ochninsk, 249036, Russia

Abstract

Background. Lung cancer is one of the most common cancers worldwide. Most cases of newly diagnosed lung cancer are associated with distant metastasis. High incidence and mortality rates as well as high rates of recurrence in patients with stage I–III non-small cell lung cancer (NSCLC), even after radical surgical treatment, determine the relevance of developing new approaches to drug therapy. **The aim of the study** was to demonstrate a successful clinical case showing a long-term, more than 8-year overall and relapse-free survival in a patient with metastatic NSCLC treated with an immune checkpoint inhibitor. **Case presentation.** An 80-year-old patient with stage IB lung adenocarcinoma underwent radical surgery in August 2014. A follow-up examination in April 2016 revealed disease progression (liver metastases and mediastinal lymph node metastases, and solitary metastasis to the chest wall on the right). Taking into account the absence of driver mutations, 102 cycles of durvalumab monotherapy were administered as a phase III multicenter open randomized trial. At a follow-up period of 96 months, no signs of disease progression and treatment-related serious adverse events were observed. **Conclusion.** Drug therapy of metastatic NSCLC remains challenging and should take into account the clinical, molecular, genetic, and immunohistochemical characteristics of the tumor. Further in-depth studies of new approaches and treatment options for NSCLC patients are required.

Key words: lung cancer, drug therapy, immune response checkpoint inhibitors, PD-L1 status.

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в мире, так и в Российской Федерации. В 2022 г. в мире зарегистрировано около 20 млн новых случаев злокачественных новообразований, из которых 12,4 % составил рак легкого. По данным мировой статистики за 2022 г., смертность от РЛ составила более 1,8 млн случаев (18,7 % от общего числа смертей от рака) [1]. В Российской Федерации распространенность рака легкого в 2022 г. составила 96,3 на 100 тыс. населения. Обращает на себя внимание тот факт, что 42,2 % от всех впервые выявленных случаев РЛ – это пациенты с IV стадией заболевания, что определяет высокий показатель летальности [2]. В связи с этим актуальной проблемой являются выбор оптимальной схемы лекарственного лечения пациентов с первично диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и поиск биомаркеров для определения прогноза и выбора терапии.

В то же время более чем у половины пациентов с НМРЛ I–III стадий в течение 5 лет после

операции развивается рецидив, несмотря на радикальность хирургического вмешательства [3, 4]. И уже при первом рецидиве более чем в 80 % случаев обнаруживаются отдаленные метастазы [5–7]. Лечение этой категории пациентов также является предметом поиска предикторов ответа на терапию.

Подходы к лечению метастатического НМРЛ прошли путь от назначения стандартной химиотерапии до выбора персонифицированного лечения на основе анализа мутаций и биомаркеров [8]. В современной онкологической практике широко применяется терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, доказавшая свою эффективность в ряде клинических исследований при различных локализациях опухолевого процесса и вошедшая в стандарты лечения. Данный вид терапии ассоциируется со значительным преимуществом в показателях выживаемости, однако не у всех пациентов удается добиться необходимого ответа. Поэтому в последние годы все больше внимания уделяется идентификации и разработке

прогностических биомаркеров ответа на проведение иммунотерапии [9].

Одной из активно изучаемых в клинических исследованиях комбинаций является терапия препаратами тремелимумаб и дурвалумаб. Дурвалумаб (MEDI4736) представляет собой человеческое моноклональное антитело из семейства иммуноглобулинов G, ингибирующее связывание PD-L1. В свою очередь, тремелимумаб относится к иммуномодулирующим препаратам анти-CTLA-4. Научная гипотеза состоит в том, что механизмы действия препаратов не повторяют друг друга и можно предполагать адаптивное или синергическое противоопухолевое действие. Проведенное многоцентровое исследование IB фазы показало, что дурвалумаб в дозе 20 мг/кг каждые 4 нед в сочетании с тремелимумабом в дозе 1 мг/кг имеет лучший профиль токсичности и обладает противоопухолевой активностью независимо от статуса PD-L1. Полученные данные явились основой для инициации исследований III фазы [10].

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы «MYSTIC» направлено на изучение результатов терапии препаратом Дурвалумаб (MEDI4736) в комбинации с тремелимумабом или монотерапии препаратом Дурвалумаб (MEDI4736) в сравнении со стандартной химиотерапией на основе препаратов платины в первой линии при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ [11]. В исследование включено 1 118 пациентов, которые рандомизированы (1:1:1) и получили лечение в следующих режимах: дурвалумаб (20 мг/кг каждые 4 нед), дурвалумаб (20 мг/кг каждые 4 нед) + тремелимумаб (1 мг/кг каждые 4 нед, 4 введения) или стандартная двойная химиотерапия на основе препаратов платины. Первичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ) для дурвалумаба по сравнению с химиотерапией, а также ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) для дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом против химиотерапии у пациентов с $PD-L1 \geq 25\%$. По демографическим и клиническим показателям сравниваемые группы сбалансированы [12].

Одним из исследовательских центров, принимающих участие в открытом рандомизированном многоцентровом международном исследовании III фазы «MYSTIC», является МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Клинический случай описывает наш опыт длительного успешного применения дурвалумаба при лечении метастатического НМРЛ в рамках данного исследования.

Клинический случай

Пациент П., 80 лет. Из анамнеза известно, что в июле 2014 г. у пациента появились жалобы на сухой кашель, одышку. При обследовании по данным СКТ выявлено периферическое опухолевое

образование в третьем сегменте верхней доли левого легкого, размерами $40 \times 30 \times 37$ мм. Медиастинальные лимфоузлы не увеличены. Пациент не является курильщиком. В настоящее время пенсионер, трудовая деятельность не была связана с факторами риска возникновения онкологических заболеваний.

В рамках дальнейшего дообследования выполнена трансторакальная биопсия опухоли легкого под контролем компьютерной томографии. По результатам морфологического и ИГХ исследований диагностирована аденокарцинома G2. Результаты остеосцинтиграфии, МРТ головного мозга, СКТ органов брюшной полости и малого таза свидетельствовали об отсутствии отдаленного метастазирования. Пациенту выставлен клинический диагноз: рак верхней доли левого легкого cT2aN0M0, IB стадия. С учетом гистологического заключения и распространенности опухолевого процесса предложено хирургическое лечение, в рамках которого 04.08.14 выполнена видеоторакоскопическая верхняя лобэктомия слева, систематическая медиастинальная лимфаденэктомия. При исследовании послеоперационного материала данных за метастатическое поражение удаленных лимфоузлов не получено. По данным морфологического (рис. 1) и ИГХ (рис. 2) исследований верифицирована аденокарцинома легкого с преимущественно солидным паттерном роста без признаков инвазии в висцеральную плевру.

Таким образом, сформулирован следующий патоморфологический диагноз: рак верхней доли левого легкого pT2aN0M0, IB стадия. Видеоассистированная верхняя лобэктомия слева,

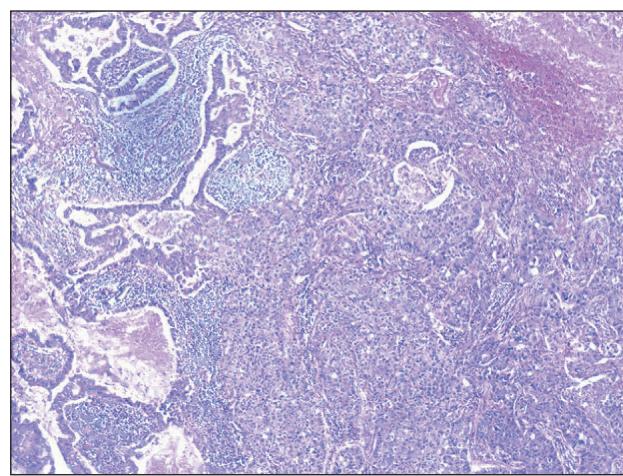


Рис. 1. Микрофото. В ткани легкого инвазивный рост опухоли солидного с участками ацинарного строения из клеток с узким ободком эозинофильной цитоплазмы и крупными полиморфными ядрами, очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 4$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Microphoto. In the lung tissue, invasive tumor growth is solid with areas of acinar cell content with a narrow rim of eosinophilic cytoplasm and large polymorphic nuclei, foci of necrosis.

Hematoxylin-eosin staining, $\times 4$.

Note: created by the authors

систематическая медиастинальная лимфаденэктомия. Адьювантная терапия не проводилась. В дальнейшем больной находился под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании в апреле 2016 г. по данным КТ диагностировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени, лимфоузлов средостения и солитарного метастаза в грудную стенку справа. Выполнена трепан-биопсия очагов печени под УЗ-навигацией. По данным гистологического и ИГХ исследований верифицированы метастазы низкодифференцированной аденокарциномы легкого в печень.

Дальнейшая тактика лечения пациента принята на мультидисциплинарном консилиуме. Проведенное молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и гиперэкспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK). С учетом результатов обследования, гистологического типа опухоли, общего соматического статуса (ECOG 1) и распространенности опухолевого процесса пациенту было предложено участие в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы «MYSTIC» [13]. В исследование включались пациенты с метастатическим НМРЛ, не получавшие противоопухолевого лечения, у которых не выявлено мутации гена EGFR или транслокации гена ALK. Пациенты рандомизированы (1:1:1) для получения лечения препаратом дурвалумаб, дурвалумаб плюс тремелумаб или двухкомпонентной химиотерапии на основе платины.

После получения информированного добровольного согласия (16.05.2016) пациент включен

в исследование и после успешно пройденных процедур скрининга рандомизирован в группу монотерапии препаратом Дурвалумаб (MEDI4736). С июня 2016 г. по настоящее время пациент получает иммунотерапию препаратом Дурвалумаб (MEDI4736) с интервалом в 28 дней. Всего проведено 102 цикла терапии. Оценка объективного ответа опухолевого процесса на проведенное лечение проводилась на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, согласно критериям iRECIST (immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). На фоне проводимого лечения отмечается частичный ответ опухоли в виде исчезновения метастаза в грудной стенке справа (рис. 3), уменьшения размеров метастазов в печени (рис. 4) и лимфоузлов средостения (рис. 5). Уменьшение суммы наибольших диаметров очагов-мишеней составляет 83 %. Серьезных нежелательных явлений, связанных с проводимой иммунотерапией, не было. За весь период лечения отмечена дерматологическая токсичность первой степени в виде зуда и сухости кожи предплечий. После симптоматического лечения в дальнейшем нежелательных явлений не отмечалось. С учетом выраженной положительной динамики и хорошей переносимости терапия дурвалумабом в монорежиме была продолжена и проводится по настоящее время; признаков прогрессирования заболевания не отмечено. В январе 2020 г. у пациента был диагностирован метахронный рак предстательной железы cT2N0M0, стадия II, по поводу которого он получает гормонотерапию в интермиттирующем режиме. На фоне проводимой

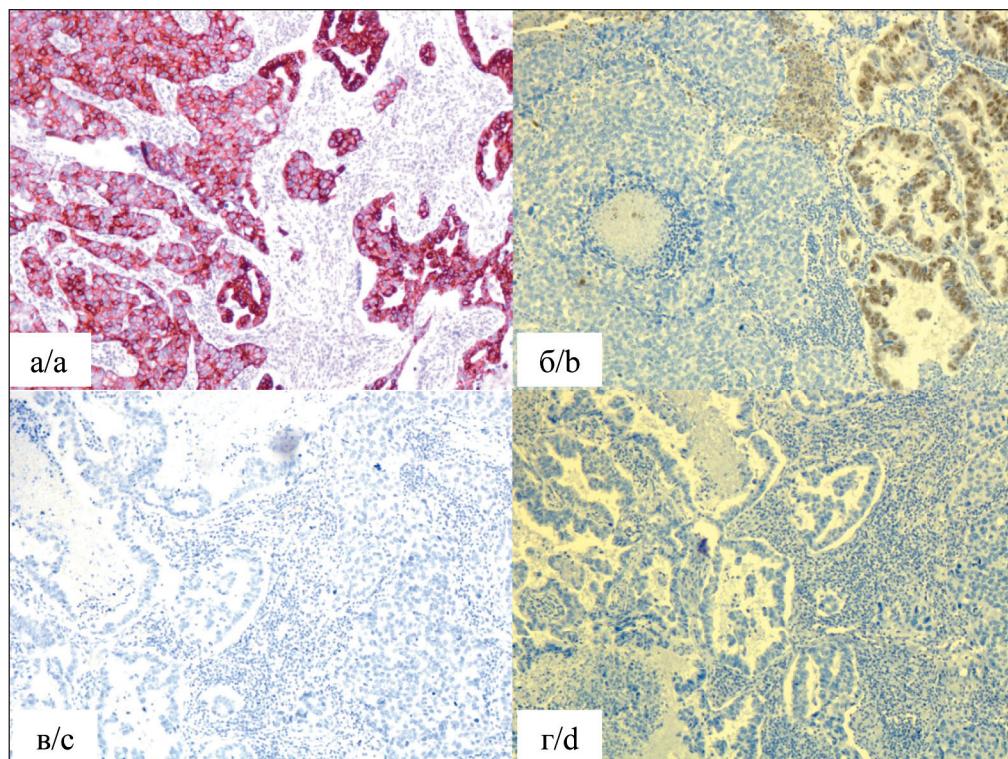


Рис. 2. Микрофото. При иммуногистохимическом исследовании: а) выявлена диффузная яркая мембранныя экспрессия цитокератина 7, $\times 10$; б) выявлена очаговая умеренная ядерная экспрессия ТТФ-1, $\times 10$; в) не выявлено экспрессии р63; г) не выявлено экспрессии цитокератина 5/6. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Microphoto. Immunohistochemical examination revealed (a) diffuse bright membranous expression of cytokeratin 7, $\times 10$; (b) focal moderate nuclear expression of TTF-1, $\times 10$; (c) no expression of p63; (d) no expression of cytokeratin 5/6. Note: created by the authors

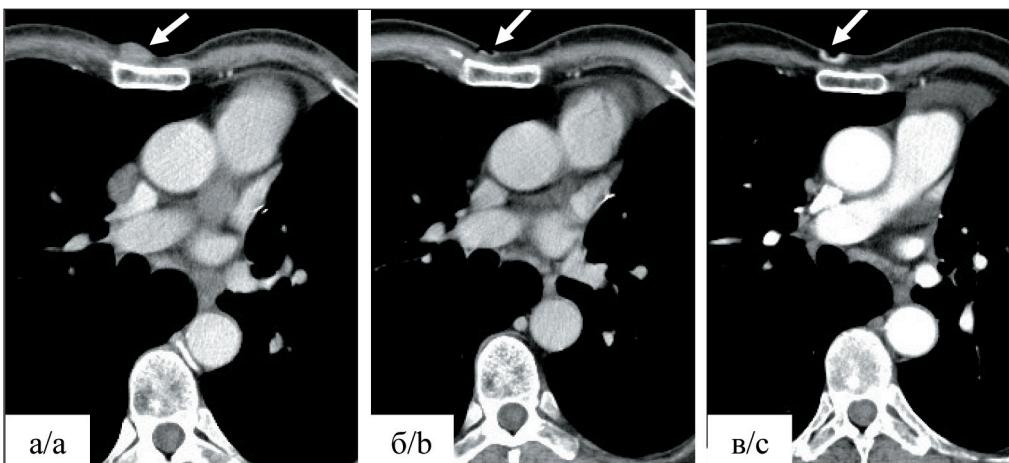


Рис. 3. КТ органов грудной клетки в динамике. Состояние после верхней лобэктомии слева. Метастаз в грудную стенку справа (стрелки). Примечания: а) метастаз в грудную стенку справа (стрелка) до лечения; б) через 7 мес после начала лечения отмечается изъязвление на месте метастатического очага (стрелка); в) через 64 мес после начала лечения сохраняется изъязвление на месте метастатического очага (стрелка); рисунок выполнен авторами
Fig. 3. CT scan of the chest organs in dynamics. After upper lobectomy on the left. Metastasis to the chest wall on the right (arrows). Notes: a) metastasis to the chest wall on the right (arrow) before treatment; b) ulceration at the site of the metastatic lesion 7 months after starting treatment (arrow); c) ulceration at the site of the metastatic lesion remains 64 months after starting treatment (arrow); created by the authors

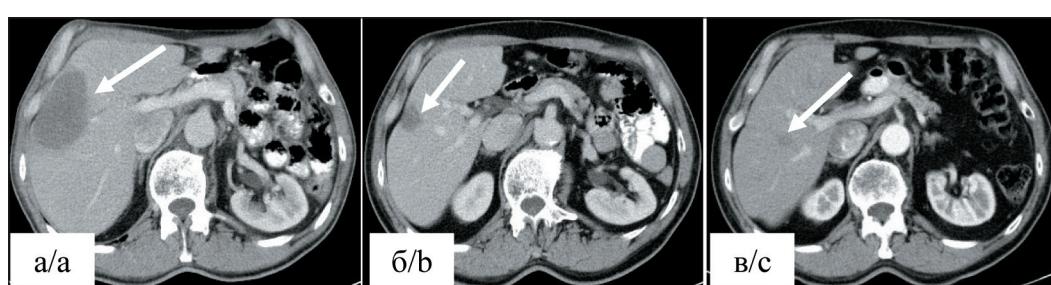


Рис. 4. КТ органов грудной клетки и брюшной полости в динамике. Состояние после верхней лобэктомии слева. Метастатическое поражение печени (стрелки). Примечания: а) метастатический очаг в правой доле печени наибольшим диаметром 76 мм до лечения; б) через 7 мес после начала лечения наибольший диаметр метастатического очага в печени 26 мм; в) через 64 мес после начала лечения наибольший диаметр метастатического очага в печени 10 мм; рисунок выполнен авторами
Fig. 4. CT scan of the chest and abdominal organs in dynamics. After upper lobectomy on the left. Metastatic liver lesion (arrows). Notes: a) metastatic lesion in the right lobe of the liver with the largest diameter of 76 mm before treatment; b) 7 months after starting treatment, the largest diameter of the metastatic lesion in the liver is 26 mm; c) 64 months after starting treatment, the largest diameter of the metastatic lesion in the liver is 10 mm; created by the authors

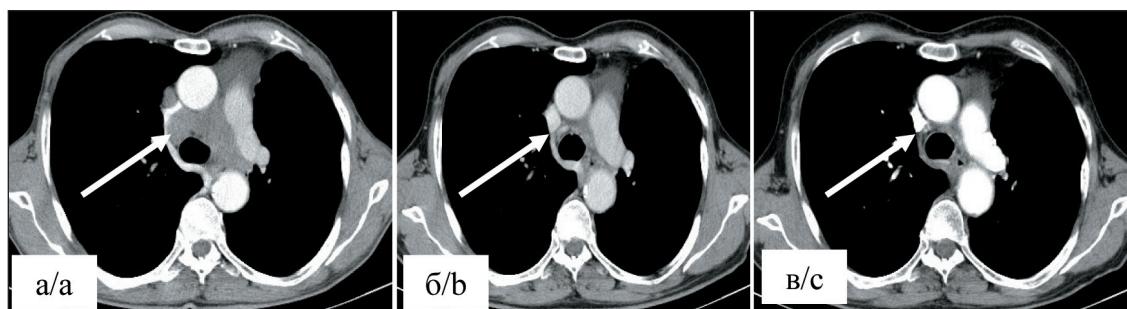


Рис. 5. КТ органов грудной клетки в динамике. Состояние после верхней лобэктомии слева. Метастатическое поражение лимфатических узлов средостения (стрелки). Примечания: а) конгломерат паратрахеальных лимфатических узлов диаметром 35 мм по короткой оси до лечения; б) через 7 мес после начала лечения диаметр остаточного конгломерата лимфоузлов средостения до 13 мм по короткой оси; в) через 64 мес после начала лечения диаметр остаточного конгломерата лимфоузлов средостения до 10 мм по короткой оси; рисунок выполнен авторами
Fig. 5. CT scan of the chest organs in dynamics. After upper lobectomy on the left. Metastatic lesion of the mediastinal lymph nodes (arrows). Notes: a) conglomerate of paratracheal lymph nodes with a diameter of 35 mm along the short axis before treatment; b) 7 months after starting treatment, the diameter of the residual conglomerate of mediastinal lymph nodes is up to 13 mm along the short axis; c) 64 months after starting treatment, the diameter of the residual conglomerate of mediastinal lymph nodes is up to 10 mm along the short axis; created by the authors

терапии отмечается стабилизация опухолевого процесса.

Таким образом, по поводу верифицированного метастатического НМРЛ пациент получает терапию препаратом дурвалумаб на протяжении 96 мес без признаков прогрессирования заболевания, у него отсутствуют серьезные нежелательные явления, связанные с лечением.

Обсуждение

Несмотря на современные возможности лекарственной терапии, лечение метастатического НМРЛ остается сложной задачей. Ежегодно на основании результатов международных рандомизированных исследований регистрируются и входят в клинические рекомендации новые схемы лекарственного лечения данной категории больных. Однако смертность остается на высоком уровне. Необходимо дальнейшее углубленное изучение новых подходов и опций лечения с учетом индивидуальных характеристик опухолевого процесса.

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного надзора стала прорывом в лечении НМРЛ. Иммунотерапия метастатического рака легкого вариабельна и может применяться в различных линиях лечения в виде моноиммунотерапии, а также в сочетании с цитостатиками и в качестве двойной иммунологической блокады. В настоящее время исследуются различные комбинации иммунологических препаратов, особенно в популяции пациентов с низким и негативным PD-L1-статусом.

В отечественной и зарубежной литературе широко представлены данные исследований, направленных на изучение эффективности различных подходов в терапии диссеминированного и неоперабельного НМРЛ. В одном из отечественных ретроспективных исследований проведена оценка клинической эффективности различных методов лекарственной терапии неоперабельного рака легкого в реальной клинической практике. В исследование было включено 287 пациентов, у 230 из которых оценена эффективность I линии лекарственной терапии. В зависимости от схемы лекарственной терапии все клинические случаи разделены на 4 группы: монохимиотера-

пия (n=62), комбинированная цитостатическая терапия на основе препаратов платины (n=104), химиоиммунотерапия (n=39) и монотерапия ингибиторами контрольных точек (n=25). Также проведено исследование эффективности II линии терапии (n=100). Лекарственная терапия II линии представлена двумя группами пациентов, получавших химиотерапию (n=47) или иммунотерапию (n=53). По результатам статистического анализа показатели эффективности лечения (ЧОО и ВБП) были значимо выше при применении ингибиторов контрольных точек. Авторы делают вывод о том, что достоверных различий в эффективности моноиммунотерапии и комбинированной химиоиммунотерапии выявлено не было, что подтверждает оправданность стратификации больных на основании статуса экспрессии PD-L1 [14]. Необходимо дальнейшее, углубленное изучение подходов в лечении данной категории больных.

В исследовании III фазы MYSTIC не достигнуты основные конечные точки, в том числе ОВ, при применении дурвалумаба по сравнению с химиотерапией у пациентов с 25 % опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1. Дурвалумаб не зарегистрирован по данному показанию (в первой линии метастатического НМРЛ) в РФ.

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость терапии препаратом дурвалумаб в лечении метастатического НМРЛ. Однако следует отметить, что данный клинический случай не является рекомендацией к использованию дурвалумаба в первой линии метастатического НМРЛ.

Заключение

Накопление данных о результатах различных подходов к терапии пациентов и ее результатов в совокупности с клиническими особенностями течения НМРЛ и биомаркерами, биологическими характеристиками опухоли, возможно, в будущем позволит определить предикторы ответа на терапию. Отсутствие предикторов ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного надзора делает необходимым дальнейшее углубленное изучение новых подходов и опций лечения с учетом индивидуальных характеристик опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприной, 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)].
- Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M., Carcagnano F., Ramlau R., González-Larriba J.L., Grodzki T., Pereira J.R., Le Groumellec A., Lorusso V., Clary C., Torres A.J., Dahabreh J., Souquet P.J., Astudillo J., Fournel P., Artal-Cortes A., Jassem J., Koubkova L., His P., Riggi M., Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006; 7(9): 719–27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X. Erratum in: Lancet Oncol. 2006; 7(10): 797.
- McMurtry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G., Colditz G.A., Wong M.L., Francescatti A.B., Jones D.R., Schumacher J.R., Greenberg C.C., Chang G.J., Winchester D.P., McKellar D.P., Kozower B.D. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. Ann Surg. 2018; 268(4): 632–39. doi: 10.1097/SLA.0000000000002955.
- Boyd J.A., Hubbs J.L., Kim D.W., Hollis D., Marks L.B., Kelsey C.R. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. J Thorac Oncol. 2010; 5(2): 211–14. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c20080.

6. Choi P.J., Jeong S.S., Yoon S.S. Prediction and prognostic factors of post-recurrence survival in recurred patients with early-stage NSCLC who underwent complete resection. *J Thorac Dis.* 2016; 8(1): 152–60. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.10.
7. Sekihara K., Hishida T., Yoshida J., Oki T., Omori T., Katsumata S., Ueda T., Miyoshi T., Goto M., Nakasone S., Ichikawa T., Matsuzawa R., Aokage K., Goto K., Tsuboi M. Long-term survival outcome after post-operative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is ‘cured’ from postoperative recurrence? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52(3): 522–28. doi: 10.1093/ejcts/ezx127.
8. Tan W.L., Jain A., Takano A., Newell E.W., Iyer N.G., Lim W.T., Tan E.H., Zhai W., Hillmer A.M., Tam W.L., Tan D.S.W. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): 347–62. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30123-1.
9. Bai R., Lv Z., Xu D., Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res.* 2020; 8: 34. doi: 10.1186/s40364-020-00209-0.
10. Antonia S., Goldberg S.B., Balmanoukian A., Chafit J.E., Sanborn R.E., Gupta A., Narwal R., Steele K., Gu Y., Karakunnel J.J., Rizvi N.A. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(3): 299–308. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00544-6.
11. Rizvi N.A., Cho B.C., Reinmuth N., Lee K.H., Luft A., Ahn M.J., van den Heuvel M.M., Cobo M., Vicente D., Smolin A., Moiseyenko V., Antonia S.J., Le Moulec S., Robinet G., Natale R., Schneider J., Shepherd F.A., Geater S.L., Garon E.B., Kim E.S., Goldberg S.B., Nakagawa K., Raja R., Higgs B.W., Boothman A.M., Zhao L., Scheuring U., Stockman P.K., Chand V.K., Peters S.; MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Ran-
- domized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 661–74. doi: 10.1001/jamaonc.2020.0237. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020; 6(11): 1815.
12. Si H., Kuziora M., Quinn K.J., Helman E., Ye J., Liu F., Scheuring U., Peters S., Rizvi N.A., Brohawn P.Z., Ranade K., Higgs B.W., Banks K.C., Chand V.K., Raja R. A Blood-based Assay for Assessment of Tumor Mutational Burden in First-line Metastatic NSCLC Treatment: Results from the MYSTIC Study. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(6): 1631–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3771.
13. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [Internet]. Clinical Trials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02453282> [cited 10.09.2024].
14. Мусеенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулова Н.Х., Левченко Н.В., Чубенко В.А., Жабина А.С., Чернобрицева В.В., Шугинова Т.Н., Шелехова К.В., Хеништейн В.А., Степанова М.Л., Крамчанинов М.М., Бедухин С.А., Хабичева А.М., Артемьева Е.В., Носова М.В., Тулейко В.М., Моисеенко В.М. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020; 10(1): 5–20. [Moiseenko F.V., Volkov N.M., Abdulova N.H., Levchenko N.V., Chubenko V.A., Zhabina A.S., Chernobrivateva V.V., Shuginova T.N., Shelekhova K.V., Kheinshtein V.A., Stepanova M.L., Kramchaninov M.M., Belukhin S.A., Khabitcheva A.M., Artemieva E.V., Nosova M.V., Tuleyko V.M., Moiseenko V.M. Real world efficacy of immunotherapy in nonsmall cell lung cancer. Malignant Tumours. 2020; 10(1): 5–20. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20.

Поступила/Received 20.08.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 20.11.2024
Принята к публикации/Accepted 25.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афонин Григорий Владиславович, кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9039-6110. Researcher ID (WOS): O-3150-2017. ORCID: 0000-0002-7128-2397.

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

Глухарева Анастасия Евгеньевна, аспирант, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6093-0578. ORCID: 0000-0002-4122-1569.

Куприянова Екатерина Ивановна, патологоанатом патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3557-2386. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Аfonin Grigoriy Vladislavovich: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, написание статьи, внесение ценного интеллектуального содержания.

Skoropad Vitaliy Yuryevich: анализ научной работы и ее структуризация, внесение ценного интеллектуального содержания, утверждение версии статьи, подлежащей публикации.

Glukhareva Anastasiya Evgen'yevna: подбор и анализ литературных источников, внесение ценного интеллектуального содержания.

Куприянова Екатерина Ивановна: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.
Агабаян Татев Артаковна: работа с графическим материалом, внесение ценного интеллектуального содержания.
Иванов Сергей Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

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: 02.08.24).

ABOUT THE AUTHORS

Gregory V. Afonin, MD, PhD, Acting Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-3150-2017. ORCID: 0000-0002-7128-2397.

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Anastasia E. Glukhareva, MD, Oncologist, Postgraduate, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4122-1569.

Ekaterina I. Kupriyanova, MD, Pathologist, Pathological Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5856-9759.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Head of the Department of Radiology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Chair of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gregory V. Afonin: data collection and analysis, selection and analysis of literary sources, writing of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

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

Anastasia E. Glukhareva: selection and analysis of literary sources, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ekaterina I. Kupriyanova: work with graphic material, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatev A. Agababyan: work with graphic material, critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

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

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

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

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

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

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 02/08/2024).



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