ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ



25-й год издания

Т. 25, №2, 2024

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 25, №2, 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ И ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ
Д.А. Гранов, И.О. Руткин, С.В. Шаповал 91
ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНОКЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ
К.М. Лебединский 102
РАСШИРЕННЫЕ И ДВУХЭТАПНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
А.Ю. Навматуля, Ф.Р. Альмухаметова, А.Е. Царегородцев, А.И. Кузнецов, А.С. Лисицын, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко 111
МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ
Е.Г. Шачинов, Н.А. Петров, О.В. Федун 118
ПРИМЕНЕНИЕ НЕОАДЪЮВАТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Я.И. Кочеткова, М.Б. Стенина, А.В. Петровский, Т.А. Титова, Я.В. Вишневская, М.А. Фролова 136
РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
М.А. Красавина, Ф.В. Моисеенко 145
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ
М.А. Красавина, Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, С.А. Белухин, М.Л. Макаркина, И.Р. Агранов, Е.О. Елсакова, А.П. Оганесян, В.А. Хейнштейн, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, М.Ю. Федянин, В.М. Моисеенко 154
ВАЛИДАЦИЯ 10-ГЕННОГО ЭКСПРЕССИОННОГО ПРОФИЛЯ КАК ПРЕДИКТИВНОГО МАРКЕРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ
И.Р. Агранов, А.Г. Иевлева, М.А. Красавина, Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, С.А. Белухин, М.Л. Макаркина, Е.О. Елсакова, А.П. Оганесян, В.А. Хейнштейн, В.И. Тюрин, А.П. Чернякова, С.В. Баскина, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко 166
ОНКОПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
Е.М. Бит-Сава, А.В. Броссе, М.А. Моногарова, М.Г. Курбанова, А.В. Власенко, Б.Н. Исич, А.Е. Ванин, А.М. Хабичева, В.М. Моисеенко 174
ГИБРИДНАЯ ОПУХОЛЬ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
В.А. Ветошкин, Е.И. Семина, З.П. Асауленко, Д.В. Гладышев, С.А. Коваленко, С.В. Гладченко, И.А. Трусов, И.С. Рыженкова, М.А. Моисеев, В.Ю. Свитич, С.С. Гнедаш, А.С. Буторина, А.С. Скобаро, А.С. Коваленко 182

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
А.А. Богданов, к.ф.-м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
М.Б. Стенина, д.м.н. (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден
ООО «Центр ТОММ»,
директор *Д.В. Пеховский*

Журнал основан в 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург,
Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 14.06.2024.
Тираж 1000 экз. Объем 12,4 п.л.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс
АО «Почта России»: ПБ246

© Д.А. Гранов и др., 2024
УДК 616.36-006.6-089
ББК 55.694.135-59
DOI: 10.31917/2502091

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ И ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Д.А. Гранов, И.О. Руткин, С.В. Шаповал

SURGICAL TREATMENT OF INTRAHEPATIC AND HILUS CHOLANGIOCARCINOMA

Д.А. Гранов
Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава РФ,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, к. 1, лит. А.
ORCID: 0000-0002-8746-8452.
SPIN-code: 5256-2744.
И.О. Руткин
Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава РФ по хирургии.
ORCID: 0000-0002-9018-0433.
SPIN-code: 8471-4559.
С.В. Шаповал
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии с группой онкогинекологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0002-3743-393X.
SPIN-code: 9735-2998

D.A. Granov
Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya st., 70A.
ORCID: 0000-0002-8746-8452.
SPIN-code: 5256-2744.
I.O. Rutkin
Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation for Surgery.
ORCID: 0000-0002-9018-0433.
SPIN-code: 8471-4559.
S.V. Shapoval
Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Surgery with the Oncogynecology Group of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0002-3743-393X.
SPIN-code: 9735-2998

Рост заболеваемости холангиокарциномой отмечается во всем мире. На ее долю приходится около 15% всех впервые выявленных злокачественных новообразований печени, составляющих примерно 3% злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Скрытое развитие этих новообразований в соче-

тании с высокоагрессивной природой способствует высокой смертности, составляющей около 2% всех летальных исходов от рака во всем мире ежегодно. Оперативное вмешательство остается основным радикальным методом лечения. Целью данного обзора является обобщение актуальных и современных подходов к хирургическому лечению внутрипеченочной и гилюсной холангиокарциномы.

Ключевые слова: *рак желчных протоков, внутрипеченочная холангиокарцинома, гилюсная холангиокарцинома, опухоль Клатскина, хирургическое лечение, трансплантация печени.*

Cholangiocarcinoma includes a cluster of highly heterogeneous biliary malignant tumours that can arise at any point of the biliary tree. Their incidence is increasing globally, currently accounting for ~15% of all primary liver cancers and ~3% of gastrointestinal malignancies. The silent presentation of these tumours combined with their highly aggressive nature and refractoriness to chemotherapy contribute to their alarming mortality, representing ~2% of all cancer-related deaths worldwide yearly. Surgery remains the main radical method. The purpose of this review is to summarize current and modern approaches to the surgical treatment of intrahepatic and hilus cholangiocarcinoma.

Key words: *biliary tract cancers, intrahepatic cholangiocarcinoma, hilus cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, surgical treatment, liver transplantation.*

Холангиокарцинома (ХЦК) – гетерогенная группа злокачественных опухолей желчных протоков, могущих возникнуть в любой точке желчного дерева. Рост заболеваемости ХЦК отмечается во всем мире, и в настоящее время на ее долю приходится около 15% всех впервые выявленных злокачественных новообразований печени, составляющих примерно 3% злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Заболевания желчного дерева – такие, как склерозирующий аутоиммунный холангит, хронический холангит инфекционной природы, болезнь Кароли, хроническая гельминтная инвазия, – являются дополнительными факторами риска для развития ХЦК, как и вирусные гепатиты В или С, цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени и курение.

Скрытое развитие этих новообразований в сочетании с высокоагрессивной природой способствует высокой смертности, составляющей ~2% всех летальных исходов от рака во всем мире ежегодно. Своевременная ранняя диагностика ХЦК неинвазивными методами недостаточно доступна и точна, а также усугубляется сложностью морфологической верификации. Кроме того, высокая гетерогенность на генном, эпигенетическом и молекулярном уровнях, характерная для ХЦК значительно снижает эффективность применяемых методов лекарственного лечения.

В зависимости от анатомического места возникновения ХЦК подразделяют на три подтипа: внутрипеченочные (ВХК), перихилярные или гилюсные (ГХК) и дистальные (ДХК). ВХК возникают проксимальнее желчных протоков второго порядка, тогда как точкой анатомического различия между ГХК и ДХК является место впадения пузырного протока в общий печеночный [1].

В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, в 2020 г. зарегистрировано 8957 пациентов с раком печени и внутрипеченочных желчных протоков. По грубым подсчетам, рак внутрипеченочных желчных протоков составляет около 10–15% от этого числа, то есть около 895–1343 случаев. Внепеченочные холангиокарциномы и рак желчного пузыря зарегистрированы у 3539 пациентов [2].

Для пациентов с локализованным потенциально операбельным ВХК хирургическое вмешательство остается основным методом лечения. Хирургические принципы включают достижение краевой отрицательной резекции и выполнение регионарной лимфаденэктомии [3, 4]. Распространено мнение, что обширные резекции обеспечивают лучшие результаты, поскольку повышают вероятность достижения R0-резекции и широкого отступа, что косвенно подтверждается высокой частотой (>80%) выполнения обширных резекций в специализированных крупных центрах [4]. Вместе с тем основным требованием к резекции печени по поводу ВПХК остается достижение негативного края резекции при условии достаточного по функциональному объему остатка печени. Многоцентровые исследования убедительно показывают, что объем резекции не влияет на общую и безрецидивную выживаемость, но частота осложнений увеличивается после обширных резекций (гемигепатэктомия или более) [5]. При небольших периферических ВХК без макроскопической сосудистой инвазии и при отрицательных опухолевых маркерах является достаточной парциальная резекция, в т.ч. минимально инвазивная [4, 5]. Крупное когортное исследование показало, что паренхимосберегающие резекции при небольших размерах опухоли (<5 см) не увеличивали частоту рецидивов, но повышали возможность повторной резекции в случае рецидива опухоли [6]. В многоцентровом исследовании показано, что анатомические резекции вне зависимости от объема удаляемой паренхимы обеспечивали лучшую общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с неанатомическими резекциями. Несмотря на радикально выполненное хирургическое вмешательство, рецидивы встречаются часто и возникают у 75% пациентов после резекции печени в пятилетнем периоде [7].

Для принятия решения о возможности хирургического вмешательства требуется всесторонняя оценка пациентов по многим параметрам: анатомической

резектабельности, функционального состояния паренхимы печени, тяжести сопутствующей патологии, т.е. возможности перенести обширную резекцию с приемлемым риском осложнений.

Анатомическая резектабельность при ВХК определяется как способность полностью удалить пораженную часть печени, при этом оставляя после себя адекватный будущий остаток органа, обычно определяемый как минимум два смежных сегмента с интактной ветвью печеночной артерии, воротной вены и печеночной вены, а также адекватным желчным дренированием остающихся сегментов. Мультифокальное поражение печени считается признаком метастатического заболевания и является относительным противопоказанием к хирургическому вмешательству как к первичному методу лечения. В этих случаях показания к хирургическому лечению можно повторно рассмотреть после проведения предоперационной химиотерапии [8]. Внепеченочное метастазирование, билобарная или мультицентрическая опухоль и лимфогенные метастазы в лимфатические узлы за пределами первичной области являются противопоказаниями к резекции [9].

Крупное международное исследование пациентов, перенесших резекцию при ВХК, выявило, что большой размер опухоли, мультифокальное поражение, микрососудистая инвазия, подозрительные/метастатические лимфатические узлы при предоперационной визуализации и резекции R1 были связаны с более высокой вероятностью очень раннего рецидива (<6 месяцев), что указывает на возможную пользу неоадъювантной химиотерапии для таких пациентов [10].

Учитывая распространенность скрытых метастазов по брюшной полости и в печени, некоторые исследователи предлагают использовать как обязательную опцию диагностическую лапароскопию перед хирургической резекцией; при этом было отмечено, что лапараскопия выявила метастатическое или неоперабельное заболевание у 20–36% пациентов с ВХК [11, 12]. По другим данным, сообщается об относительно низкой результативности и целесообразности лапароскопии [13]. Таким образом, роль рутинной диагностической лапароскопии при ВХК остается дискутабельной, оптимальным же представляется выборочное выполнение диагностической лапароскопии пациентам из группы высокого риска (например, имеющим высокий уровень Ca 19-9 или неопределенные рентгенологические данные). При этом с учетом того, что все большее количество операций выполняется с использованием минимально инвазивного доступа, роль «автономной» диагностической лапароскопии перед ожидаемой резекцией печени становится все менее значимой.

Основной целью любой операции по поводу ВХК является достижение микроскопически отрицательного края резекции (R0). Нерадикальная резекция (R1/R2) является одним из самых важных факторов, которые помимо множественного поражения и сосудистой инвазии связаны с худшим прогнозом, достоверно более высоким риском рецидива и худшей общей выживаемостью [4, 11, 14].

В последние годы все большее внимание уделяется паренхимосохраняющим подходам в хирургии печени. Хотя роль неанатомических резекций при колоректальных метастазах в печени и гепатоцеллюлярной карциноме хорошо изучена, роль неанатомических резекций при ВХК остается неопределенной [15–17]. Например, в одноцентровом исследовании в Китае A. Si et al. изучили результаты резекции печени по поводу ВХК среди 915 пациентов, перенесших ее, и определили, что анатомическая резекция была связана с улучшением результатов выживаемости по сравнению с неанатомической резекцией у пациентов с ВХК с опухолями стадии IB или II без сосудистой инвазии [6]. В свою очередь, хирургическая резекция необязательно должна включать анатомическую резекцию; скорее, подход, щадящий паренхиму, кажется приемлемым, если граница R0 может быть достигнута с хирургическим краем, предпочтительная ширина которого должна составлять 5–10 мм [18].

Для достижения R0-резекции часто может потребоваться комплексная сосудистая резекция, что может быть относительно безопасно выполнено в специализированных центрах, где накоплен большой опыт таких вмешательств [7, 19]. При этом пациенты, перенесшие обширную сосудистую резекцию, имеют сопоставимые результаты – периоперационные (тяжелые и среднетяжелые осложнения) и онкологические (безрецидивная и общая выживаемость), – по сравнению с пациентами, которым сосудистые резекции не выполнялись [7]. Аналогичным образом, когда опухоль затрагивает проксимальные или контралатеральные печеночные протоки, может потребоваться реконструкция желчевыводящих путей [18]. В целом выполнение технически сложных резекций печени при внутрипеченочной холангиокарциноме позволяет достичь негативного хирургического края у большего количества пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству.

Поражение лимфатических узлов является одним из наиболее важных прогностических факторов локализованной ВХК, а рутинная регионарная лимфаденэктомия во время резекции печени является критически важным компонентом определения стадии, помогающим определить прогноз, принять решение об адъювантной терапии и потенциально улучшить локорегионарный контроль [20, 21]. Почти четверть пациентов с ранней стадией заболевания имеют метастазы в лимфатические узлы [22]. По рекомендациям NCCN, желательно удалить как минимум шесть лимфатических узлов для определения стадии, прогноза, а также показаний к последующему послеоперационному лечению [8]. Стандартная

лимфаденэктомия ворот печени должна включать все лимфатические узлы вдоль общей печеночной артерии и в пределах печеночно-двенадцатиперстной связки [23]. Существуют дополнительные бассейны лимфатических узлов, подверженные риску в зависимости от локализации опухоли и стандартных схем лимфатического дренажа. Например, у пациентов с ВХК с поражением левой или правой долей печени может быть полезна лимфаденэктомия по малой кривизне желудка и ретропанкреатической области соответственно в дополнение к узлам печеночно-двенадцатиперстной связки [22, 24].

Важное значение при планировании хирургической операции у пациентов с ВХК имеет функциональная оценка будущего остатка печени (FLR), что влияет на риск развития пострезекционной печеночной недостаточности и послеоперационной летальности. FLR можно оценить объемно, с использованием КТ-волюметрии, или функционально – с помощью ICG-теста [25]. Установлено, каков минимальный объем FLR, измеренный как процент от рассчитанного стандартизированного общего объема печени и необходимый для минимизации риска постгепатэктомической печеночной недостаточности: 20% при нормальной функции печени; 30% при стеатозе или повреждении печени, связанном с химиотерапией; 40–50% при тяжелом фиброзе или циррозе печени [26]. Когда достижение адекватного будущего остатка сомнительно, возможно использование стратегий по его увеличению (викарная гипертрофия при PVE (портальная эмболизация)), PVE+HVE (эмболизация печеночной вены), двухэтапная резекция, ALPPS в различных модификациях (открытая, видеолапароскопическая, РЧА-ассистированная) [27–29].

Внутрипеченочная холангиокарцинома в настоящее время в большинстве специализированных центров считается противопоказанием для трансплантации печени вследствие плохих результатов [30]. Ведется разработка протоколов, включающих неоадъювантную химиотерапию с последующей лучевой терапией для пациентов с ВХК, сообщается об эффективности трансплантации у отдельных пациентов со стабильным местнораспространенным процессом, получающих неоадъювантную терапию [31].

В настоящее время продолжается независимое клиническое исследование (NCT02878473) по изучению роли ОТП у пациентов с очень ранним (единственное поражение, ≤2 см) ВХК [32].

Таким образом, основная хирургическая стратегия при лечении ВХК направлена на достижение хирургически негативного края резекции и выполнение лимфаденэктомии в необходимом объеме. Предоперационную химиотерапию следует рассматривать для пациентов с такими изменениями, как двустороннее мультифокальное заболевание, клинически выявленные метастатические лимфатические узлы, сосудистая инвазия.

Гилюсная холангиокарцинома была подробно описана в 1965 г. американским исследователем G. Klatskin как необычная, относительно небольшая и медленно растущая опухоль, имеющая тенденцию оставаться резко локализованной, сопровождаясь билиарной обструкцией, печеночной недостаточностью и инфекционными осложнениями [33]. Гилюсная холангиокарцинома или опухоль Клатскина (ОК) составляет 50–60% от всех прочих холангиокарцином. Для гилюсной холангиокарциномы характерен медленный перидуктальный инфильтративный рост и позднее метастазирование, а также развитие локальных осложнений, приводящих к летальному исходу. Заболевание остается редким по сравнению с более распространенными опухолями гепатобилиарной сферы и требует комплексного подхода к лечению: выполнения как хирургического вмешательства у резектабельных пациентов, так и периоперационной терапии. Чтобы появилась возможность получить приемлемые результаты, необходимо концентрировать таких пациентов в строго ограниченном числе центров, специалисты которых обладают достаточным опытом лечения этого заболевания.

Характерной особенностью заболевания является инфильтрирующий характер роста и отсутствие четкого отграничения от окружающих тканей, в связи с чем в клинической практике билиарная стриктура длительное время принималась за зону неопластического поражения. Морфологические исследования удаленных препаратов показали, что в подавляющем большинстве случаев распространение опухоли происходит трансмурально без вовлечения слизистой оболочки. Опухолевая инвазия от края билиарной стриктуры вдоль стенки желчного протока в проксимальном направлении распространяется в среднем на 16,8 мм (10–85 мм), а при наиболее распространенной форме – тубулярной аденокарциноме, – в среднем до 22,6 мм [34]. Характер роста обуславливает вовлечение прилежащих структур: инвазия лимфатических сосудов встречается в 79,4%, периневральная инвазия – в 90%, венозная инвазия – в 50,2%, инвазия в паренхиму – в 76,9% случаев [3]. Наличие любого из перечисленных типов инвазии достоверно ухудшает прогноз заболевания [35, 36].

Сложность анатомической локализации и сама морфологическая характеристика опухоли объясняют высокую частоту рецидивов при хирургическом лечении, необходимость выполнения обширных резекций печени со значительным отступлением от видимого края опухоли. В то же время внутренняя анатомия печени и сложность последующих реконструкций далеко не всегда позволяют выполнить резекцию в пределах здоровых тканей.

В редких случаях опухоль Клатскина выявляется до появления симптомов при случайном обследовании. Чаще всего поводом к обращению пациента за медицинской помощью является нарушение пассажа

желчи и возникновение желтухи. Таким образом, практически всем пациентам первым этапом выполняется вариант декомпрессии билиарной гипертензии: чрескожное чреспеченочное холангиодренирование [37], либо транспапиллярная декомпрессия [38]. Различные варианты открытых оперативных способов устранения желтухи в настоящее время используются все реже, имеют большое количество собственных осложнений и выполняются, в основном, при невозможности малоинвазивного холангиодренирования.

Лечение заболевания зависит от стадии и степени распространенности опухолевого процесса. В настоящее время используется хирургическое лечение (в том числе трансплантация печени), химиотерапия, лучевая терапия (в том числе брахитерапия), радиочастотная абляция, фотодинамическая терапия (ФДТ).

Безусловно, наилучшие результаты достигаются после радикального хирургического удаления, однако в силу инвазивности опухоли, распространения ее в проксимальном направлении от видимой границы и позднего выявления такие операции можно выполнить не всем пациентам [39].

По данным ряда исследователей, резектабельность при опухоли Клатскина составляет 30–50%, частота рецидивов (даже при условии R0-резекции) достигает 76% в течение 7 лет, а пятилетняя выживаемость после хирургического лечения, по самым оптимистичным представлениям, варьирует от 10 до 40% [39, 40].

Среди специфических противоопухолевых методов единственно радикальной является хирургическая резекция желчных протоков в сочетании с обширными резекциями печени. При этом результаты хирургического лечения сложно назвать удовлетворительными, а большинство пациентов и вовсе являются неоперабельными. В связи с этим широкое распространение получают локорегионарные технологии, среди которых – лучевая терапия, радиочастотная абляция и ФДТ. Лучевая терапия и радиочастотная абляция имеют свои выраженные ограничения, узкие показания и ряд особенностей, ограничивающих их широкое применение в лечении ОК. Среди локальных методик ФДТ отличается относительной безопасностью, эффективностью, возможностью многократного повторения процедур, а также технической и финансово-экономической доступностью. Фотодинамическая терапия основана на относительно селективном накоплении опухолью химического агента с последующей его активацией при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели опухолевых клеток. Из ранних осложнений после ФДТ выделяют холангит (до 36,5%) и фототоксическую реакцию (до 11,1%). Смертность среди пациентов с осложнениями, согласно литературным данным, составляет до 8,18%, основной ее причиной является холангиогенный сепсис. Большинство исследователей сообщают о существенном увеличении продолжительности жизни пациентов, которым выполнялась эндобилиарная ФДТ [41, 42]. Разница в продолжительности жизни пациентов составила от 1,5 до 5 раз [39, 41]. Избирательное действие и возможность многократного повторения процедуры делают ФДТ наиболее ценным из существующих внутрипротоковых методов противоопухолевого воздействия.

Наиболее частыми и грозными осложнениями радикального лечения воротной холангиокарциномы являются гнойно-септические осложнения (холангит, скопления желчи, сепсис) с последующей неконтролируемой полиорганной недостаточностью и пострезекционная печеночная недостаточность (ППН). Частота их развития достигает 50–70%, а обусловленная ими смертность в послеоперационном периоде может составлять 90% [43].

Инфицирование желчных протоков в результате билиарного дренирования, которое необходимо подавляющему числу пациентов, создает предпосылки для развития и усугубления тяжести послеоперационных осложнений. Топографические особенности опухоли при ее локальном распространении ведут к необходимости высокой резекции желчных протоков с последующей мультисегментарной билиарной реконструкцией, к сосудистой резекции и реконструкции, а также к выполнению расширенных резекций печени, что сопряжено с риском развития ППН.

Пострезекционная печеночная недостаточность является причиной летального исхода у 30–90% пациентов при тяжелом нарушении функции органа. Частота этого осложнения достигает 30% [44, 45]. Согласно определению ISGLS, ППН рассматривают как послеоперационное нарушение синтетической, выделительной и детоксикационной функций печени, характеризующееся повышенным МНО (или уменьшением протромбинового индекса) и гипербилирубинемией на пятый день после операции и позднее [44, 46]. Достижение необходимого критического объема остающейся печени является главным фактором профилактики ППН. Метод ALPPS, предложенный в 2012 г., позволяет достичь более выраженной гипертрофии остающейся печени (в среднем 74%) в более короткие сроки (медиана 9 дней), но с более высокой частотой осложнений (73 и 59%) и летальности (14 и 7%) после второго этапа по сравнению с воротной эмболизацией [47, 48]. Применение классического ALPPS у пациентов с опухолями билиарного тракта привело к удручающим результатам. Согласно данным международного регистра ALPPS, частота ППН после ALPPS у пациентов с воротной холангиокарциномой составила 57%, что сопровождалось летальностью 36% [49, 50]. В более поздней статье, в которой анализировали данные того же регистра, авторы привели еще худшие показатели послеоперационной летальности у пациентов, перенесших классический ALPPS – 78% [50, 51]. Необходимость уменьшения частоты осложнений без существенной потери эффективности ALPPS привела к появлению

модифицированных вариантов этой операции. В 2015 г. коллективом авторов был опубликован первый опыт применения лапароскопической радиочастотной абляции (РЧА) по срединной фиссуре с перевязкой правой ветви воротной вены у 5 пациентов (Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation – RALPP). Гипертрофия составила 62%, время ожидания – 21 день, осложнения выявлены у 20% больных [51]. В РФ первый опыт применения чрескожной РЧА вдоль предполагаемой плоскости рассечения паренхимы печени в сочетании с ПВЭ у 2 пациентов с опухолью Клацкина был опубликован О.В. Мелехиной и соавт. в 2019 г. [52]. Гипертрофия FLR составила 80% за 12 дней.

Отдельно следует выделить операцию пересадки печени при ОК [53]. По данным литературы, частота рецидивов при таких операциях в Европе достигает 80%, пятилетняя выживаемость не превышает 23%. Отдаленные результаты трансплантации в России ранее также были признаны неудовлетворительными, поэтому, согласно национальным клиническим рекомендациям «Российского трансплантологического общества» (2013), это заболевание являлось противопоказанием к трансплантации печени. Однако с 2004 г. стали публиковаться результаты лечения воротной холангиокарциномы по протоколу Мейо, что, по данным авторов, позволило снизить частоту рецидивов после трансплантации печени до 17–20% и добиться пятилетней выживаемости на уровне 54–76% [54]. Таким образом, вопрос о пересадке печени у больных опухолью Клатскина остается актуальным и требует дальнейшего изучения [55].

Принципы хирургического лечения ВХК и ОК во многом схожи: часто требуются выполнение обширных резекций печени с выполнением сложных сосудистых и билиарных реконструкций для увеличения частоты достижения хирургически негативного края резекции, предоперационная подготовка, направленная на увеличение FLR, и выполнение обширной лимфодиссекции. Особенностью гилюсной холангиокарциномы в большинстве случаев является необходимость выполнения предоперационных мероприятий, направленных на восстановление пассажа желчи и борьбу с микробной обсеминацией желчных протоков. Необходимо отметить, что достижение негативного хирургического края при обоих типах холангиокарцином существенно улучшает результаты лечения, но даже при выполнении R1-резекций безрецидивный период и общая выживаемость, а также качество жизни пациентов, перенесших операцию, превышает общую выживаемость пациентов, не получивших хирургического лечения. После оперативного вмешательства, независимо от статуса края резекции или лимфоузлов, следует рассмотреть возможность послеоперационной адъювантной химиотерапии. Холангиокарцинома – сложное заболевание, требующее мультимодального и мультидисциплинарного подхода, включающего хирургический этап в качестве основного метода лечения, а в большинстве случаев – еще и пред- и послеоперационную противоопухолевую терапию, чтобы улучшить общие результаты лечения этого заболевания.

Список литературы

1. *Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A. et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 17. – P. 557–588.

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2019. – 250 с.

3. *Eliza W. Beal, Jordan M. Cloyd, Timothy M. Pawlik.* Surgical Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Current and Emerging Principles // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 104.

4. *Li M.X., Bi X.Y., Li Z.Y., Huang Z. et al.* Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis // J. Surg. Res. – 2016. – Vol. 203. – P. 163–173.

5. *Wu L., Tsilimigras D.I., Paredes A.Z., Mehta R. et al.* Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival // World J. Surg. – 2019. – Vol. 43. – P. 1777–1787.

6. *Si, A., Li, J., Yang, Z., Xia, Y. et al.* Impact of Anatomical Versus Non-anatomical Liver Resection on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 26. – P. 1841–1850.

7. *Reames, B.N., Ejaz, A., Koerkamp, B.G., Alexandrescu, S. et al.* Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 116. – P. 133–139.

8. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. 2020. – [Electronic source]. – URL: https:// www.nccn.org/ professionals/ physician_gls/pdf/ hepatobiliary.pdf. Accessed on 10 January 2020.

9. *Yang, C.M., Sbu, J.* Cholangiocarcinoma Evaluation via Imaging and Artificial Intelligence // Oncology. – 2020. – P. 98, 1–12.

10. *Tsilimigras D.I., Sahara K., Wu L., Moris D. et al.* Very Early Recurrence after Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155. – P. 823–831.
11. *Goere D., Wagholikar G.D., Pessaux P., Carrère N. et al.* Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: Laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma // Surg. Endosc. Other Interv. Tech. – 2006. – Vol. 20. – P. 721–725.
12. *D'Angelica M., Fong Y., Weber S., Gonen M. et al.* The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: Prospective analysis of 401 cases // Ann. Surg. Oncol. – 2003. – Vol. 10. – P. 183–189.
13. *Weber S.M., Jarnagin W.R., Klimstra D., DeMatteo R.P. et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: Resectability, recurrence pattern, and outcomes // J. Am. Coll. Surg. – 2001. – Vol. 193 – P. 384–391.
14. *Spolverato G., Yakoob M.Y., Kim Y., Alexandrescu S. et al.* The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22. – P. 4020–402.
15. *Sarpel U., Bonavia A.S., Grucela A., Roayaie S. et al.* Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 379–384.
16. *Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahnemai-Azar A.A., Felekouras E. et al.* Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – Vol. 21. – P. 1076–1085.
17. *Moris D., Tsilimigras D.I., Kostakis I.D., Ntanasis-Stathopoulos I. et al.* Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 44 – P. 927–938.
18. *Zhang X.F., Bagante F., Chakedis J., Moris D. et al.* Perioperative and Long-Term Outcome for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Major Versus Minor Hepatectomy // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – Vol. 21. – P. 1841–1850.
19. *Conci S., Viganò L., Ercolani G., Gonzalez E.et al.* Outcomes of vascular resection associated with curative intent hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 46. – P. 1727–1733.
20. *Ejaz A., Cloyd J.M., Pawlik T.M.* Advances in the Diagnosis and Treatment of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 27. – P. 552–560.
21. *Cloyd J.M., Ejaz A., Pawlik T.M.* The Landmark Series: Intrahepatic Cholangiocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2020. – Vol 27. – P. 2859–2865.
22. *Zhang X.-F., Chen Q., Kimbrough C.W., Beal E.W. et al.* Lymphadenectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Has Nodal Evaluation Been Increasingly Adopted by Surgeons over Time? A National Database Analysis // J. Gastrointest. Surg. – 2018. – Vol. 22. – P. 668–675.
23. *Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Abrams T.A. et al.* NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017 // J. Natl Compr Canc Netw. – 2017. – Vol. 15. – P. 563–573.
24. *Okami J., Dono K., Sakon M., Tsujie M. et al.* Patterns of regional lymph node involvement in intrahepatic cholangiocarcinoma of the left lobe // J. Gastrointest Surg. – 2003. – Vol. 7. – P. 850–856.
25. *Kim D.K., Choi J.-I., Choi M.H., Park M.Y. et al.* Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test // Am. J. Roentgenol. – 2018. – Vol. 211. – P. 580–587.
26. *Kishi Y., Vauthey J.N.* Issues to be considered to address the future liver remnant prior to major hepatectomy // Surg. Today. – 2020. – Vol 3. – P. 1–13.
27. *Kobayashi K., Yamaguchi T., Denys A., Perron L. et al.* Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience // Surgery. – 2020. – Vol. 167. – P. 917–923.
28. *Guiu B., Quenet F., Escal L., Bibeau F. et al.* Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function // Eur. Radiol. – 2017. – Vol. 27. – P. 3343–3352.
29. *Турлак А.С., Козлов А.В., Таразов П.Г.* Возможности регионарной химиотерапии в лечении нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномы // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 378–379.
30. *Goldaracena N., Gorgen A., Sapisochin G.* Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma // Liver Transplant. – 2018. – Vol. 24. – P. 294–303.
31. *Lunsford K.E., Javle M., Heyne K., Shroff R.T. et al.* Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: A prospective case-series // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2018 – Vol. 3. – P. 337–348.
32. Clinicaltrials.gov Liver Transplantation for Early Intrahepatic Cholangiocarcinoma (LT for iCCA). – [Electronic source]. – URL: https: //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878473. Accessed on 20 November 2020.
33. *Klatskin G.* Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis // Am J Med. – 1965. – Vol. 38. – P. 241–56.
34. *Shimada H., Nimoto S., Nakagawara G., Kobayashi M. et al.* The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall // Int Surg. – 1988 – Vol. 73, № 2. – P. 87–90.
35. *Natsume S., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T. et al.* Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy // Ann Surg. – 2012 – Vol. 255, № 4. – P. 754–62.
36. *Nuzzo G., Giuliante F., Ardito F., Giovannini I. et al.* Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients // Arch Surg. – 2012. – Vol. 147, № 1. – P. 26–34.

37. *Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Кузнецов А.И., Прядко А.С., Алиев А.К.* Обоснование способа разрешения механической желтухи у операбельных больных злокачественными опухолями гепатопанкреатобилиарной зоны // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 6. – С. 11–17.

38. *Hajibandeh S., Satyadas T.* Endoscopic Versus Percutaneous Preoperative Biliary Drainage in Patients With Klatskin Tumor Undergoing Curative Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes // Surgical Innovation. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 279–290.

39. *Jin C. J., Min L., Jae S. K., Hee-Ju S. et al.* Impact of surgery on survival outcomes for Bismuth type IV Klatskin tumors // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 1890–1898.

40. *Marcello Donati, Michela Zanatta, Karl J. Oldhafer.* Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: Resurgence of a surgical method // Surgery. – 2024. – Vol. 175, № 2. – P. 569–570.

41. *Козлов А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Моисеенко А.В. и др.* Внутрипротоковая фотодинамическая терапия и ее комбинация с артериальной химиоинфузией в лечении неоперабельных больных опухолью Клацкина // Клиническая практика. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 84–94.

42. *Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Тимергалин И.В.* Опухоль Клатскина, осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или инкурабельный пациент? // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 9–16.

43. *Гранов Д.А., Шаповал С.В., Гапбаров А.Ч., Моисеенко А.В.* Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клатскина // Высокотехнологичная медицина. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 8–16.

44. *Kim D.K., Choi J.-I., Choi M.H., Park M.Y. et al.* Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test // Am. J. Roentgenol. – 2018. – Vol. 211. – P. 580–587.

45. *Kishi Y., Vauthey J.N.* Issues to be considered to address the future liver remnant prior to major hepatectomy // Surg. Today. – 2020. – Vol. 1. – P. 1–13.

46. *Van Lienden K.P., Van Den Esschert J.W., De Graaf W., Bipat S. et al.* Portal vein embolization before liver resection: A systematic review // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2013. – Vol. 36. – P. 25–34.

47. *Kobayashi K., Yamaguchi T., Denys A., Perron L. et al.* Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience // Surgery. – 2020. – Vol. 167. – P. 917–923.

48. *Guiu B., Chevallier P., Denys A., Panaro F. et al.* Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: The liver venous deprivation technique // Eur. Radiol. – 2016. – Vol. 26. – P. 4259–4267.

49. *Guiu B., Quenet F., Escal L., Bibeau F. et al.* Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function // Eur. Radiol. – 2017. – Vol. 27. – P. 3343–3352.

50. *Li J., Moustafa M., Linecker M., Lurje G. et al.* ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study // Ann. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 27. – P. 1372–1384.

51. *de Santibañes E., Alvarez F.A., Ardiles V., Pekolj J. et al.* Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: The Mini-ALPPS technique // Langenbeck's Arch. Surg. – 2016. – Vol. 401. – P. 557–563.

52. *Мелехина О.В.* Чрескожное разделение печени радиочастотной термоабляцией с эмболизацией воротной вены при этапной резекции печени (PRALPPS) у пациентов с околоворотной и внутрипеченочной холангиокарциномой: Оценка ближайших результатов / О.В. Мелехина, М.Г. Ефанов, Р.Б. Алиханов, В.В. Цвиркун, Ю.В. Кулезнева, И.В. Казаков, П.П. Ким, А.Н. Ванькович // Вопросы общей и частной хирургии. – 2019. – С. 22–27.

53. *Goldaracena N., Gorgen A., Sapisochin G.* Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma // Liver Transplant. – 2018. – Vol. 24. – P. 294–303.

54. *Sapisochín G., Fernández de Sevilla E., Echeverri J., Charco R.* Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Current status and new insights // World J Hepatol. – 2015. – Vol. 7, № 22. – P. 2396–403.

55. *Гранов Д.А., Тилеубергенов И.И., Жуйков В.Н., Шералиев А.Р. и др.* Комбинированное лечение нерезектабельной гилюсной холангиокарциномы с последующей трансплантацией печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 7–14.

References

1. *Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A. et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 17: 557-588. Doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. PMID: 32606456. PMCID: PMC7447603.

2. [*Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019. (In Russ)].

3. *Eliza W. Beal, Jordan M. Cloyd, Timothy M. Pawlik.* Surgical Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Current and Emerging Principles. J. Clin. Med. 2020 Dec 30; 10(1): 104. Doi: 10.3390/jcm10010104. PMID: 33396821; PMCID: PMC7796337.

4. *Li M.X., Bi X.Y., Li Z.Y., Huang Z. et al.* Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. J. Surg. Res. 2016; 203: 163-173. Doi: 10.1016/j.jss.2016.02.012.

5. *Wu L., Tsilimigras D.I., Paredes A.Z., Mehta R. et al.* Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the USA: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival. World J. Surg. 2019; 43: 1777–1787. Doi: 10.1007/s00268-019-04966-4. PMID: 30820734.

6. *Si, A., Li, J., Yang, Z., Xia, Y. et al.* Impact of Anatomical Versus Non-anatomical Liver Resection on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2019; 26: 1841-1850. Doi: 10.1245/s10434-019-07260-8. PMID: 30843164.

7. *Reames, B.N., Ejaz, A., Koerkamp, B.G., Alexandrescu, S. et al.* Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis. J. Surg. Oncol. 2017; 116: 133-139. Doi: 10.1002/jso.24633. PMID: 28411373.

8. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. 2020. Available online: https://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/pdf/ hepatobiliary.pdf. Accessed on 10 January 2020.

9. *Yang, C.M., Shu, J.* Cholangiocarcinoma Evaluation via Imaging and Artificial Intelligence. Oncology 2020; 98: 1–12. Doi: 10.1159/000507449. PMID: 33147583.

10. *Tsilimigras D.I., Sahara K., Wu L., Moris D. et al.* Very Early Recurrence after Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. JAMA Surg. 2020; 155: 823-831. Doi: 10.1001/jamasurg.2020.1973. PMID: 32639548. PMCID: PMC7344787.

11. *Goere D., Wagholikar G.D., Pessaux P., Carrère N. et al.* Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: Laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. Surg. Endosc. Other Interv. Tech. 2006; 20: 721-725. Doi: 10.1007/s00464-005-0583-x. PMID: 16508808.

12. *D'Angelica M., Fong Y., Weber S., Gonen M. et al.* The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: Prospective analysis of 401 cases. Ann. Surg. Oncol. 2003: 10: 183-189. Doi: 10.1245/aso.2003.03.091. PMID: 12620915.

13. *Weber S.M., Jarnagin W.R., Klimstra D., DeMatteo R.P. et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma: Resectability, recurrence pattern, and outcomes. J. Am. Coll. Surg. 2001; 193: 384-391. Doi: 10.1016/s1072-7515(01)01016-x. PMID: 11584966.

14. *Spolverato G., Yakoob M.Y., Kim Y., Alexandrescu S. et al.* The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2015; 22: 4020-402. Doi: 10.1245/s10434-015-4472-9. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25762481.

15. *Sarpel U., Bonavia A.S., Grucela A., Roayaie S. et al.* Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? Ann. Surg. Oncol. 2009; 16: 379-384. Doi: 10.1245/s10434-008-0218-2. PMID: 19020941.

16. *Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahnemai-Azar A.A., Felekouras E. et al.* Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review. J. Gastrointest. Surg. 2017; 21: 1076-1085. Doi: 10.1007/s11605-017-3397-y. PMID: 28364212.

17. *Moris D., Tsilimigras D.I., Kostakis I.D., Ntanasis-Stathopoulos I. et al.* Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Surg. Oncol. 2018; 44: 927-938. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.018. PMID: 29751946.

18. *Zhang X.F., Bagante F., Chakedis J., Moris D. et al.* Perioperative and Long-Term Outcome for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Major Versus Minor Hepatectomy. J. Gastrointest. Surg. 2017; 21: 1841-1850. Doi: 10.1007/s11605-017-3499-6. PMID: 28744741.

19. *Conci S., Viganò L., Ercolani G., Gonzalez E.et al.* Outcomes of vascular resection associated with curative intent hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2020; 46: 1727-1733. Doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.007. PMID: 32360063.

20. *Ejaz A., Cloyd J.M., Pawlik T.M.* Advances in the Diagnosis and Treatment of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2020; 27: 552-560. Doi: 10.1245/s10434-019-07873-z. PMID: 31555936.

21. *Cloyd J.M., Ejaz A., Pawlik T.M.* The Landmark Series: Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2020; 27: 2859-2865. Doi: 10.1245/s10434-020-08621-4. PMID: 32419038.

22. *Zhang X.-F., Chen Q., Kimbrough C.W., Beal E.W. et al.* Lymphadenectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Has Nodal Evaluation Been Increasingly Adopted by Surgeons over Time? A National Database Analysis. J. Gastrointest. Surg. 2018; 22: 668-675. Doi: 10.1007/s11605-017-3652-2. PMID: 29264768.

23. *Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Abrams T.A. et al.* NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. J. Natl Compr Canc Netw 2017; 15: 563–573. Doi: 10.6004/jnccn.2019.0019. PMID: 30959462.

24. *Okami J., Dono K., Sakon M., Tsujie M. et al.* Patterns of regional lymph node involvement in intrahepatic cholangiocarcinoma of the left lobe. J. Gastrointest Surg 2003, 7, 850-856. Doi: 10.1007/s11605-003-0029-5. PMID: 14592657.

25. *Kim D.K., Choi J.-I., Choi M.H., Park M.Y. et al.* Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test. Am. J. Roentgenol. 2018; 211: 580-587. Doi: 10.2214/AJR.17.19206. PMID: 29995498.

26. *Kishi Y., Vauthey J.N.* Issues to be considered to address the future liver remnant prior to major hepatectomy. Surg. Today 2020; 3: 1-13. Doi: 10.1007/s00595-020-02088-2. PMID: 32894345.

27. *Kobayashi K., Yamaguchi T., Denys A., Perron L. et al.* Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. Surgery 2020; 167: 917-923. Doi: 10.1016/j.surg.2019.12.006. PMID: 32014304.

28. *Guiu B., Quenet F., Escal L., Bibeau F. et al.* Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. Eur. Radiol. 2017; 27: 3343-3352. Doi: 10.1007/s00330-017-4744-9. PMID: 28101681.

29. [*Turlak A.S., Kozlov A.V., Tarazov P.G.* Possibilities of regional chemotherapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Voprosy Oncologii = Problems in Oncology. 2023; 69, № 3S.: 378-379 (In Russ.)]. Doi:10.17816/clinpract114961

30. *Goldaracena N., Gorgen A., Sapisochin G.* Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. Liver Transplant. 2018; 24: 294-303. Doi: 10.1002/lt.24955. PMID: 29024405.

31. *Lunsford K.E., Javle M., Heyne K., Shroff R.T. et al.* Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: A prospective case-series. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018; 3: 337-348. Doi: 10.1016/S2468-1253(18)30045-1. PMID: 29548617.

32. Clinicaltrials.gov Liver Transplantation for Early Intrahepatic Cholangiocarcinoma (LT for iCCA). Available online: https: //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878473. Accessed on 20 November 2020.

33. *Klatskin G.* Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis. Am J Med. 1965; 38: 241–56. Doi: 10.1016/0002-9343(65)90178-6. PMID: 14256720.

34. *Shimada H., Nimoto S., Nakagawara G., Kobayashi M. et al.* The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall. Int Surg. 1988 Apr-Jun; 73 (2): 87-90. PMID: 2840410.

35. *Natsume S., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T. et al.* Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy. Ann Surg. 2012 Apr; 255 (4): 754-62. Doi: 10.1097/SLA.0b013e31824a8d82. PMID: 22367444.

36. *Nuzzo G., Giuliante F., Ardito F., Giovannini I. et al.* Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. Arch Surg. 2012 Jan; 147 (1): 26-34. Doi: 10.1001/archsurg.2011.771. PMID: 22250108.

37. [*Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Kuznetsov A.I., Pryadko A.S., Aliev A.K.* Substantiation of the method for resolving obstructive jaundice in operable patients with malignant hepatopancreatobiliary tumors. Vestnik Hirurgii imeni Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery. 2020; 179(6): 11-17. (In Russ.)]. Doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-6-11-1738.

38. *Hajibandeh S., Satyadas T.* Endoscopic Versus Percutaneous Preoperative Biliary Drainage in Patients With Klatskin Tumor Undergoing Curative Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes. Surgical Innovation. 2020; 27(3): 279-290. Doi: 10.1177/1553350620911291. PMID: 32172684.

39. *Jin C. J., Min L., Jae S. K., Hee-Ju S. et al.* Impact of surgery on survival outcomes for Bismuth type IV Klatskin tumors. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2022; 26 (9): 1890-1898. Doi: 10.1007/s11605-022-05293-1. PMID: 35680776.

40. *Marcello Donati, Michela Zanatta, Karl J. Oldhafer*. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: Resurgence of a surgical method. Surgery. 2024; 175 (2): 569-570. Doi: 10.1016/j.surg.2023.07.013. PMID: 37612208.

41. [*Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Tarazov P.G.,. Moiseenko A.V. et al.* Intraductal Photodynamic Therapy And Its Combination With Intra-Arterial Chemoinfusion In The Treatment Of Inoperable Patients With Klatskin Tumor. Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice. 2023; 14 (1): 84-94. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/clinpract114961.

42. [*Granov D.A., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Timergalin I.V., Polysalov V.N.* Klatskin tumor complicated by obstructive jaundice and cholangitis in real practice: unresectable tumor or incurable patient? Vestnik Hirurgii imeni Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery. 2020;179(4): 9-16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-9-16?.

43. [*Granov D.A., Shapoval S.V., Gapbarov A.Ch., Moiseenko A.V.* Combination of regional therapy methods in the treatment of inoperable Klatskin tumor. Visokotechnologichnaya Medicina = High technology medicine. 2020; 7 (4): 8-16. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-7-14

44. *Kim D.K., Choi J.-I., Choi M.H., Park M.Y. et al.* Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test. Am. J. Roentgenol. 2018; 211: 580-587. Doi: 10.2214/AJR.17.19206. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29995498.

45. *Kishi Y., Vauthey J.N.* Issues to be considered to address the future liver remnant prior to major hepatectomy. Surg. Today. 2021; 51(4): 472-484. Doi: 10.1007/s00595-020-02088-2. PMID: 32894345..

46. *Van Lienden K.P., Van Den Esschert J.W., De Graaf W., Bipat S. et al.* Portal vein embolization before liver resection: A systematic review. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2013; 36: 25-34. Doi: 10.1007/s00270-012-0440-y. PMID: 22806245; PMCID: PMC3549243.

47. *Kobayashi K., Yamaguchi T., Denys A., Perron L. et al.* Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. Surgery 2020; 167: 917-923. Doi: 10.1016/j.surg.2019.12.006. PMID: 32014304.

48. *Guiu B., Chevallier P., Denys A., Panaro F. et al.* Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: The liver venous

deprivation technique. Eur. Radiol. 2016; 26: 4259-4267. Doi: 10.1007/s00330-016-4291-9. PMID: 27090112.

49. *Guiu B., Quenet F., Escal L., Bibeau F. et al.* Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. Eur. Radiol. 2017; 27: 3343-3352. Doi: 10.1007/s00330-017-4744-9. PMID: 28101681.

50. *Li J., Moustafa M., Linecker M., Lurje G. et al.* ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study. Ann. Surg. Oncol. 2020; 27: 1372-1384. Doi: 10.1245/s10434-019-08192-z. PMID: 32002719; PMCID: PMC7138775.

51. *de Santibañes E., Alvarez F.A., Ardiles V., Pekolj J. et al.* Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: The Mini-ALPPS technique. Langenbeck's Arch. Surg. 2016; 401: 557-563. Doi: 10.1007/s00423-016-1424-1. PMID: 27084508.

52. *[Melekhina O.V., Efanov M.G., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kulezneva Yu. V., Kazakov I.V., Kim P.P., Vankovich A.N.* Percutaneous separation of the liver by radiofrequency thermal ablation with portal vein embolization during staged liver resection (PRALPPS) in patients with perioral and intrahepatic cholangiocarcinoma: Assessment of immediate results. Voprosy obshchey I chastnoy khirurgii, 2019. In Russ.]

53. *Goldaracena N., Gorgen A., Sapisochin G.* Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. Liver Transplant. 2018; 24: 294-303. Doi: 10.1002/lt.24955. PMID: 29024405.

54. *Sapisochin G., Fernández de Sevilla E., Echeverri J., Charco R.* Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Current status and new insights. World J Hepatol. 2015; 7(22): 2396-403. Doi: 10.4254/wjh.v7.i22.2396. PMID: 26464755; PMCID: PMC4598610.

55. [*Granov D.A., Tileubergenov I.I., Zhuikov V.N., Sheraliev A.R.* Combined treatment of unresectable hilar cholangiocarcinoma with subsequent liver transplantation. Vestnik Transplantologii I iskusstvennih organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022; 24(1): 7-14. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-7-14.

© К.М. Лебединский, 2024
УДК 616.36-008.64
ББК 54.135.1,9
DOI: 10.31917/2502102

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНОКЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

К.М. Лебединский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, (Санкт-Петербург, Россия)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки РФ, (Москва, Россия)

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», (Санкт-Петербург, Россия)

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) (Москва, Россия)

ACUTE LIVER FAILURE: MECHANISMS AND MANAGEMENT APPROACHES

К.М. Лебединский
Доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ», ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки РФ», ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР)
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, лит. В.
orcid: 0000-0002-5752-4812.
SPIN-code: 3590-2308.

K.M. Lebedinskii
MD, D.Sc.Med., Professor North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of specialized types of medical care (Oncological) named after N.P. Napalkov, All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (FAR),
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, letter B.
orcid: 0000-0002-5752-4812.
SPIN-code: 3590-2308.

Нарративный обзор, написанный в лекционной форме и адресованный анестезиологам-реаниматологам, работающим в онкологических учреждениях, посвящен анализу современных подходов к лечению пациентов с острой печеночной недостаточностью на основе патогенеза этого жизнеугрожающего осложнения. Особое внимание уделено эволюции тактики ведения таких пациентов с точки зрения как общих приоритетов терапии, так и многих частных ее аспектов – коррекции гемодинамики и состояния гемостаза, метаболической фармакотерапии, питания, эфферентных методов детоксикации. Внимание читателя обращается и на то, чем новые подходы принципиально отличаются от устаревших.

Ключевые слова: *острая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, печеночная кома, гепатоцитолиз, гепатотоксичность.*

A narrative review, written in lecture form and addressed to intensivists working in oncological institutions, is devoted to the analysis of modern approaches to the treatment of patients with acute liver failure based on the pathogenesis of this life-threatening complication. Particular attention is paid to the evolution of tactics for managing such patients from the point of view of both general therapy priorities and many of its particular aspects – hemodynamics and hemostasis control, metabolic pharmacotherapy, nutrition, efferent detoxification technologies. The reader's attention is drawn to fundamental difference between new approaches from outdated ones.

Keywords: *acute liver failure, hepatic encephalopathy, hepatic coma, hepatocytolysis, hepatotoxicity.*

Недостаточность многочисленных функций печени представлена в клинике такой широкой гаммой синдромов, самых различных по патогенезу и тяжести – от обтурационной механической желтухи до печеночной энцефалопатии, – что сегодня не существует даже ее общепринятых определения и классификации [1–3]. При этом, впрочем, не оспаривается тот факт, что наиболее тяжелым вариантом развития событий является прекращение функций печени из-за гибели или быстропрогрессирующей дистрофии бóльшей части гепатоцитов – это так называемая печеночноклеточная недостаточность (ПКН), которая чаще всего сопровождается тяжелым метаболическим повреждением головного мозга [4]. Различают печеночную недостаточность (в том числе ПКН) как исход хронического заболевания печени и острую печеночную недостаточность (*англ.* Acute liver failure, ALF – код К72 по МКБ-10), внутри которой, в свою очередь, с 2009 г. выделяют «острую на фоне хронической» печеночную недостаточность (*англ.* «Acute-on-chronic» liver failure, ACLF) [5].

И хотя статистически, безусловно, самой частой хронической причиной ПКН является цирроз печени, а среди острых причин лидируют гепатиты и отравления [2], в онкологической практике метастатические поражения и обширные резекции паренхимы печени, ее некрозы в результате селективной эмболизации сосудов и высокодозной химиотерапии создают предпосылки для развития у значительной доли пациентов острых диффузных поражений печени. Как можно понять из таблицы 1, содержащей довольно полный список причин печеночноклеточной недостаточности [1, 3, 4], наибольшей технической вооруженностью и опытом ведения пациентов с ПКН обладают, несомненно, реаниматологи инфекционных стационаров, токсикологических центров и учреждений, где выполняется трансплантация печени. Цель же нашего сообщения – напомнить коллегам анестезиологам-реаниматологам, работающим с онкологическими пациентами, основные моменты патогенеза ПКН и разнообразные возможности ее коррекции, предоставляемые современной фармакологией и экстракорпоральными технологиями. Данные о гепатотоксичности противоопухолевых препаратов представлены в таблице 2 на основе российских клинических рекомендаций [6].

Уникальный орган, архитектоника которого обеспечивает упорядоченную работу мощного биохимического конвейера, кровоснабжаемый из двух взаимно независимых источников, является своего рода метаболическим центром брюшной полости, в норме всегда светящимся в инфракрасном диапазоне как ее наиболее «горячее» пятно. В какой-то мере мы способны сегодня влиять как на уровни активности различных ферментов печени (существуют, например, обширные таблицы индукторов и ингибиторов различных фракций цитохрома Р450 – микросомальных ферментов печени, отвечающих за биодеградацию в гепатоцитах самых разных метаболитов и лекарств [7]), так и на соотношение потоков крови, питающих печень из воротной вены и печеночной артерии. Влиять мы можем, прежде всего создавая хирургическим или рентгенэндоваскулярным путями различные искусственные соустья или препятствия

Таблица 1.

Причины ПКН (заболевания, синдромы, экзогенные факторы)

Категория причин	Этиологические факторы
Вирусы	*Гепатотропные:* гепатиты А и В (наиболее часто), D, E. *Негепатотропные:* вирусы герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы геморрагических лихорадок.
Токсические	*Прямое дозозависимое повреждение:* парацетамол, четыреххлористый углерод, желтый фосфор, яд бледной поганки, сульфонамиды, тетрациклин, наркотики (экстази), вальпроаты, дисульфирам, лекарственные травы, токсин Bacillus cereus. *Непрямое (аутоиммунное) повреждение:* галотан, моноклональные антитела к TNF-α, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. *Идиосинкразия (индивидуальная непереносимость):* изониазид, рифампицин, НПВС.
Сосудистые	Правожелудочковая недостаточность, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, «шоковая» печень (ишемический гепатит), гипертермия.
Метаболические	Острая жировая дистрофия печени беременных (HELLP – синдром), болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Рейе, галактоземия, тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, митохондриальные цитопатии.
Другие причины	Злокачественные опухоли печени (метастазы, лимфома, ангиосаркома), идиопатический аутоиммунный гепатит, сепсис, первично нефункционирующий трансплантат и ранние некорригируемые сосудистые осложнения после пересадки печени.

Таблица 2.

Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов [6]

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
Цитарабин	44–100
Флуородезоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид+метотрексат+5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

кровотоку, но и отнюдь не только подобным путем [8]. Если «старые» блокаторы рецепторов гистамина типа H_2 (циметидин и ранитидин) в клинических условиях едва ли способны влиять на портальный кровоток [9, 10], то вазопрессин и его пептид-аналог терлипрессин (реместип) значимо уменьшают кровоснабжение печени из печеночной артерии через активацию рецепторов V_1 спланхнического русла [11]. Дано известно, что традиционные биохимические показатели (прежде всего, «печеночные ферменты») позволяют скорее мониторировать интенсивность гепатоцитолиза – пока еще в печени остаются гепатоциты, – нежели текущий уровень их метаболической активности. Хотя более или менее успешные попытки создать монитор печеночного клиренса на основе измерения элиминации красителей – бенгальского розового или индоцианина зеленого, – предпринимались не единожды, но даже довольно совершенные и коммерчески успешные системы (например, LiMON немецкой фирмы Pulsion) остаются скорее исследовательской опцией, нежели инструментом повседневной работы [12]. Все же, увы, сегодня наши возможности в контроле и управлении функциями печени ближе скорее не к осознанному и целенаправленному регулированию сердечно-сосудистой или дыхательной систем наших пациентов, а к деликатным попыткам помочь центральной нервной системе получить условия для самоорганизации с тем, чтобы восстановить сознание. Популярные на постсоветском пространстве *«церебропротекция»*, *«гепатопротекция»* тоже не могут сегодня похвастать обширной доказательной базой, хотя применение эссенциальных фосфолипидов, различных препаратов растительного и животного происхождения (силимарин, глицирризин, сирепар и др.) и уж тем более глюкокортикоидов у пациентов с повреждением гепатоцитов распространено чрезвычайно широко.

Отметим, что речь сейчас идет именно о попытках метаболической защиты печеночных клеток, а не о вполне реальном устранении повреждающего фактора – например, терапии глюкокортикоидами при аутоиммунном гепатите, противовирусными препаратами при вирусных поражениях печени, урсодезоксихолевой кислотой при первичном билиарном циррозе или первичном склерозирующем холангите. Важное отличие ситуации с печенью только в том, что ее детоксицирующую функцию мы сегодня способны в той или иной мере протезировать эфферентными методами, а белковосинтетическую – отчасти компенсировать заместительной терапией.

Подобно почечной недостаточности, клиника которой прямо пропорциональна проценту нефункционирующих нефронов, проявления печеночноклеточной недостаточности зависят от доли выключенных из метаболизма гепатоцитов. Печень обладает высоким уровнем функционального резерва: для нормального синтеза мочевины достаточно, чтобы была сохранной функция 60% гепатоцитов, поддержание нормогликемии вполне обеспечивают 20%, а для нормальной экскреции билирубина хватает даже 10% сохранной паренхимы [2]. Значительна и способность печени к регенерации функционирующей паренхимы, для реализации которой необходимо только исключить действие повреждающего фактора и обеспечить нормальное снабжение оставшейся части органа кровью нормального состава. С точки зрения патогенеза и терапии ПКН важно отметить, что процессы разрушения и регенерации гепато-

цитов часто не разделены во времени, а протекают параллельно [5].

Ведущими синдромами, составляющими клинику острой печеночной недостаточности, являются:

– желтуха (проявляется на коже и слизистых, когда уровень билирубина плазмы превышает 52 мкмоль/л),

– коагулопатия с высоким МНО и при этом парадоксальной наклонностью к тромбозам, возникающая из-за дефицита синтезируемых в печени II, VII, IX и X факторов свертывания крови – и в то же время антитромбина III,

– печеночная метаболическая энцефалопатия.

В механизме последней ведущая роль традиционно отводится гипераммониемии (накопление аммиака NH_3 и иона аммония NH_4^+ связано со снижением нормального синтеза мочевины гепатоцитами), но не менее важную роль, по-видимому, играют и так называемые «ложные нейротрансмиттеры» вроде фенилэтаноламина и октопамина – производные ароматических и серосодержащих аминокислот, накапливающиеся в крови при отсутствии метаболической функции печени [13]. Таким образом, в целом проблема *«гепатопривной эндогенной интоксикации»* сводится к беспрепятственному транзиту из воротной вены через нефункционирующую печень всех тех веществ, всасывающихся в кишечнике, которые в норме не должны проникать в системный кровоток (так называемое портосистемное шунтирование крови). Понятно, что такая ситуация может возникать не только при тотальной гибели гепатоцитов, но и при внезапном увеличении объема портокавального шунтирования через естественные или наложенные хирургическим путем анастомозы [2, 8].

Для клиники печеночной энцефалопатии типично сочетание расстройств двигательной сферы с нарушениями сознания: малые гиперкинезы в виде, например, «хлопающего тремора» или феномена зубчатого колеса – ступенчатого сопротивления тыльному разгибанию кисти в лучезапястном суставе, – довольно быстро дополняются иногда вначале типичным делирием, а нередко просто нарастающим оглушением и комой [4, 13]. Интересно, что кратковременного восстановления ясного сознания при печеночной коме можно добиться применением флумазенила [14, 15] – прямого антагониста бензодиазепиновых рецепторов. Правда, до сих пор доподлинно неизвестно, какое именно вещество является их природным агонистом у теплокровных, существует ли оно в принципе и нарастает ли его уровень в крови при ПКН... Тем не менее для седации при печеночной энцефалопатии рекомендуется избегать использования бензодиазепинов [3, 16].

Общепринятой шкалой для оценки тяжести печеночной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени является шкала Child-Turcotte-Pugh (CTP, табл. 3), тяжесть печеночной энцефалопатии чаще оценивают по шкале West-Haven (табл. 4).

Необходимо отметить, что трактовка привычных нам биохимических показателей при ПКН имеет свои особенности и «ловушки». Так, быстрое падение активности индикаторных ферментов (АлАТ, АСАТ, ЛДГ) может свидетельствовать не об улучшении состояния печени, а о том, что гепатоцитолиз исчерпал свою работу [2, 13]. Рост активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) вообще свидетельствует не о цитолизе или функции гепатоцитов, а о гипертензии в желчных протоках. Нарастание уровня мочевины, напротив, надо воспринимать оптимистично: из-за снижения синтеза мочевины гепатоцитами для прогрессирования ПКН характерно падение мочевины даже при развитии почечной недостаточности [3]! Типичный биохимический синдром ПКН довольно характерен [13] и включает метаболический ацидоз с повышением анионного интервала за счет лактата, низкие уровни глюкозы и мочевины, коагулопатию с МНО >1,5 и низкую активность антитромбина III. Однако к сожалению, при печеночной недостаточности (в отличие от почечной – при ОПП или ХБП) не существует клинических и лабораторных критериев, аналогичных по простоте, специфичности и чувствительности клиренсу креатинина (скорости клубочковой фильтрации, СКФ) или темпу диуреза.

Тем не менее печеночная недостаточность может оказаться тесно связанной с почечной. Это происхо-

Таблица 3.

Оценка тяжести печеночной недостаточности по шкале Child-Turcotte-Pugh, CTP

Баллы	1	2	3
МНО	<1,7	1,7–2,3	>2,3
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	35–28	<28
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	Умеренная	Выраженная

Оценка CTP: класс А – 5–6 баллов; В – 7–9 баллов; С – 10–15 баллов.

Таблица 4.

Оценка тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven

Стадия	Сознание	Интеллект	Поведение	Моторика
0 (латентная)	Норма	Снижение памяти и внимания при тестах	Норма	Увеличено время выполнения психометрических тестов
I	Дезориентация, нарушение ритма «сон – бодрствование»	Нарушение логики, внимания, счета	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, нарушен счет	Апатия или агрессия, неадекватные реакции	Гипертонус, астериксис, выраженная дизартрия
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Ригидность, астериксис, нистагм
IV	Кома	Неприменимо	Неприменимо	Атония, арефлексия, нет реакции на боль

дит при развитии так называемого гепаторенального синдрома (ГРС) – особой формы острого почечного повреждения, вызываемой спазмом почечных сосудов, который приводит к падению клубочковой фильтрации. ГРС носит функциональный характер, не дает морфологических проявлений повреждения клубочка или канальца, а потому считается обратимой ситуацией, способной разрешаться с полным восстановлением почечной функции [2, 3].

Причиной смерти до 80% пациентов с ПКН становится печеночная энцефалопатия с отеком головного мозга, поэтому основные усилия реаниматолога должны быть сконцентрированы на ее терапии [4, 16, 17]. Пациентам показан покой, при необходимости седация пропофолом (не бензодиазепинами!), подъем головного конца кровати более чем на 30°; в тяжелых случаях целесообразен инвазивный мониторинг внутричерепного давления (при условии коррекции коагулопатии!). Для лечения отека мозга используют маннитол или гипертонический раствор хлорида натрия (при исходной гипонатриемии длительностью более 48 ч есть риск развития понтинного миелинолиза, поэтому скорость роста натрия плазмы не должна превышать 8 ммоль/л в сутки!), барбитураты; есть сообщения о том, что при неэффективности маннитола гипотермия 32–33°С позволяет предотвратить развитие необратимых изменений в ЦНС до трансплантации печени за счет снижения мозгового кровотока [18]. Способ питания определяется прежде всего сохранностью глоточных и гортанных рефлексов пациента: по умолчанию предпочтительно энтеральное питание, но кома требует надежной защиты дыхательных путей от всех вариантов аспирации, что в условиях нередкого пареза ЖКТ является абсолютным аргументом в пользу парентерального пути [19].

Метаболическая защита нейронов при ПКН предполагает несколько возможных подходов, обычно сочетаемых друг с другом. Необходимо поддерживать адекватную системную гемодинамику со средним АД не менее 65 мм рт. ст. и ЦВД не выше 12 мм рт. ст. Более высокие значения последнего показателя, которым ранее не придавали большого значения, существенно снижают перфузионный градиент давления в спланхническом русле [3, 20]. Снижению уровня аммиака в крови, достигающего при ПКН с выраженной печеночной энцефалопатией более 200 ммоль/л [21], способствуют меры, направленные на:

а) подавление его синтеза, в том числе бактериальной флорой;

б) увеличение связывания и экскреции.

К ним сегодня относят:

1. Ограничение пищевого белка – основного источника «азотистых шлаков», – относится к самым старым рекомендациям, но отчасти актуально и сегодня. Современные международные рекомендации [19] предполагают возможность полного прекращения белкового питания на 24–48 ч у пациентов с острейшей ПКН при высоком уровне аммониемии, однако далее рекомендуемые эмпирически количества белка составляют 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки при условии мониторинга [NH_4^+] плазмы, а энергии – 30–35 ккал/кг в сутки; считается, что оптимальным способом определения калоража является измерение фактической аэробной энергетической потребности покоя (англ. Resting energy expenditure, REE) с помощью непрямой калориметрии с последующим назначением пациенту калоража 1,3×REE. Ранее отечественные авторы при легкой степени печеночной энцефалопатии рекомендовали ограничить потребление белка 30–40 г/сут., более тяжелые проявления оправдывали верхний предел 20 г/сут. и даже полный отказ от белка [22, 23]. Необходимо помнить о том, что такое ограничение неизбежно приводит к отрицательному азотистому балансу и сопровожда-

ется развитием белковой недостаточности. В современных условиях проблема решается внутривенным введением специальных смесей для парентерального питания, маркированных обозначением «Геп» или «Гепа»: они не содержат ароматических и серосодержащих аминокислот, являющихся метаболическими прекурсорами ложных нейротрансмиттеров.

2. Прием лактулозы (дюфалак) – неадсорбируемого в кишечнике дисахарида, обладающего осмотическим слабительным эффектом и препятствующего синтезу аммиака в кишечнике. Кроме того, закисление содержимого кишки способствует преобразованию NH_3 в NH_4^+, снижая абсорбцию аммиака из кишки; баланс кишечной микрофлоры сдвигается от *E. coli* в пользу лактобактерий. Начальная доза лактулозы составляет 90–120 мл/сут., далее по 30–45 мл 2–3 раза в сутки и более. Критерий эффективности лечения – мягкий стул 2–3 раза в сутки; передозировка лактулозы дает профузную диарею с нарушением водно-электролитного баланса и гиповолемией [22].

3. Введение энтеральным путем антибиотиков, не всасывающихся в кишечнике, для снижения бактериальной контаминации ободочной кишки и ее метаболических последствий – в частности, бактериального синтеза аммиака. Ранее для этой цели использовали канамицин, неомицин (по 250 мг 2–4 раза в сутки), метронидазол, ванкомицин, фторхинолоны. Сегодня основным рекомендованным препаратом является рифаксимин – полусинтетическое производное рифамицина, обладающее бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра микроорганизмов. Препарат дают по 400 мг 3 раза в сутки, длительность курса составляет 1–4 недели [24].

4. Связывание и выведение аммиака. Для этого раньше назначали глутаминовую кислоту, из которой в перивенозных гепатоцитах, скелетных мышцах и головном мозге с участием аммиака синтезируется глутамин. Сегодня эту задачу рекомендуется решать назначением дипептида L-орнитин-L-аспартата [25], оба компонента которого – аминокислоты орнитин и аспарагин, – непосредственно участвуют в цикле синтеза мочевины Кребса-Гензелейта. Впервые этот синтез был описан в 1932 г.; не путать с циклом трикарбоновых кислот, тоже носящим имя нобелевского лауреата Ханса Адольфа Кребса (1900–1981)! Орнитин утилизируется главным образом перипортальными гепатоцитами, где служит для синтеза мочевины и пополняет энергетический резерв митохондрий, а аспартат – перивенозными, где он используется для синтеза глутамина. Назначать орнитин-аспартат можно как перорально (при начальных проявлениях энцефалопатии 3 г гранулята растворяют в 200 мл жидкости и принимают 2–3 раза в сутки после еды), так и внутривенно (по 20–40 г в течение 24 ч, не превышая скорость инфузии 5 г/ч) [3, 22, 25].

Для предотвращения церебральных эффектов ложных нейротрансмиттеров неоднократно предлагалось использование аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин) [26], однако убедительной доказательной базы и широкого применения такая терапия не получила.

Применение эфферентных, в том числе и экстракорпоральных, технологий с целью детоксикации у пациентов с ПКН, безусловно, является самым радикальным и универсальным – но и весьма агрессивным решением задачи. Его универсальность проявляется в эффективном удалении многих потенциальных токсинов (аммиак, ложные медиаторы, билирубин), а агрессивность особенно опасна с учетом свойственной этим пациентам коагулопатии! На раннем этапе развития эфферентных технологий речь обычно шла о высокообъемном плазмообмене или электрохимическом окислении крови, которое сегодня полностью оставлено. Потом наступила эпоха однопроходного альбуминового диализа (Single Pass Albumin Dialysis, SPAD), молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) и гемодиализа с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, FPSA – Prometheus) [27], каскадной плазмофильтрации (DFPP), иммуносорбции и др. Не будучи специалистом в применении этих многочисленных и весьма эффективных технологий, автор не может вдаваться в детали выбора все более высокотехнологичных и непримиримо конкурирующих между собой колонок, а должен только отметить, что всегда должны приниматься во внимание:

1. Риски, связанные с выраженной и притом «амбивалентной» коагулопатией.

2. Увеличение клиренса не только токсичных веществ, но и большинства назначенных пациенту препаратов.

3. Наиболее впечатляющий эффект этих методов в тех ситуациях, когда они являются только вре́менным «мостом» к еще более радикальному решению проблемы в виде трансплантации печени.

Коагулопатия при ПКН, как сказано выше, действительно парадоксальным образом сочетает повышенный риск кровотечения и тромбоза. При этом механизм ее – не потребление факторов свертывающего и противосвертывающего звеньев системы гемостаза, а набор вполне предсказуемых избирательных дефицитов. И если клинически кровоточивость может более или менее напоминать ДВС, лабораторные данные расставляют все на места: здесь нет разнонаправленных сдвигов показателей коагулограммы, нет тромбоцитопении потребления, нет роста Д-димера...

И все же для целей коррекции системы гемостаза обычная коагулограмма недостаточно информативна, т.к. она отражает статичное состояние системы лишь на момент взятия пробы. По мнению руководителя службы анестезиологии и реанимации Национального центра трансплантологии Беларуси д.м.н.

А.М. Дзядзько, высказанному автору при личной беседе в 2019 г., корригировать ситуацию удобнее под контролем тромбоэластографии (ТЭГ) или тромбоэластометрии (ROTEM). Необходимо устранение дефицита витамина К (внутривенно 5–10 мг фитоменадиона). При кровотечении, биопсии печени или установке датчика ВЧД гипокоагуляцию устраняют введением концентрата факторов протромбинового комплекса (протромплекс или его аналоги), при концентрации фибриногена менее 1 г/л показаны криопреципитат или фибриноген. Для предупреждения тромбозов следует мониторировать уровень активности антитромбина III: ее целевое значение на 10–20% выше текущего ПТИ или минимального из значений активности факторов.

Коррекция коагулопатии трансфузионными средами необходима только при планировании инвазивных вмешательств, в других случаях при отсутствии признаков кровотечения лечить коагулопатию не рекомендуется. Трансфузия СЗП показана при МНО >2 и заведомо сопряжена с риском гиперволемии. Профилактическая трансфузия тромбоцитов показана при уровне клеток 20 тыс/мкл, но планирование инвазивных процедур требует содержания тромбоцитов ≥50 тыс/мкл.

Надо сказать, что лечение печеночноклеточной недостаточности – всегда нелегкая, но далеко не всегда благодарная задача. И все же, будучи одним из самых опасных осложнений острых повреждений печени самого разного происхождения, печеночноклеточная недостаточность может быть успешно излечена сочетанием современных фармакотерапии и эфферентных технологий даже у онкологических пациентов, которым не выполняют трансплантацию печени, за счет высокой регенераторной способности этого органа.

Список литературы

1. *Spengler E., Fontana R.J.* Acute Liver Failure //Handbook of liver disease 4th edition /In ed. L.S. Friedman and P. Martin. – Philadelphia, PA: Elsevier. – 2018. – P. 18–34.
2. *Bansal MB.* Acute Liver Failure //Hepatology Mount Sinai Expert guides/ In ed.: Ahmad J, Friedman SL & Dancygier H. – UK, West Sussex: Wiley Blackwell. – 2014. – P. 280–293.
3. *Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Nevens F.* Practical Guidelines on the management of Acute Liver Failure // J Hepatol. – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 1047–1081.
4. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 25–27.
5. *Arroyo V., Moreau R., Jalan R.* Acute – on–Chronic Liver Failure // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 22 – P. 2137–2145.
6. *Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В.* Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. [Электронный источник]. – URL: (http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/09vz-rek.pd). Дата обращения: 20.05.2024.
7. *Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.* Проблема межлекарственных взаимодействий у пациентов в критическом состоянии: систематический обзор // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 5. – С. 81-87.
8. *Ruan L., Wu B.* Progress and Prospects of Surgical Treatment of Portal Hypertension // Journal of Biosciences and Medicines. – 2023. – № 11. – P. 170–180.
9. *Roytblat L., Gelman S., Henderson T., Parks D.* H1 and H2 receptor antagonists and hepatic oxygen supply-demand relationship in pigs // Can J Anaesth. – 1991. – Vol. 38, № 1. – P. 121–128.
10. *Da W., Chen J.-L., Zhu J.-S., Chen N.-W., Sun Q., Chen W.-X.* Effect of H2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis // World Chinese Journal of Digestology. – 2007. – № 15. – P. 408–411.
11. *Nevens F.* Review article: a critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 20, Suppl 3 – P. 18–22.
12. *Purcell R., Kruger P., Jones M.* Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods // ANZ J Surg. – 2006. – Vol. 76, № 1–2. – P. 75–77.
13. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A.T.* Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party // 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. – Hepatology. – 2002. – № 35. – P. 716–721.
14. *Klotz U., Walker S.* Flumazenil and Hepatic Encephalopathy // Lancet. – 1989. – Vol. 333, № 8630. – P. 155–156.
15. *Reyes D., Barrera F.* Es flumazenil una alternativa para el tratamiento de la encefalopatía hepática? // Medwave. – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. e7113.
16. *Blei A.T.* Hepatic encephalopathy // Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd edition / In ed: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N., et al. – Oxford: Oxford University Press. – 1999. – (168).
17. *Mullen K.D., Dasarathy S.* Hepatic encephalopathy // Schiff's diseases of the liver. 2nd edition / In ed: Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C. – Philadelphia: Lippincott–Raven Pubs. – 1999. – (543).
18. *Stravitz R.T., Larsen F.S.* Therapeutic hypothermia for acute liver failure // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37, Suppl 7. – P. 258–264.

19. *Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Bischoff S.C.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // Clinical Nutrition. – 2019. – № 38. – P. 485–521.

20. *Larsen F.S., Hansen B.A., Blei A.T.* Intensive care management of patients with acute liver failure with emphasis on systemic hemodynamic instability and cerebral edema: a critical appraisal of pathophysiology // Can J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14, Suppl D. – P. 105–119.

21. *Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., Arroliga A.C., Mullen K.D.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy // Am J Med. – 2003. – Vol. 114, № 3. – P. 188–193.

22. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // РМЖ. – 2010. – № 5. – С. 291–297.

23. *Жданов К.В., Гусев Д.А.* Острая печеночная недостаточность. Consilium medicum // Гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 34–38.

24. *Mas A., Rodés J., Sunyer L., Rodrigo L., Planas R., Vargas V., Castells L., Rodríguez-Martínez D., Fernández-Rodríguez C., Coll I., Pardo A.* Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double–blind, double–dummy, controlled clinical trial // J Hepatol. – 2003. – № 38. – P. 51–58.

25. *Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 2019, № 6.

26. *Marchesini G., Bianchi G., Merli M., Amodio P., Panella C., Loguercio C., Rossi Fanelli F., Abbiati R.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, № 7 – P. 1792–1801.

27. *Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В.* Эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии печеночной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 6. – С. 65–71.

References

1. *Spengler E., Fontana R.J.* Acute Liver Failure. In: Friedman L.S. & Martin P., eds. Handbook of liver disease 4th edition. Elsevier, 2018.

2. *Bansal M.B.* Acute Liver Failure. In: Ahmad J, Friedman S.L. & Dancygier H., eds. Hepatology Mount Sinai Expert guides. Wiley Blackwell, 2014.

3. *Wendon J., Cordoba J., Dhawan A. et al.* EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017; 66(5): 1047-1081. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.

4. [*Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Y., Bueverov A.O.* Hepatic encephalopathy and methods of its metabolic correction. *RMJ*. 2001; 3(1): 25 (In Russ)].

5. *Arroyo V., Moreau R., Jalan R.* Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, ed. N Engl J Med. 2020; 382(22): 2137–2145. Doi: 10.1056/NEJMra1914900.

6. [*Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoĭ A.V.* Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy (In Russ)]. Available at: (https://old.oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/09vz-rek.pdf). Accessed at: 25.05.2024.

7. [*Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A. et al.* Drug-drug interactions in critically ill patients (In Russ)]. Anesteziol i Reanimatol. 2023; (5): 81. Doi: 10.17116/anaesthesiology202305181.

8. *Ruan L, Wu B.* Progress and Prospects of Surgical Treatment of Portal Hypertension. J Biosci Med. 2023; 11(11): 170–180. Doi: 10.4236/jbm.2023.1111015.

9. *Roytblat L., Gelman S., Henderson T. et al.* H_1 and H_2-receptor antagonists and hepatic oxygen supply-demand relationship in pigs. Can J Anaesth. 1991; 38(1): 121–128. Doi: 10.1007/BF03009175.

10. *Da W., Chen J.-L., Zhu J.-S. et al.* Effect of H_2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis. World Chinese Journal of Digestology 2007; 15(4): 408-411.

11. *Nevens F.* A critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20(s3): 18–22. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02110.x.

12. *Purcell R., Kruger P., Jones M.* Indocyanine green elimination: a comparison of the limon and serial blood sampling methods. ANZ J Surg. 2006; 76(1-2): 75–77. Doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03643.x.

13. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A.T.* Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002 Mar; 35(3): 716-21. Doi: 10.1053/jhep.2002.31250. PMID: 11870389.

14. *Klotz U., Walker S.* Flumazenil and Hepatic Encephalopathy. Lancet. 1989; 333(8630): 155–156. Doi: 10.1016/S0140-6736(89)91165-3.

15. *Reyes D., Barrera F.* Es flumazenil una alternativa para el tratamiento de la encefalopatía hepática? Medwave. 2017; 17(9): e7113. Doi: 10.5867/medwave.2017.09.7113.

16. *Blei A.T.* Hepatic encephalopathy. In: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N., et al. eds. Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1999.

17. *Mullen K.D., Dasarathy S.* Hepatic encephalopathy. In: Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C., eds. Schiff 's diseases of the liver. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Pubs, 1999.

18. *Stravitz R.T., Larsen F.S.* Therapeutic hypothermia for acute liver failure. Crit Care Med. 2009; 37(Supplement): S258–S264. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5fb8.

19. *Plauth M., Bernal W., Dasarathy S. et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019; 38(2): 485–521. Doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.

20. *Larsen F.S., Hansen B.A., Blei A.T.* Intensive Care Management of Patients with Acute Liver Failure with Emphasis on Systemic Hemodynamic Instability and Cerebral Edema: A Critical Appraisal of Pathophysiology. Can J Gastroenterol. 2000; 14(suppl d): 105D-111D. Doi: 10.1155/2000/493629.

21. *Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med. 2003; 114(3): 188-193. Doi: 10.1016/S0002-9343(02)01477-8.

22. [*Polunina T.E., Maev I.V.* Hepatic encephalopathy. The algorithm of differential diagnosis and management tactics (In Russ)]. *RMJ*. 2010; 18(5): 291-296.

23. [*Zhdanov K.V., Gusev D.A.* Acute liver failure. Consilium medicum (In Russ)] Gastroenterology. 2008; (1): 34-38.

24. *Mas A., Rodés J., Sunyer L. et al.* Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol. 2003; 38(1): 51-58. Doi: 10.1016/s0168-8278(02)00350-1.

25. *Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S. et al.* L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2019(6). Doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.

26. *Marchesini G., Bianchi G., Merli M. et al.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology. 2003; 124(7): 1792-1801. Doi: 10.1016/s0016-5085(03)00323-8.

27. [*Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Komardina E.V.* Effectiveness of extracorporeal hemocorrection methods in intensive therapy of liver failure (In Russ)]. Anesteziol i Reanimatol. 2019; (6): 65. Doi: 10.17116/anaesthesiology201906165.

© А.Ю. Навматуля и др., 2024
УДК 616.351-006.6:616.36-089.87
ББК 54.574.655 + 55.694.133.3-36
DOI: 10.31917/2502111

РАСШИРЕННЫЕ И ДВУХЭТАПНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

А.Ю. Навматуля, Ф.Р. Альмухаметова, А.Е. Царегородцев, А.И. Кузнецов, А.С. Лисицын, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

EXTENDED AND TWO-STAGED LIVER RESECTIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL LIVER METASTASES

А.Ю. Навматуля
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог, заведующий абдоминальным отделением ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А. ORCID: 0000-0002-5525-9429.
Ф.Р. Альмухаметова
Хирург-онколог. ORCID: 0000-0002-3267-251X. SPIN-code: 6065-5549.
А.Е. Царегороцев
Хирург-онколог.
А.И. Кузнецов
Хируг-онколог. ORCID: 0000-0002-6646-783X. SPIN-code: 2905-6368.
А.С. Лисицын
Хирург-онколог.
Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации;доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.
В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

A.Yu. Navmatulya
MD, Pb D., Head of the Abdominal Department, Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological) of N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, Lit. A. ORCID: 0000-0002-5525-9429.
F.R. Almukhametova
MD, surgical oncologist. ORCID: 0000-0002-3267-251X. SPIN-code: 6065-5549.
A.E. Tsaregorodtsev
MD, surgical oncologist.
A.I. Kuznetsov
MD, surgical oncologist ORCID: 0000-0002-6646-783X. SPIN-code: 2905-6368.
A.S. Lisitcyn
MD, surgical oncologist.
F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Departament of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
V.M. Moiseyenko
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov.

Вопросы выбора объема резекции печении при планировании оперативного вмешательства у пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) остаются дискутабельными и всякий раз решаются специалистами по-иному с учетом особенностей опухолевого поражения, собственного опыта хирурга и технических возможностей клиники.

На базе абдоминального отделения ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова» нами проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 106 больных после обширных (n=39) и малых (n=67) резекций печени по поводу метастазов колоректального рака.

Медиана времени до прогрессирования (ВДП) в обеих группах оказалась сопоставимой: 8,0 месяцев (95% ДИ 5,4–10,5) после обширных и 11,2 месяца (95% ДИ 6,0–16,4) после малых резекций. Была отмечена тенденция к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) случае малых резекций до 48,9 месяцев (95% ДИ 31,5–66,4) по сравнению с 33,4 месяцами (95% ДИ 26,2–40,5) после обширных резекций печени. Частота повторных операций в случае рецидива заболевания была выше в группе малых резекций. При сравнении групп R0 и R1-резекций было отмечено, что медианы общей выживаемости достоверно не отличались (49,1 vs 40,8 месяцев, 95% ДИ 25,7–72,5), несмотря на увеличение времени до прогрессирования у пациентов с отрицательным краем резекции (10,8 vs 7,4 месяцев, 95% ДИ 25,7–72,5).

Таким образом, по данным проведенного анализа отдаленных результатов не было выявлено преимуществ выполнения малых паренхимосохранных вмешательств по сравнению с обширными резекциями печени, несмотря на заведомо более неблагоприятный прогноз при массивном метастатическом поражении этого органа.

Ключевые слова: *метастазы ККР в печени, обширные резекции печени, паренхимосохранные резекции печени.*

The questions of liver resection volume in patients with colorectal liver metastases are controversial and solved by specialists differently, taking into account the characteristics of the tumor lesion, the surgeon's own experience and the technical capabilities of the clinic.

On the basis of the abdominal department of Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological) of N.P. Napalkov, we conducted a retrospective analysis of the long-term outcomes of 106 patients with colorectal liver metastases after extended (n=39) and minor (n=67) liver resections.

The median of time-to-progression (TTP) was 8.0 months (95% CI 5.4–10.5) after extended and 11.2 months (95% CI 6.0-16.4) after minor liver resections. There was a tendency towards an increase in median overall survival (OS) for minor resections to 48.9 months (95% CI 31.5–66.4) compared with 33.4 months (95% CI 26.2–40.5) after extended resections. The rate of repeat resections in case of disease recurrence was higher in the minor resection group. When comparing the R0 and R1 resection groups, it was noted that the median OS was not significantly different (49.1 vs 40.8 months, 95% CI 25.7–72.5) despite an increase in TTP in patients with negative resection margins (10.8 vs 7.4 months, 95% CI 25.7–72.5).

Thus, according to the analysis of long-term outcomes, no advantages were identified in performing minor interventions compared to extended liver resections, despite the obviously more unfavorable prognosis for massive metastatic liver disease.

Key words: *Colorectal liver metastases, extended liver resections, parenchymal-sparing liver resections.*

Введение

Колоректальный рак занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Основной причиной опухоль-ассоциированной смертности в данной группе являются метастазы КРР в печени [1]. Хотя резекционные вмешательства у таких пациентов остаются «золотым стандартом» лечения и повышают пяти- и десятилетнюю выживаемость в среднем до 58% и 35% соответственно, они могут быть осуществлены лишь у каждого четвертого из всех больных с метастазами [2]. В настоящее время мировой тенденцией является выполнение паренхимосохранных вмешательств, демонстрирующих схожие отдаленные онкологические результаты по сравнению с анатомическими и расширенными резекциями печени. Так, по результатам систематических обзоров и метаанализов [1, 3, 4], общая и безрецидивная выживаемость в двух группах сопоставимы, тогда как периоперационные результаты (такие как время операции, интраоперационная кровопотеря, частота гемотранфузий, уровень послеоперационных осложнений) при паренхимосохранных операциях более благоприятны. Однако у некоторых пациентов – ввиду количества, расположения метастатических узлов и анатомических особенностей печени, – резекция метастазов возможна лишь в объеме обширных или двухэтапных вмешательств. Вопрос об онкологической целесообразности таких стратегий по-прежнему остается дискутабельным.

Согласно классификации Brisbane (2000 г.), под обширными резекциями подразумевается удаление четырех и более сегментов печени. Выделение таких операций в отдельную группу объясняется значимым повышением риска осложнений и уровня смертности в послеоперационном периоде по сравнению с резекциями трех и менее сегментов печени [5]. Однако ряд авторов отдает предпочтение данному типу вмешательств не только в качестве единственного технически осуществимого варианта. Предполагаются еще и определенные онкологические преимущества метода – такие, как повышение частоты R0-резекций, а также снижение рисков, связанных с микрометастазированием [2, 3, 6, 7]. Другие исследователи связывают описанные преимущества с несовершенными методиками проводимых исследований: ретроспективным характером работ, группами пациентов, неоднородными по количеству и локализации метастазов, а также по проводимому ранее системному лечению и прочими факторами [8, 9].

В нашем центре мы, следуя общемировым тенденциям, стремимся к сохранению максимально возмож-

ного объема паренхимы печени при планировании объема оперативного вмешательства. Но поскольку мы также обладаем и значительным опытом выполнения обширных и двухэтапных резекций, то в рамках данной статьи мы проанализируем и сравним результаты данных подходов.

Пациенты и методы

Нами была ретроспективно проанализирована группа больных, которым с 2019 по 2021 гг. в абдоминальном отделении ГБУЗ «СПбКНПцСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» были выполнены обширные резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. К обширным резекциям печени были отнесены вмешательства с удалением четырех и более сегментов таковой, а также двухэтапные объем-моделирующие вмешательства (гемигепатэктомии, расширенные гемигепатэктомии, ALPPS-резекции). Остальные вмешательства были отнесены к группе малых резекций (анатомические резекции не более трех сегментов, паренхимосохранные вмешательства).

В группу анализируемых пациентов вошли больные с гистологически подтвержденным диагнозом метастатического колоректального рака. Из выборки были исключены больные, данные об отдаленных результатах которых получить не удалось, а также те пациенты, которым интервенционные вмешательства проводились отдельно или совместно с резекцией печени. Системная химиотерапия не являлась критерием исключения (рис. 1).

Предоперационное обследование включало компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию; некоторым пациентам для уточнения распространенности процесса выполнялась плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ). Всем больным интраоперационно проводили УЗИ печени. При планировании обширной резекции, если объем остающейся паренхимы составлял менее 30%, выполнялась двухэтапная объем-моделирующая резекция по методике ALPPS.

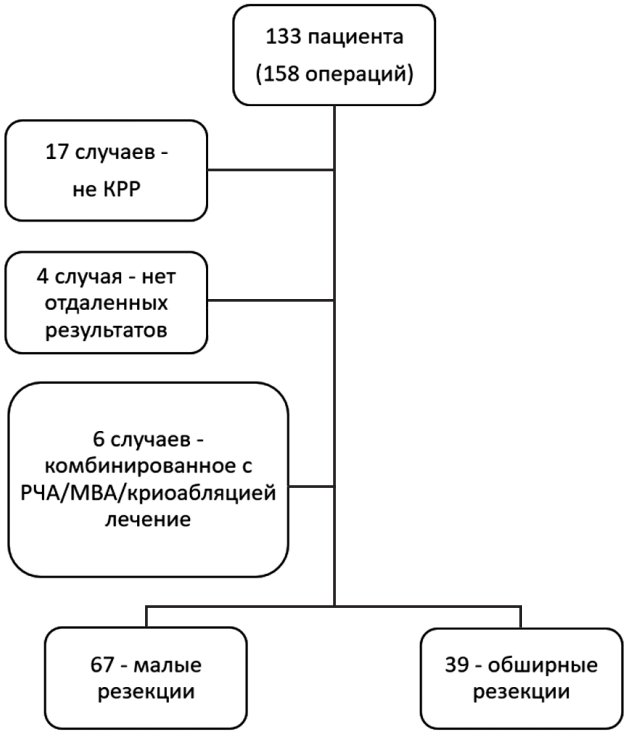


Рис. 1. Критерии включения пациентов в анализ

Оперативные вмешательства были выполнены преимущественно открытым способом, путем срединной или косой лапаротомии в правом подреберье. Прием Прингла применялся у незначительной части больных. В подавляющем большинстве случаев были использованы следующие инструменты: биполярная и монополярная коагуляция, ультразвуковые диссекторы, ультразвуковые диссекторы-аспираторы типа Soring, CUSA.

Дальнейшее наблюдение за пациентами производилось амбулаторно в ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова» или по месту жительства больных. Обследование включало в себя КТ (и/или МРТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Нами анализировались отдаленные результаты лечения (время до прогрессирования и общая выживаемость) в группах обширных и малых резекций печени по поводу метастазов КРР. Данные о выживаемости были получены с помощью метода Каплана-Майера.

Результаты

Характеристика анализируемых групп пациентов представлена в таблице 1. В анализ были включены 106 больных, из них 39 были выполнены обширные резекции, а 67 – малые резекции печени. Количество метастатических узлов варьировалось от двух до множественных. При этом солитарный узел определялся у 23% больных в когорте обширных резекций и у 40,3% в группе малых резекций. И, напротив, множественные метастазы (≥5) реже определялись в группе малых резекций (7,5%), чем в группе обширных (33,3%). В обеих группах pT-критерий первичной опухоли по TNM оказался сопоставим; сопоставим оказался и процент синхронного и метахронного поражения печени. А вот метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при исследовании первичной опухоли чаще определялось в группе обширных резекций печени (64% vs 52%).

Медиана времени до прогрессирования всей анализируемой группы больных составила 9,7 месяцев, а медиана общей выживаемости – 43,9 месяцев.

При анализе отдаленных результатов в группах ОР и МР были получены следующие результаты: медиана ВДП составила 8,0 месяцев (95% ДИ 5,4–10,5) после обширных и 11,2 месяца (95% ДИ 6,0–16,4) после малых резекций (табл. 2, рис. 2). Аналогично наблюдалась и тенденция к увеличению медианы ОВ до 48,9 месяцев (95% ДИ 31,5–66,4) в случае малых резекций печени по сравнению с 33,4 месяцами (95% ДИ 26,2–40,5) после обширных (табл. 2, рис. 3).

Таблица 1.

Характеристика групп пациентов

Характеристика	ОР (%)	МР (%)
Количество (n)	39 (36,8%)	67 (63,2%)
Средний возраст	60,3±11,9	63±11,8
Пол		
Мужской	13 (33,3%)	33 (49%)
Женский	26 (66,4%)	34 (51%)
pT первичной опухоли		
1-2	4 (10%)	7 (10,4%)
3-4	34 (87%)	60 (89,5%)
Не оценивалось	1 (3%)	–
pN первичной опухоли		
0	11 (28%)	32 (48%)
1	25 (64%)	35 (52%)
Не оценивалось	3 (8%)	–
Метастазы		
Синхронные	16 (41%)	33 (49%)
Метахронные	23 (59%)	34 (51%)
Количество метастазов		
1	9 (23%)	27 (40,3%)
2	9 (23%)	19 (28,4%)
3	4 (10,3%)	8 (12%)
4	4 (10,3%)	3 (4,5%)
≥5	13 (33,3%)	5 (7,5%)

Примечание: ОР – обширные резекции, МР – малые резекции.

Таблица 2.

Сравнение отдаленных результатов в группах обширных и малых резекций печени

Характеристика	ОР (%)	МР (%)	p-value
Количество (n)	39 (36,8%)	67 (63,2%)	
Медиана времени до прогрессирования	8,0 мес.	11,2 мес.	0,476
Медиана общей выживаемости	33,4 мес.	48,9 мес.	0,109
Количество повторных резекций	3 (7,7%)	15 (22,4%)	

Примечание: ОР – обширные резекции, МР – малые резекции, p-value – уровень значимости.

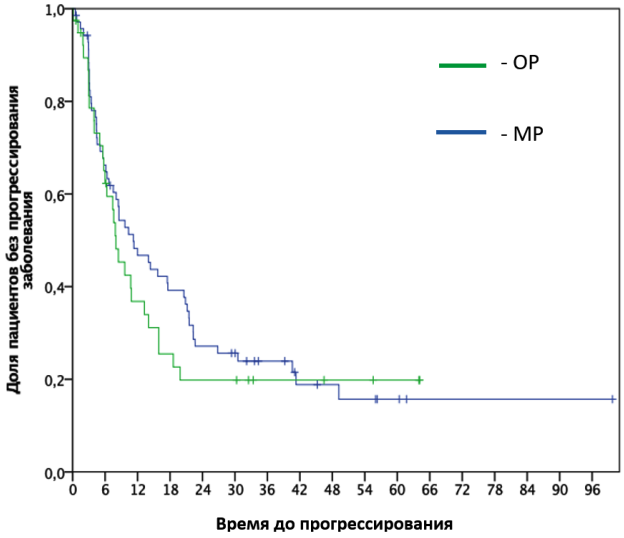


Рис. 2. *Медиана времени до прогрессирования пациентов с метастазами КРР после обширных и малых резекций печени*

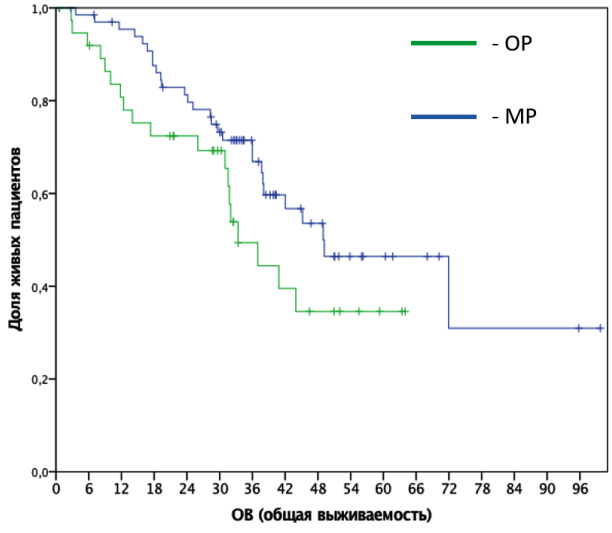


Рис. 3. *Медиана общей выживаемости пациентов с метастазами КРР после обширных и малых резекций печени*

Таблица 3.

Сравнение отдаленных результатов в группах R0 и R1-резекций печени

Характеристика	R0 резекция	R1 резекция	p-value
Медиана времени до прогрессирования:	10,8 мес.	7,4 мес.	0,039
Медиана общей выживаемости:	49,1 мес.	40,8 мес.	0,881

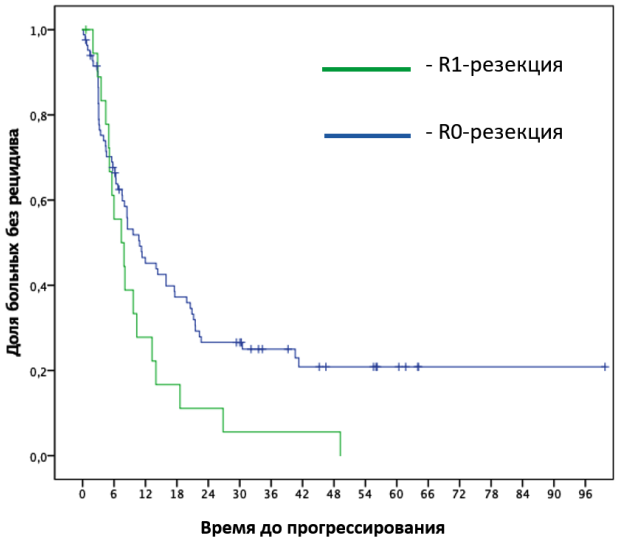


Рис. 4. *Медиана времени до прогрессирования пациентов с метастазами КРР после резекций печени в зависимости от R0/R1-резекции*

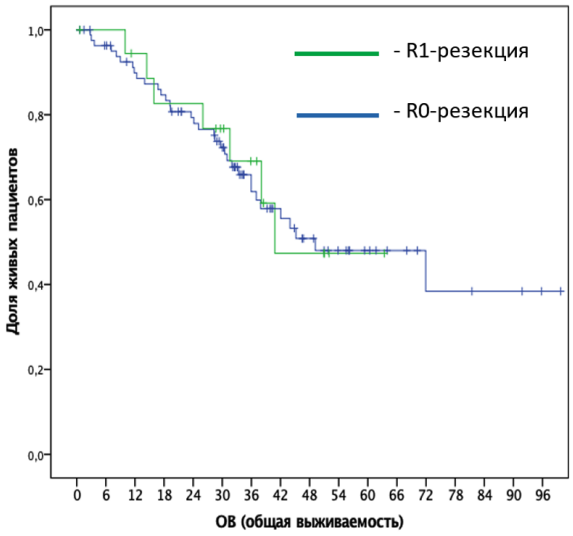


Рис. 5. *Медиана общей выживаемости пациентов с метастазами КРР после резекций печени в зависимости от R0/R1-резекции*

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что частота повторных резекций в случае рецидива заболевания была выше в группе малых резекций (табл. 2).

При анализе выживаемости пациентов в зависимости от наличия опухолевых клеток в крае резекции печени были получены следующие результаты: отмечено достоверное увеличение времени до прогрессирования в группе R0-резекций (10,8 vs 7,4 месяцев, 95% ДИ 25,7–72,5) (рис. 4). Однако разницы между медианами общей выживаемости пациентов при R0 и R1-резекциях выявлено не было (49,1 vs 40,8 месяцев соответственно, 95% ДИ 25,7–72,5) (рис. 5, табл. 3).

Обсуждение

Резекционные вмешательства по-прежнему остаются наиболее эффективной стратегией лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени. В настоящее время резекция печени считается достаточно безопасной операцией, однако уровень осложнений и летальности в случае обширных вмешательств закономерно растет [10]. В последние годы все большее клиническое значение приобретают паренхимосохранные операции, преимуществами которых является меньшая травматичность и лучшая переносимость, а также более выгодные перспективы для выполнения повторных вмешательств в случае появления новых метастазов [11]. Тем не менее некоторые авторы отдают предпочтение обширным резекциям печени, полагая, что большее удаление паренхимы печени может снизить риски прогрессирования в связи с остающимися микрометастазами, повысить частоту R0-резекций, а также увеличить расстояние хирургического края от опухоли [2, 3, 6, 7].

Действительно, результаты первых сравнительных ретроспективных исследований, проведенных в конце XX века, отчетливо продемонстрировали взаимосвязь между шириной края резекции менее 1 см и ухудшением отдаленных онкологических результатов. Более того, именно расстояние от опухоли <1 см долгое время считалось независимым фактором риска прогрессирования в послеоперационном периоде в связи с высокой частотой сосудистой и протоковой инвазии, а также микрометастазами на этом расстоянии от опухолевых узлов [12–15].

Однако дальнейшие исследования, более точные по своей методологии, не подтвердили этой взаимосвязи. Например, по результатам относительно недавнего метаанализа, опубликованного G.A. Margonis в 2018 г., ширина хирургического края в 1 мм трактуется как достаточная и ассоциируется с лучшим прогнозом, чем субмиллиметровый хирургический край (положительный) для метастазов колоректального рака [3].

Схожие выводы продемонстрированы в ретроспективном многоцентровом исследовании T.M. Pawlik и соавт. (2005), по результатам которого пятилетняя выживаемость пациентов с шириной края резекции >1 мм была статистически значимо выше (63,8%) по сравнению с субмиллиметровой (17,1%).

Рецидивы чаще встречались у пациентов с положительными краями резекции (p=0,003), а расстояние от края опухоли никак не влияло на безрецидивную выживаемость. В дополнение к сказанному следует отметить, что общая выживаемость в группе пациентов с отрицательными краями резекции также была одинаковой вне зависимости от ширины края резекции. Таким образом, авторами делается вывод о том, что прогнозируемая ширина края резекции менее 1 см не должна использоваться в качестве определяющего фактора в планировании оперативного вмешательства – достаточным является достижение минимального края резекции, а не широкого [4].

В других работах было показано отсутствие влияния R1-резекции метастазов колоректального рака в печени на частоту местного рецидива и на общую выживаемость в случае прилежания к крупным печеночным сосудам (R1-vasc). Исследование влияния повторной резекции ложа опухоли в случае микроскопического выявления R1-резекции также не дало положительных результатов [3]. В результате отмечается смещение акцента с положительного края резекции на факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятной биологией опухоли, которая ухудшает прогноз (ответ на системную химиотерапию, количество опухолевых узлов и их размеры, распространенность по долям печени, предоперационный уровень РЭА и пр.) [7].

Следующим аргументом сторонников методики анатомических и расширенных резекций печени является снижение риска прогрессирования в связи с микрометастазированием. В проспективном исследовании, проведенном N. Kokudo, сообщается, что при микроскопическом исследовании в 2,0% препаратов были выявлены микрометастазы, причем их распространение в паренхиме в среднем ограничивалось расстоянием 4 мм до края опухоли. А в случае микрометастазирования по сосудисто-секреторным ножкам – расстоянием 5 мм от края опухоли [16]. Таким образом, микрометастазы встречаются нечасто и в большинстве случаев локализуются в непосредственной близости от границы опухолевого узла. По данным указанной работы, соблюдение ширины в 2 мм сопряжено с риском рецидива около 6%, поэтому профилактическое расширение объема резекции не несет пользы, тогда как удаление метастатического узла с минимальной шириной хирургического края является оправданным, если иное невозможно в силу размера, локализации, количества узлов или предыдущих резекций [16].

В настоящее время также широко рассматривается роль современных хирургических инструментов в обеспечении отрицательного края резекции. Так, использование ультразвуковых диссекторов, кавитационных ультразвуковых инструментов (CUSA), биполярных коагуляторов, аргоноплазменной коагуляции, по разным данным, обеспечивает «запас» до края резекции около 5 мм, что делает оценку края резекции недостоверной [11].

Заключение

Проведенный нами анализ результатов лечения больных, перенесших обширные и малые резекции печени по поводу метастазов колоректального рака, показал схожие результаты времени до прогрессирования и общей выживаемости, несмотря на более неблагоприятный прогноз у пациентов с массивным метастатическим поражением.

На наш взгляд, тенденция к увеличению общей выживаемости при малых резекциях печени может быть объяснена, с одной стороны, изначально меньшим опухолевым распространением, позволяющим ограничиться паренхимосохранным вмешательством, с другой – более широкими возможностями выполнения повторных операций на печени в случае прогрессирования заболевания. Однако у отдельных пациентов обширные резекции остаются единственным вариантом полного удаления метастазов в связи с их количеством и локализацией.

Список литературы

1. *Deng, Gang; Li, Hui; Jia, Gui-qing; Fang, Dan; Tang, You-yin; Xie, Jie; Chen, Ke-fei; Chen, Zhe-yu* (). Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis // Cancer Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 14. – P. 6165–6175.

2. *Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J., et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 22. – P. 3677–3683.

3. *Margonis G.A., Sergentanis T.N., Ntanasis-Stathopoulos I., et al.* Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and meta-analysis // Ann Surg. – 2018. – Vol. 267, № 6. – P. 1047–1055.

4. *Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., Curley S.A., Loyer E.M., Muratore A., Mentha G., Capussotti L., Vauthey J.N.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases // Ann Surg. – 2005. – Vol. 241. – P. 715–724.

5. *Donadon, Matteo; Cescon, Matteo; Cucchetti, Alessandro; Cimino, Matteo; Costa, Guido; Pesi, Benedetta; Ercolani, Giorgio; Pinna, Antonio Daniele; Torzilli, Guido* (2017). Parenchymal-Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients' Prognosis: A Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis. Digestive Surgery. – 2017.

6. *Sui C.-J., Cao L.U., Li B., et al.* Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis // Int J Colorectal Dis. – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 939–946.

7. *De Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E., Azoulay D., Castaing D., Adam R.* R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? // Ann Surg. – 2008. – Vol. 248, № 4. – P. 626–637.

8. *Brown K.M., Albania M.F., Samra J.S., Kelly P.J., & Hugh T.J.* (2019). Propensity score analysis of non-anatomical versus anatomical resection of colorectal liver metastases // BJS Open. – 2019. – Vol. 3. – P. 521–531.

9. *Mise Y., Aloia T.A., Brudvik K.W., Schwarz L., Vauthey J.-N., & Conrad C.* Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival // Annals of Surgery. – 2016. – Vol. 263, № 1. – P. 146–152.

10. *Dokmak S., Ftériche F.S., Borscheid R., Cauchy F., Farges O., Belghiti J.* 2012 liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality // HPB (Oxford). – 2013. – Vol. 15. – P. 908–915.

11. *Xiang-Nan Ai, MD,[a] Qiang Zhang, MM,[a] Chang-Guo Jin, MD,[a] Hao Hu, MD,[a] Wen-Xuan Zhang, MM,[a] Zhen-Yu Wu, MM,[a] and Dian-Rong Xiu, MD.* Relationship between hepatic surgical margins of colorectal cancer liver metastases and prognosis: A review // Medicine (Baltimore). – 2024 Feb 9. – Vol. 103, № 6. – P. e37038.

12. *Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R., et al.* Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries // Br J Surg. – 1986. – Vol. 73. – P. 727–31.

13. *Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M., et al.* Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Française de Chirurgie // Br J Surg. – 1997. – Vol. 84. – P. 977-80.

14. *Cady B., Jenkins R.L., Steele G.D. Jr., et al.* Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome // Ann Surg. – 1998. – Vol. 227. – P. 566–571.

15. *Elias D., Cavalcanti A., Sabourin J.C., et al.* Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin // Eur J Surg Oncol. – 1998. – Vol. 24. – P. 174-9.

16. *Kokudo N., Miki Y., Sugai S., et al.* Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection // Arch Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 833–40.

References

1. *Deng, Gang; Li, Hui; Jia, Gui-qing; Fang, Dan; Tang, You-yin; Xie, Jie; Chen, Ke-fei; Chen, Zhe-yu*. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. Cancer Medicine. 2019: 8(14), 6165-6175. Doi: 10.1002/cam4.2515.

2. *Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J., et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol. 2009; 27(22): 3677–3683.

3. *Margonis G.A., Sergentanis T.N., Ntanasis-Stathopoulos I., et al.* Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2018; 267(6): 1047–1055.

4. *Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., Curley S.A., Loyer E.M., Muratore A., Mentha G., Capussotti L., Vauthey J.N.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241: 715-724.

5. *Donadon, Matteo; Cescon, Matteo; Cucchetti, Alessandro; Cimino, Matteo; Costa, Guido; Pesi, Benedetta; Ercolani, Giorgio; Pinna, Antonio Daniele; Torzilli, Guido*. Parenchymal-Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients' Prognosis: A Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis. Digestive Surgery, 2017.

6. *Sui C.-J., Cao L.U., Li B., et al.* Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2012; 27(7): 939–946.

7. *De Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E., Azoulay D., Castaing D., Adam R.* R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg. 2008; 248(4): 626–637.

8. *Brown K.M., Albania M.F., Samra J.S., Kelly P.J., & Hugh T.J.* (2019). Propensity score analysis of non-anatomical versus anatomical resection of colorectal liver metastases. BJS Open. 2019; 3: 521–531. Doi: 10.1002/bjs5.50154.

9. *Mise Y., Aloia T.A., Brudvik K.W., Schwarz L., Vauthey J.-N., & Conrad C.* (2016). Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. Annals of Surgery, 263(1), 146-152. Doi: 10.1097/sla.0000000000001194.

10. *Dokmak S., Ftériche F.S., Borscheid R., Cauchy F., Farges O., Belghiti J.* 2012 liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. HPB (Oxford) 2013; 15: 908-915.

11. *Xiang-Nan Ai, MD,[a] Qiang Zhang, MM,[a] Chang-Guo Jin, MD,[a] Hao Hu, MD,[a] Wen-Xuan Zhang, MM,[a] Zhen-Yu Wu, MM,[a] and Dian-Rong Xiu, MD.* Relationship between hepatic surgical margins of colorectal cancer liver metastases and prognosis: A review. Medicine (Baltimore). 2024 Feb 9; 103(6): e37038. Doi: 10.1097/MD.0000000000037038.

12. *Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R., et al.* Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg. 1986; 73: 727-31.

13. *Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M., et al.* Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Française de Chirurgie. Br J Surg. 1997; 84: 977-80.

14. *Cady B., Jenkins R.L., Steele G.D. Jr., et al.* Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg. 1998; 227: 566-571.

15. *Elias D., Cavalcanti A., Sabourin J.C., et al.* Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol. 1998; 24: 174-9.

16. *Kokudo N., Miki Y., Sugai S., et al.* Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg. 2002; 137: 833-40.

© Е.Г. Шачинов и др., 2024
УДК 616.36-006.6:615.849.1
ББК 55.694.135-56
DOI: 10.31917/2502118

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Е.Г. Шачинов, Н.А. Петров, О.В. Федун

METHODS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIVER TUMORS

Е.Г. Шачинов
Врач-хирург, заведующий ОРХМДиЛ, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
Н.А. Петров
Врач-хирург ОРХМДиЛ.
О.В. Федун
Врач-хирург ОРХМДиЛ.

E.G. Shachinov
Surgeon, Head of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.
N.A. Petrov
Surgeon of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
O.V. Fedun
Surgeon of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

За последние два десятилетия методы интервенционной радиологии стали неотъемлемой составляющей лечения первичных и метастатических опухолей печени.

Интервенционная радиология сегодня располагает широким спектром диагностических и лечебных малоинвазивных технологий, которые используются как самостоятельные варианты лечения или в сочетании с другими методами терапии онкологических пациентов. Развитие и все более широкое внедрение интервенционной радиологии в клиническую практику позволяют добиться результатов лечения, сопоставимых с классической хирургией.

Целью настоящей работы является обзорное представление возможностей и методов интервенционной радиологии в лечении первичных и метастатических опухолей печени. Приведены описание и классификация методик, краткие исторические обзоры их становления и показания к проведению той или иной процедуры.

Ключевые слова: *интервенционная радиология, плоскодетекторная компьютерная томография, химиоэмболизация, энергетическая абляция, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатический рак печени.*

Over the past two decades, interventional radiology techniques have become an integral part of the treatment of primary and metastatic liver tumors.

Today, interventional radiology has at its disposal a wide range of diagnostic and therapeutic minimally invasive technologies that are used as stand-alone treatment options or in combination with other therapies for cancer patients. The development

and increasing adoption of interventional radiology in clinical practice makes it possible to achieve treatment results comparable to classical surgery.

The aim of the present work is to provide an overview of the possibilities of interventional radiology methods in the treatment of primary and metastatic liver tumors. The description of techniques, brief historical reviews, classifications and indications for their performance are given.

Key words: *interventional radiology, plane detector computed tomography, chemoembolization, energy ablation, hepatocellular carcinoma, metastatic liver cancer.*

Интервенционная радиология в онкологии: краткий исторический экскурс

Интервенционная радиология (ИР) – это относительно новое, динамично развивающееся направление современной медицины, сочетающее широкие возможности лучевой диагностики с опытом применения разнообразных малоинвазивных лечебно-диагностических вмешательств [1]. Своим появлением ИР обязана как практикующим врачам, так и физиологам. Постоянно растущая потребность в новых малоинвазивных технологиях, а также развитие инструментальной базы также послужили стимулом к развитию ИР.

Толчком к созданию и развитию ИР послужили открытия и практические разработки, подробно рассмотренные в статье академика Б.И. Долгушина, к публикациям которого мы и отсылаем всех заинтересованных читателей. Также этой теме было посвящено несколько иных весьма интересных публикаций [1–7].

Исторически можно выделить следующие основные этапы становления ИР:

1964 г. – Первая ангиопластика.

1966 г. – Сосудистая эмболизация в лечении мальформаций и опухолей.

1969 г. – Первое сосудистое стентирование.

1972 г. – Селективная гемостатическая эмболизация.

1977–1983 гг. – Эмболизация при гепатоцеллюлярном раке и метастазах печени

1980 г. – Первое применение метода криодеструкции в эксперименте.

1980 г. – Разработка инструментария для билиарной интервенции.

1982 г. – Чрескожное формирование портосистемного шунта (TIPS).

1983 г. – Имплантация стентов, расширяемых баллоном.

1985 г. – Имплантация саморасширяющихся стентов.

1990-е гг. – Внедрение радиочастотной термоабляции при опухолях печени и др. локализаций.

2000–2010 гг. – развитие и внедрение различных технологий энергетической абляции, широкое применение трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами.

Развитие ИР в отечественной онкологии имело определенную специфику, однако можно назвать ряд фундаментальных публикаций и исследований, которые внесли значимый вклад в ИР во всем мире [6].

Интервенционная радиология: основные принципы классификации

Единой системы классификации методов ИР на сегодняшний день не существует. Широкий спектр современных ИР-вмешательств в онкологии можно классифицировать по нескольким основным направлениям.

1. По задачам:
- диагностические вмешательства;
- лечебно-диагностические вмешательства;
- специальное противоопухолевое лечение;
- симптоматическое лечение.

2. По методологии:
- внесосудистые вмешательства (различные пункционные методики; технологии, направленные на восстановление проходимости полых органов и трубчатых структур; окклюзии патологических соустий);
- внутрисосудистые методики (химиоинфузия, эмболизация, химиоэмболизация, имплантация сосудистых систем порт-катетер, кава-фильтров, извлечение инородных тел из сосудов);
- сочетание технологий.

3. Применительно к диагностике и специальному противоопухолевому лечению первичных и метастатических опухолей печени чаще всего используются:
- диагностическая ангиографически-ассистированная плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ);
- прицельная биопсия опухолей, в т.ч. под контролем ПДКТ;
- селективная химиоэмболизация печеночных артерий;
- чрескожная энергетическая абляция опухолей.

Плоскодетекторная компьютерная томография

Первые ангиографические установки с возможностью проведения ПДКТ были выпущены на рынок в 2004 г. и моментально вызвали большой интерес у специалистов, работающих в области интервенционной онкологии. Уникальность ангиографических комплексов с возможностью проведения ПДКТ заключалась в том, что они давали возможность выполнять как рентгеноскопию, рентгенографию и цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА), так и компьютерную томографию (КТ) в одной рентгеноперационной, на одном операционном столе. Полученные 3D-массивы данных стали использоваться не только

для визуализации, но и для стереотаксической навигации в режиме реального времени при проведении эндоваскулярных, чрескожных, внутрипросветных и комбинированных интервенционно-радиологических вмешательств. С внедрением ПДКТ в интервенционную радиологию (рентгенохирургию) пространство в рентгеноперационной перестало быть двухмерным – оно стало трехмерным, при этом трехмерным в режиме реального времени. Благодаря этому ПДКТ на С-дуге за относительно короткий срок из никому не известного метода лучевой визуализации превратилась в мощный комплекс различных визуализационных и навигационных технологий, позволивших в настоящее время значительно повысить безопасность и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с многими сердечно-сосудистыми, онкологическими и другими заболеваниями [7–9].

В настоящее время ПДКТ ежедневно и широко используется во многих рентгеноперационных онкологических учреждений.

По способу контрастирования можно выделить следующие варианты ПДКТ:

- с внутриартериальным контрастированием;
- с внутривенным контрастированием;
- с контрастированием несосудистых структур;
- без контрастирования;
- сочетание методик.

Все виды контрастирования значительно информативны в различных клинических ситуациях при проведении интервенционно-радиологических вмешательств. Однако наиболее информативным из всех остается внутриартериальное контрастирование. Данная методика значительно расширяет диагностические возможности ангиографии, оптимизирует методы локорегионарной терапии, упрощает проведение всех диагностических вмешательств, основанных на комбинации МСКТ и ангиографии.

По целям применения ПДКТ классифицируется следующим образом:

- предоперационная диагностика;
- интраоперационная навигация;
- контроль адекватности операции;
- оценка эффекта на проведенное лечение.

Основными показаниями к выполнению ПДКТ с внутриартериальным контрастированием на сегодняшний день являются:

- оценка артериальной анатомии печени, коллатерального и «паразитарного» кровотока;
- диагностика опухолей различной васкуляризации в печени;
- выявление сосудов, питающих опухоль, во время проведения трансартериальной эмболизации;
- оценка ответа на лечение по критериям EASL, RECIST и mRECIST;
- визуализация «невидимых» опухолей печени для локальной терапии.

Применительно к опухолям печени наиболее распространенными задачами применения ПДКТ являются:

- диагностическая ангиографически-ассистированная ПДКТ, которая позволяет максимально точно определить объем поражения печени, уточнить артериальную анатомию, что, в свою очередь, влияет на определение тактики хирургического лечения пациента;
- выполнение прицельной ангиографически-ассистированной биопсии опухолей печени под контролем ПДКТ в случае недостаточной визуализации по ультразвуковым методам или технически и анатомически «сложных» локализаций;
- суперселективная химиоэмболизация опухолей печени (сс-ХЭПА). ПДКТ до сс-ХЭПА позволяет достоверно определить объем поражения и выявить ветви печеночных артерий, питающие опухоль, а также определить объем перфузии опухолевых узлов. После выполнения ХЭПА с помощью ПДКТ можно оценить эффективность выполнения вмешательства;
- различные виды стереотаксической ангиографически-ассистированной энергетической абляции опухолей печени под контролем ПДКТ. Методика позволяет оценить расположение криозондов или антенн для микроволновой абляции в опухоли в режиме реального времени и адекватность зоны после абляции, а также осуществить контроль кровотечения после вмешательства.

Таким образом, ПДКТ представляет собой совокупность современных технологий лучевой визуализации и навигации, способных значительно облегчить проведение и повысить эффективность ИР-вмешательств [7].

Биопсия опухолей печени под контролем ПДКТ

Биопсии опухолей печени относятся к пункционным внесосудистым вмешательствам. В современной онкологии принципиальным моментом планирования максимально эффективного лечения является определение морфологической, молекулярно-биологической и генетической природы опухоли. Но и в таких принципиальных моментах есть исключения. Гепатоцеллюлярный рак – единственное злокачественное новообразование печени, диагноз которого, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, можно установить, не прибегая к пункционной биопсии, – учитывая только данные методов лучевой диагностики с контрастным усилением у пациентов с циррозом печени [10]. Вопрос, как получить достаточный опухолевый материал для вышеперечисленных исследований сегодня все чаще решается с помощью чрескожной биопсии и все реже – эксцизионными методами. Современные возможности аппаратуры и программного обеспечения в составе рентгеноперационных таковы, что локали-

заций, недоступных для чрескожных биопсий под лучевыми методами контроля (УЗИ, ПДКТ), остается все меньше. Чувствительность метода пункционной биопсии печени по данным литературы варьирует от 74% до 93%, так как данная методика является оператор-зависимой [11].

Особое место в диагностике труднодоступных образований печени отдается чрескожной биопсии под контролем ПДКТ. За 2020–2024 гг. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДиЛ) онкологического центра им. Н.П. Напалкова выполнено 26 ангиографически-ассистированных чрескожных биопсий образований печени под контролем ПДКТ (первичная опухоль+метастазы). Первым этапом выполняли ангиографически-ассистированную ПДКТ из бассейна печеночных артерий, определяли целевой опухолевый узел. Далее с использованием системы стереотаксической навигации выполняли построение траектории таргетирования. При необходимости в процессе продвижения биопсийной иглы к целевому узлу производили повторное сканирование для уточнения положения инструмента. После достижения зоны интереса выполняли контрольную ПДКТ-артериографию для подтверждения нахождения иглы в опухолевом узле. После забора материала осуществляли контроль кровотечения с использованием как прямой ангиографии, так и ПДКТ-артериогепатикографии. В 24 из 26 случаев (92%) объем полученного материала был информативен и достаточен для проведения иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Серьезных осложнений нами зафиксировано не было, в т.ч. по причине выполнения ангиографически-ассистированного ПДКТ-контроля за кровотечением после выполненного вмешательства. По нашему мнению, данный вариант биопсии – это единственная альтернатива верификации без «большой хирургии».

Химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА)

ХЭПА является широко распространенным методом регионарной химиотерапии в лечении первичных и метастатических опухолей печени. Методика позволяет создать непосредственно в опухолевой ткани высокую концентрацию лекарственных препаратов, достаточную для терапевтического эффекта, и значительно снизить системное воздействие на организм больного. Дополнительная окклюзия артерий печени увеличивает время нахождения препарата непосредственно в метастатических узлах, усиливая лечебный эффект. В ряде случаев ХЭПА позволяет перевести неоперабельных пациентов в разряд операбельных.

ХЭПА берет свое начало в 1970-х гг. Ее развитие можно разделить на три этапа.

В 1973 г. доктор из Франции К. Регенсберг (C. Regensberg) с коллегами разработали методику рентгенэндоваскулярных эмболизаций, питающих опухоль ветвей печеночной артерии смесью кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. Были опубликованы результаты 250 эмболизаций печеночной артерии у пациентов с метастазами в печень [12]. Официальными авторами ХЭПА являются японские ученые во главе с Р. Ямада (R. Yamada). Ученые вводили в ветвь печеночной артерии, питающей опухоль, желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомицина С или 20 мг доксорубицина при нерезектабельных гепатомах. Полученные данные были опубликованы в 1979 г. Недостатком методики была низкая абсорбирующая способность желатиновой губки и быстрое ее растворение, что снижало время воздействия химиотерапевтического препарата на опухоль.

В 1982 г. Т. Конно (T. Konno) с соавторами разработали и впервые применили масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА), используя липиодол и химиопрепарат [13]. Установлено, что липиодол – масляный йодированный сложный эфир, выделенный из масла маковых зерен, – способен проникать в опухоли (такие, как первичная гепатоцеллюлярная карцинома и метастазы кишечного и нейроэндокринного рака в печень) и задерживаться в них. Было обнаружено, что липиодол способен на длительное время накапливать химиопрепараты, что позволяло достигнуть двойного эффекта – эмболизации артерий с прекращением кровотока в опухоли и ее некроза, а также увеличения времени нахождения химиопрепарата в области поражения.

В 1992 г. японским автором Дж. Окамура (J. Okamura) были опубликованы результаты большого нерандомизированного исследования 8510 пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Группа исследователей выполняла МХЭПА (Липиодол+различные цитостатические препараты) и дополнительно вводила гемостатическую губку с целью выраженной редукции кровотока. Авторы отметили увеличение медианы выживаемости в данной группе пациентов до 34 месяцев [2]. В то же время большинство многоцентровых исследований, несмотря на большее число лечебных эффектов, не выявили статистически значимого увеличения продолжительности жизни пациентов с метастазами колоректального рака в печень при МХЭПА по сравнению с внутривенным путем введения.

Новым этапом развития метода химиоэмболизации было открытие и внедрение в клиническую практику микросфер.

Ниже мы будем опираться на литературные данные, представленные в формате презентаций во время проведения курсов повышения квалификации онкологов Российской Федерации, ежегодно проводимых на базе ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В 2006 г. доктор Хонг К. (Hong K.) с коллегами провели на кроликах исследование динамики накопления доксорубицина в опухолевой ткани, степени некроза

опухоли, а также концентрации химиопрепарата в системном кровотоке при различных методах его введения. Авторы сделали выводы, что введение лекарственно-насыщенных эмбосфер позволило снизить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке на 82% по сравнению с химиоинфузией, основанной на механической эмболизации. Концентрация химиопрепарата в системном кровотоке была также меньше, чем та, что наблюдалась при выполнении МХЭПА с механическим компонентом, однако эта разница не была статистически достоверной. Только в группе животных с ХЭПА с микросферами был выявлен полный некроз всей опухолевой ткани на седьмые сутки после эмболизации. В 2006 г. появилось первое сообщение о промежуточных результатах лечения ГЦР у 27 больных с циррозом класса А по Чайлд-Пью (Child-Pugh) [14]. Его авторы, Мария Валера и коллеги (M. Varela et al.), констатировали, что через шесть месяцев от начала терапии на лечение ответило 75% больных. При медиане наблюдения больных 27,6 мес., одно- и двухлетняя выживаемость составила 92,5 % и 88,9% соответственно. Дж. Ламмер с коллегами (J. Lammer et al.) в 2009 г. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивавшего эффективность ХЭПА с лекарственно насыщаемыми эмбосферами (ЛНЭ) и классической масляной ХЭПА с доксорубицином, выполненных у 212 пациентов с ГЦР. Полный/ частичный ответ и стабилизация чаще отмечались в группе ХЭПА-ЛНЭ (27%, 52% и 63%) по сравнению с группой пациентов, получавших классическую ХЭПА (22%, 44% и 52% соответственно). При этом в группе ХЭПА-ЛНЭ отмечалось значительно меньше осложнений (особенно осложнений, обусловленных системной токсичностью доксорубицина), чем во второй группе. В 2011 г. Г. Маленштейн с соавторами (H. Malenstein et al.) опубликовали данные II фазы исследования, в котором было проведено сравнение безопасности и эффективности ХЭПА-ЛНЭ (HepaSphereTM, насыщенные доксорубицином) и классической ХЭПА в лечении нерезектабельного ГЦР у 30 больных. Ответ на лечение по критериям RECIST в группах ХЭПА-ЛНЭ и ХЭПА наблюдался в 77% и 92% случаев, прогрессирование в 23% и 8% соответственно; при этом разница не была статистически достоверной. В то же время пик концентрации доксорубицина в плазме крови был в четыре раза ниже в группе ХЭПА-ЛНЭ по сравнению с группой ХЭПА (495+294 нг/мл и 1928+561 нг/мл соответственно), что отразилось на значительном снижении системной токсичности в первой группе (25% и 57% соответственно).

ХЭПА-ЛНЭ с микросферами DC BeadTM, насыщенными иринотеканом, показала высокую эффективность как метод лечения метастатического поражения печени. Так, М. Боуэр с соавторами (M. Bower et al.) в 2010 г. выполнили 90 ХЭПА-ЛНЭ у 55 пациентов с метастазами КРР. Через 6 мес. объективный ответ, стабилизация и прогрессирование были отмечены у 42%, 54% и 4% пациентов соответственно. При этом у 20% больных (n=17) удалось перевести поражение печени в резектабельную стадию, после чего эти пациенты подверглись оперативному лечению или радиочастотной абляции. В том же 2010 г. Дж. Фьорентини и соавт. (G. Fiorentini et al.) было опубликовано рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности ХЭПА-ЛНЭ в сравнении с системной химиотерапией. В исследование были включены 74 пациента с прогрессированием метастазов КРР после двух линий системной химиотерапии, которые были рандомизировны на две группы. Первой из них провели два цикла ХЭПА-ЛНЭ с DC BeadTM, насыщенных иринотеканом, с интервалом в 1 мес., второй – 8 курсов FOLFIRI с интервалом в две нед. Число ответов на лечение в группе ХЭПА-ЛНГ и группе FOLFIRI составило 70% и 20%, время до прогрессирования – 225 и 94 дня, двухлетняя выживаемость – 38% и 18%, медиана выживаемости – 690 и 482 дня соответственно. При этом ранние токсические осложнения 3-4 степени отмечались значительно чаще в первой группе больных (80% и 20% соответственно), в то время как поздние токсические осложнения 2-4 степени значительно чаще возникали во второй группе (20% и 80% соответственно). Улучшение качества жизни в три раза чаще отмечалось у пациентов первой группы (60% и 22% соответственно), при этом общая стоимость лечения у пациентов, получавших ХЭПА-ЛНЭ, была ниже.

В настоящее время существуют 2 типа микросфер иностранного производства: сверхабсорбирующие Hepasphere и микросферы DC Bead, которые являются первыми пренасыщенными микросферами. Оба продукта являются производными поливинилалкоголя и были созданы путем полимеризации его макромеров с N-акриламидоаминоацетатдегидом и сульфонатом 2-акриламидо-2-метилпропана. В результате данного преобразования частицы PVA приобрели свойства гидрогеля и оказались способны путем ионообмена впитывать в себя большие дозы химиотерапевтических средств. При использовании микросфер в опухоли достигается тройной эффект: доставка химиопрепарата, механическая эмболизация за счет слипания микросфер в прекапиллярном русле и продолжительное контролируемое высвобождение препарата.

С 2021 г. все больше отечественных центров берут на вооружение микросферы отечественного производства «Сфера-Спектр». Группа исследователей во главе с академиком РАН Б.И. Долгушиным в 2022 г. опубликовала результаты их применения. Авторы констатировали, что ХЭПА отечественными микросферами является безопасным методом лечения больных со злокачественными опухолями печени. Отмечена низкая частота интраоперационных реакций и послеоперационных осложнений средней степени тяжести. Осложнение в виде формирования внутрипеченоч-

ного абсцесса наблюдалось только в одном случае (3,1%), что сопоставимо с данными, представленными в специальной литературе (0,1–4,5%) [15, 16]. Технический успех трансартериальной химиоэмболизации с использованием насыщаемых цитостатиком микросфер отечественного производства «Сфера-Спектр» составил 96,8%. Непосредственные результаты артериальной химиоэмболизации насыщаемыми микросферами отечественного производства у больных со злокачественными опухолями печени следует признать удовлетворительными. Тотальный некроз опухоли был отмечен у 18,7% пациентов. Отсутствие летальных исходов, невысокая частота осложнений и умеренно выраженная токсичность позволяют рассматривать артериальную химиоэмболизацию насыщаемыми микросферами отечественного производства «Сфера-Спектр» наряду с зарубежными аналогами в качестве метода выбора в лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени [15].

Подведем итоги. В связи с доказанной высокой эффективностью ХЭПА может являться методом выбора при лечении неоперабельных отягощенных пациентов с гепатоцеллюлярным раком и с нерезектабельными метастазами в печени, а также одним из этапов комплексного лечения пациентов.

Чрескожная энергетическая абляция

Золотым стандартом терапии злокачественных опухолей печени, особенно метастатической природы, по-прежнему остается классическая хирургия. Однако несмотря на постоянное развитие хирургических технологий, существует большая группа онкологических больных, которым по объективным причинам не могут быть выполнены радикальные оперативные вмешательства. В то же время проведение полной или частичной циторедукции опухоли тем или иным минимально-инвазивным способом у данной категории больных может быть вполне оправданным и способствовать увеличению общей продолжительности их жизни [17, 18].

Реализовать на практике идею «лечения огнем» нерезектабельных злокачественных опухолей паренхиматозных органов, о которой упоминал еще Гиппократ почти 2500 лет назад, удалось только в конце XX – начале XXI веков, когда были созданы платформы, способные генерировать, передавать и в дальнейшем локально использовать различные виды энергии с целью деструкции опухолей путем чрескожной установки в них тонких аппликаторов практически в любой точке человеческого организма [17, 19].

Вслед за появлением соответствующей аппаратуры стремительно стало развиваться новое направление малоинвазивного противоопухолевого лечения – чрескожная энергетическая абляция опухолей. Тогда же были сформулированы пять основных принципов абляции:

1. установка аппликаторов (диаметром не более 13 G или 2,45 мм) осуществляется чрескожно непосредственно в опухолевый узел;
2. на всех этапах используется тщательный лучевой контроль;
3. абляция осуществляется с использованием того или иного вида энергии;
4. локализация, размеры и форма зоны абляции непосредственно контролируются человеком, выполняющим вмешательство;
5. некротизированная опухоль остается в организме человека in situ [17, 18].

Таким образом, можно дать определение чрескожной энергетической абляции опухолей как совокупности минимально-инвазивных технологий, направленных на полное уничтожение или значительное разрушение опухолевой ткани посредством воздействия на нее различных видов энергии, передаваемой в зону интереса через специальные интерстициальные аппликаторы, устанавливаемые в опухоль чрескожно с использованием тех или иных методов лучевой визуализации [18].

Показания к использованию различных видов чрескожной абляции для лечения нерезектабельных опухолей печени постоянно расширяются. Непрерывно совершенствуются рекомендации по использованию тех или иных видов энергии в различных клинических ситуациях. Так, если в 2000-е годы основным видом чрескожной терапии считалась радиочастотная абляция, то в последнее время все шире используются микроволновая абляция и криоабляция, имеющие ряд существенных преимуществ перед другими методами локального воздействия.

Все виды абляции можно разделить на две большие группы. К первой относятся технологии, в основе которых лежит термическое воздействие на ткани. Воздействие может быть как гипертермическим (радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция, лазерная абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия), так и гипотермическим (криоабляция). Вторую группу технологий энергетической абляции составляют методики, в основе которых лежит нетермическое повреждение клеток и к которым относятся интерстициальная фотодинамическая абляция и необратимая электропорация [18].

Радиочастотная абляция

Первый опыт использования радиочастотной абляции для лечения мелких узлов гепатоцеллюлярного рака описан С. Росси с соавт. (S. Rossi et al.) в 1995 году [19].

Радиочастотная абляция – метод локальной деструкции ткани, в основе которого лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока (400–500 кГц), подводимого посредством электродов под контролем различных методов визуализации.

Преимуществами РЧА являются относительная простота генерации и транспортировки энергии, низкая стоимость оборудования и расходных материалов, а также небольшой диаметр аппликаторов (18–21 G, или 1,25–0,8 мм) [20–24]. Частота развития местного рецидива в зоне проведения РЧА зависит от размеров опухолевого образования и составляет 6,6–66,7% за 12–49 мес. наблюдения [25–27]. По данным литературы, наилучшие результаты данного вида лечения достигаются при наличии солитарного опухолевого образования в печени максимальным размером до 5 см либо 3 и менее опухолевых образований диаметром до 3 см. В данных случаях трех- и пятилетняя общая выживаемость больных ГЦР на фоне цирроза печени класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения РЧА составляет 60–78% и 50–64% соответственно [28]. По данным Т. Руэрс с соавт. (T. Ruers et al.), данную процедуру можно проводить и у пациентов с печеночными метастазами КРР числом до 6 и размерами до 6 см; при этом трех- и пятилетняя общая выживаемость составляет 28–46% и 25–46% соответственно [25]. В 2013 г. И.С. Ким с соавт. (Y.S. Kim et al). опубликовали результаты применения чрескожной РЧА в качестве первой линии терапии у 1305 больных ГЦР в случаях наличия солитарного опухолевого очага размером до 5 см или мультифокальной опухоли, число очагов которой не превышало 3 и максимальным размером до 3 см. Средний размер опухолей печени составил 2,2 см. Период наблюдения варьировал от 0,4 до 146,6 мес. (медиана 33,4 мес.). Медиана выживаемости составила 75 мес, а десятилетняя общая выживаемость достигла 32,3% [29]. Ряд авторов указывает на эффективность выполнения РЧА у больных ГЦР печени в качестве промежуточного этапа лечения в период ожидания ими пересадки органа [25].

У РЧА есть и несколько основных недостатков: относительно небольшая генерируемая зона некроза (4–6 см); высокая зависимость от эффекта теплоотведения (невозможна полная абляция опухолей, прилежащих к сосудам диаметром более 3 мм); необходимость использования дисперсионного электрода и осложнения, связанные с этим; невозможность одновременного использования нескольких аппликаторов; невозможность оценки зоны абляции под УЗИ во время процедуры (в связи с парообразованием); плохо предсказуемая зона абляции и большая длительность процедуры [17, 20–24].

Таким образом, РЧА является наиболее изученным видом чрескожной энергетической абляции, широко используемым в практической медицине для лечения злокачественных опухолей печени. В то же время РЧА имеет ряд существенных ограничений, которые не могут быть преодолены в ближайшее время в силу технологических особенностей работы данной системы. Кроме того, механизмы биологического воздействия РЧА на ткани имеют ряд уникальных особенностей, способствующих стимуляции системного противоопухолевого иммунитета. Это делает метод перспективным для его дальнейшего использования в комбинации с различными методами иммунотерапии рака. РЧА является первым методом, показавшим свою высокую эффективность для лечения ряда злокачественных опухолей и рассматривается как «стандарт», с которым принято сравнивать остальные виды чрескожного энергетического воздействия.

Микроволновая абляция

Чрескожная микроволновая абляция (МВА) впервые была применена для лечения опухолей печени Т. Секи (Seki T. et al.) в 1994 году, однако ее широкое внедрение в клиническую практику заняло значительно больше времени, чем внедрение РЧА [19, 30]. В отличие от РЧА, при которой интерстициальный электрод является активным источником энергии, а нагрев тканей происходит путем диффузии, при МВА аппликатор выполняет функцию антенны, излучающей электромагнитную энергию (передаваемую от генератора по волноводу) непосредственно на весь объем тканей, что приводит к их прямому нагреву. Излучаемая энергия в диапазоне 915 МГц или 2,45 ГГц вызывает вращение находящихся в тканях полярно заряженных молекул (главным образом, воды), в результате чего под действием силы трения происходит преобразование кинетической энергии в тепловую (эффект вращающихся диполей). Принципиально иной механизм реализации микроволновой энергии в тканях дает МВА ряд существенных преимуществ по сравнению с радиочастотной и лазерной абляцией. Так как микроволны способны беспрепятственно проникать в любые ткани организма, в том числе через обезвоженные и обугленные структуры, МВА практически не зависит от эффекта выпаривания тканей. Поэтому при ее проведении ткани могут быть нагреты до очень высоких температур, превышающих 1500 С°. В практической работе это дает возможность создавать большие (диаметром до 8 см) зоны некроза за очень короткое время (2–8 мин), а также снизить зависимость абляции от эффекта теплоотведения (возможна полная деструкция опухолей, прилежащих к сосудам диаметром до 10 мм) [17, 21–24, 30]. По сравнению с РЧА, преимуществом микроволновой абляции является возможность одновременного использования нескольких антенн, что позволяет: 1) воздействовать на опухоль большого диаметра путем параллельной установки в нее нескольких аппликаторов, чтобы создать перекрывающиеся зоны некроза; 2) использовать эффект синергии, располагая рядом несколько аппликаторов; 3) конфигурировать зону абляции опухолей неправильной формы; 4) одновременно лечить несколько новообразований, значительно сокращая общее время вмешательства [21–24].

Основным недостатком технологии является сложность передачи больших объемов энергии, связанная с интенсивным нагревом волноводов и антенн. Это

приводит к необходимости использования различных видов внутреннего охлаждения шафта с целью снижения риска ожога смежных органов и кожи. Следствием этого является все еще достаточно большой диаметр аппликаторов (14–17 G, или 2,1–1,5 мм), громоздкие волноводы и достаточно высокая цена практического использования. Общим недостатком всех гипертермических методов воздействия остается плохая ультразвуковая визуализация зоны абляции как в процессе вмешательства, так и сразу после его окончания, связанная с интенсивным внутритканевым парообразованием.

С точки зрения отсроченного, или непрямого повреждения тканей, МВА является очень слабым стимулятором местного воспаления и практически не влияет на формирование противоопухолевого иммунитета. В настоящее время МВА является второй после РЧА технологией, получившей широкое применение для лечения опухолей печени. Особенности методики позволяют надеяться на ее высокую эффективность для лечения новообразований диаметром более 3 см, а также опухолей, прилежащих к крупным сосудам (диаметром более 3 мм).

По данным литературы, частота развития местного рецидива после МВА злокачественных опухолей печени составляет 2,7–45,7% [25, 31–33]. Медиана общей выживаемости пациентов с метастазами КРР в печень после проведения МВА достигает 36,3 мес., больных ГЦР – 38,3 мес. [32, 33]. Показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости больных первичным раком печени составляют 60% и 27% соответственно [31, 32]. Проведение МВА в комбинации с ХЭПА позволяет достигать медианы выживаемости больных первичным раком печени в 42,6 мес [34].

Интерстициальная лазерная абляция

Интерстициальная лазерная абляция – первый метод энергетической абляции, который был применен на практике в 1983 году С.Дж. Боуэном (Bown S.G. et al.) для лечения опухолей печени [17, 19, 35]. До настоящего времени метод не получил широкого применения в связи с серьезными ограничениями его практического использования. Принцип лазерной абляции основан на трансформации электромагнитной энергии светового пучка, передаваемого по оптоволоконному световоду от источника на диффузер или концевой излучатель аппликатора, в тепловую энергию, вызывающую прямой нагрев прилежащих тканей до температуры 1200 С° и выше. Это приводит к развитию коагуляционного некроза. К преимуществам лазерной абляции относятся небольшой диаметр аппликаторов, не превышающий 17–21 G (1,5–0,8 мм), возможность одновременного использования нескольких световодов, а также полная совместимость с МРТ (аппликатор и система передачи энергии не содержат металлических частей). Поэтому одним из перспективных направлений данного вида абляции считается возможность ее использования для лечения небольших, но критически расположенных опухолей под контролем МРТ с применением режима МР-термометрии. Главным же недостатком технологии является небольшая глубина проникновения лазерной энергии в окружающие ткани в связи с ее быстрой абсорбцией, а также неспособность световой энергии проникать через обезвоженные и/или обугленные структуры. Максимальная зона абляции, создаваемая одним аппликатором, не превышает 1–2 см в диаметре, что значительно меньше зоны абляции, возникающей при РЧА и тем более при МВА. Именно поэтому, несмотря на простоту генерации и передачи энергии, а также относительно низкую стоимость, интерстициальная лазерная абляция изучена ныне достаточно слабо. Она не получила широкого распространения и в настоящее время используется только в нескольких высокотехнологичных медицинских центрах Европы для лечения опухолей печени, легких и мягких тканей [17, 19, 35].

По данным литературы, технический успех лазерной абляции достигается в 99% случаев, летальность составляет 0,8%, а осложнения (повышение уровня печеночных ферментов и билирубина) развиваются у 0,1–3,5% больных. Частота развития местного рецидива после процедуры составляет 5,2–10% при шестимесячном наблюдении. Случаев развития имплантационных метастазов после лазерной абляции не было отмечено [36]. Наилучшие результаты воздействия достигаются при лечении первичных и вторичных опухолевых образований печени размерами до 5 см. По результатам биопсии полная абляция одиночного опухолевого образования печени максимальным размером до 5 см или 3 (и менее) очагов диаметром до 3 см достигается в 81,1–97% случаев [37]. Медиана выживаемости пациентов с колоректальными метастазами в печени достигает 54 мес, а пятилетняя общая выживаемость составляет 10–37% [38]. По данным Дж.Дж. Ди Костанцо и соавторов (G.G. Di Costanzo et al.), одно-, трех- и пятилетняя выживаемость больных первичным раком печени на фоне цирроза класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения лазерной абляции солитарного опухолевого образования диаметром до 5 см или 3 и менее узлов размерами до 3 см составляет 94% и 80%, 41%, медиана выживаемости – 3,5 года [25, 39].

Интерстициальная ультразвуковая абляция (высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия)

Впервые идея чрескожного использования ультразвуковой энергии для гипертермической абляции опухолей была высказана К. Хайнайнен (Hynynen K.) в 1992 году, а в 1993 году им же была предложена первая экспериментальная модель интерстициального ультразвукового аппликатора [40]. Рабочий принцип метода заключается в том, что поглощение высокоинтенсивной ультразвуковой энергии, генерируемой

интерстициальным трансдьюссером в диапазоне 3–11 МГц, сопровождается очень быстрым нагревом окружающих тканей до температуры 60–900 С°. Это приводит к развитию коагуляционного некроза во всем объеме тканей, подвергнутых воздействию. В 1998 году К. Лафон с соавт. (Lafon C. et al.) впервые использовали in vivo ультразвуковой аппликатор диаметром 3,8 мм, что позволило им за очень короткое время (20 сек) создавать зону некроза диаметром до 2 см в печени здоровых свиней. Ультразвуковая абляция имеет несколько уникальных преимуществ перед другими видами энергетического воздействия [40]. Трансдьюссер аппликатора можно использовать не только для абляции, но и для визуализации тканей, что может значительно упростить его точное позиционирование в опухолях небольшого диаметра – особенно если они располагаются в подвижных и смещаемых областях. Кроме того, ультразвуковая визуализация возможна одновременно с проведением абляции, что позволяет в режиме реального времени следить за ходом процедуры. Очень быстрый прогрев тканей значительно снижает диффузию и конвекцию тепла, что способствует формированию четко отграниченной зоны некроза и сокращает время вмешательства. Несмотря на очевидные преимущества, основным недостатком систем для ультразвуковой абляции является пока еще очень большой диаметр аппликаторов.

В настоящее время показано, что наилучшие результаты лечения достигаются при локальном ультразвуковом лечении опухолей с максимальным размером до 3 см: инструментальные признаки полной абляции опухоли определяются в 93,3% случаев, показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости больных первичным раком печени после проведения HIFU-терапии достигают 97,4%, 88,2% и 81,2% соответственно, одно- и трехлетней безрецидивной выживаемости – 63,6% и 25,9% [41].

Криоабляция

В 1991 году Т. Равикумар с коллегами (Ravikumar T. et al.) опубликовали первый пятилетний опыт криохирургического лечения опухолей печени открытым способом. Первая коммерчески доступная система, основанная на методе «накачки» жидкого азота (криогенная установка второго поколения), была выпущена в 1991 году, а в 1993 году Дж Оник с соавт. (Onik G. et al.) сообщили о первом опыте ее клинического применения для лечения опухолей печени [19]. Появление и стремительное развитие чрескожной криоабляции (ЧК) связано с созданием в начале 2000-х годов коммерчески доступных криогенных установок третьего поколения, в которых для охлаждения криозондов используется не жидкий азот, а находящийся под большим давлением газ аргон [17]. Изменение технологии охлаждения криозондов (переход с жидкого теплоносителя на газообразный) позволило почти в десять раз уменьшить их диаметр (до 13–17 G, или 2,45–1,5 мм), что сделало возможным безопасное использование ЧК в ИР. Первое сообщение об успешном применении ЧК для лечения ГЦР у 34 пациентов было опубликовано Дж.Дж. Квиан (Qian G.J. et al.) в 2003 году. В дальнейшем методика быстро получила признание интервенционных радиологов и в настоящее время все шире используется для лечения опухолей печени [17].

Современные криозонды диаметром 17 G (1,5 мм) способны охлаждать непосредственно прилежащие к ним ткани до температуры ниже –1600 С°, а криозонды диаметром 14 G (2,1 см) – до температуры –2200 С°. За счет абсорбции тепловой энергии из тканей, прилежащих к криозонду, происходит их быстрое охлаждение до критически низких температур, вызывающее кристаллизацию внеклеточной и внутриклеточной жидкости и формирование «ледяного шара», периферия которого имеет температуру 0 С°, а область терапевтических температур (от –200 С° до –400 С°) формируется в 4–5 мм от его поверхности. Для быстрого размораживания криозондов используется гелий, обладающий отрицательным эффектом адиабатического дросселирования, заключающимся в нагревании газа при его медленной декомпрессии внутри рабочей части аппликатора. Криоабляция обладает несколькими механизмами повреждающего действия на ткани, причем эти механизмы принципиально различаются в центральной и транзиторной зонах термического воздействия [17]. В центральной зоне происходит прямое, ишемическое повреждение клеток, а также иммуномодуляция, в то время как в транзиторной зоне гибель клеток осуществляется путем апоптоза. Прямое повреждение клеток центральной зоны, главным образом, обусловлено клеточной дегидратацией, развивающейся при охлаждении тканей до температуры –200 С° и ниже. При быстром охлаждении тканей вода, находящаяся во внеклеточном пространстве, замерзает несколько быстрее, чем внутриклеточная жидкость, охлаждению которой препятствует клеточная мембрана. Это приводит к повышению осмолярности внеклеточной жидкости, которая начинает «вытягивать» воду из клетки в связи с нарастанием осмотического градиента. Дегидратация клетки сопровождается ее сморщиванием, повреждением клеточных органелл и значительным повышением концентрации ионов, нарушающих функцию многих белковых структур. Дополнительным фактором, приводящим к повреждению клеточных органелл, является кристаллизация внутриклеточной жидкости. Однако необратимое повреждение клеток происходит только в процессе оттаивания тканей, когда вода из межклеточного пространства устремляется внутрь клетки, где оттаивание происходит медленнее, а осмолярность значительно выше. Это приводит к разбуханию клетки и разрыву ее клеточной мембраны. Ишемическое повреждение клеток в центральной зоне обусловлено разрушением эндотелия микроциркуляторного русла (сопровожда-

ющегося агрегацией тромбоцитов, сосудистым стазом и микротромбозом), а также холодовой вазоконстрикцией. ЧК вызывает выраженную воспалительную реакцию организма и обладает значительно большей иммуногенностью по сравнению с радиочастотной и, тем более, микроволновой абляцией [42].

ЧК имеет ряд важных преимуществ перед остальными методами энергетического воздействия, что делает ее крайне перспективной для дальнейшего широкого использования [21–24, 42]. Во-первых, современные криозонды способны формировать в тканях «ледяной шар» с изотермой –200 С° размерами 3,0х4,8 см (при этом общие размеры «ледяного шара» составляют 4,0х5,5 см). Так как во время процедуры одновременно можно использовать до 25 параллельно устанавливаемых аппликаторов (работающих независимо друг от друга), чрескожной криоабляции могут быть подвергнуты опухоли очень большого диаметра (5 см и более), что практически невозможно выполнить с применением радиочастотной, интерстициальной лазерной и интерстициальной фотодинамической абляции, а также необратимой электропорации. Кроме того, использование нескольких криозондов позволяет выполнять абляцию сразу нескольких опухолей одновременно. Во-вторых, ледяной шар хорошо визуализируется как с помощью КТ и МРТ, так и при ультразвуковом исследовании, что позволяет легко контролировать край абляции в режиме реального времени для: 1) адекватной оценки зоны абляции, 2) значительного снижения риска повреждения жизненно-важных структур (например, нервных стволов) и 3) конфигурации зоны абляции опухолей неправильной формы. В-третьих, зона гипотермического повреждения тканей четко визуализируется при ультразвуковом исследовании сразу после окончания абляции, что дает возможность оценить ее размеры, а также наличие остаточной опухоли и, при необходимости, повторить процедуру. В-четвертых, криоабляция в значительно меньшей степени, чем гипертермические методы воздействия, повреждает соединительнотканные структуры (коллагеновые волокна) различных органов и тканей. Поэтому ее использование более безопасно для лечения опухолей, прилежащих к желчному пузырю, толстому кишечнику, мочевому пузырю и другим полым органам, то есть в случаях, когда существует риск перфорации этих органов после применения гипертермического воздействия. В-пятых, использование режима «приклеивания» (приморaживания) криозондов позволяет не только полностью избежать риска их смещения в процессе установки в опухоль и во время криоабляции, но и активно манипулировать тканями, например, с целью отодвигания опухоли от стенки ободочной кишки. В-шестых, благодаря анестезирующему действию отрицательных температур, проведение криоабляции не требует внутривенного наркоза и выполняется, как правило, под местной анестезией. Это позволяет проводить вмешательства у пациентов с противопоказаниями к наркозу и амбулаторных пациентов, а также в тех случаях, когда в процессе процедуры требуется активное участие самого больного (например, для задержки дыхания). Кроме того, болевой синдром после выполнения криоабляции также значительно менее выражен, чем болевой синдром, наблюдаемый после гипертермических методов энергетического воздействия. В-седьмых, использование МРТ-совместимых криозондов позволяет выполнять криоабляцию под непосредственным контролем магнитно-резонансной томографии, в том числе с использованием режима МР-термометрии. Это дает возможность максимально безопасно выполнять абляцию критически расположенных опухолей. И наконец, одним из важных свойств криоабляции является ее способность вызывать выраженную воспалительную реакцию организма, обусловленную выделением из поврежденных клеток большого числа опухолевых антигенов, что в будущем может быть использовано в комбинации с различными методами иммунотерапии для стимуляции противоопухолевого иммунитета [43].

До определенного времени основным недостатком криоабляции являлась ее высокая стоимость, обусловленная с одной стороны, высокой ценой аппликаторов, а с другой – необходимостью использования достаточно дорогих газов (аргона и гелия), которые в процессе работы выделяются в атмосферу и требуют дозаправки баллонов [42]. Этих недостатков лишены криогенные установки четвертого поколения, в которых для охлаждения криозондов используется аргон, сжатый до максимальных значений и циркулирующий в закрытом контуре системы, что избавляет от необходимости постоянной заправки баллонов. При этом нагрев криозондов с целью их оттаивания осуществляется с использованием электрической энергии.

По данным литературы, осложнения криоабляции опухолей печени развиваются в 5,8–66%. Среди них выделяют развитие желчных свищей, абсцессов печени, внутрибрюшного кровотечения, реактивного плеврального выпота, гемоторакса, миоглобинурии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии, тяжелой тромбоцитопении, тромбоэмболии легочной артерии, острого повреждения почек [44]. Специфическим осложнением криоабляции принято считать криошок, который, как отмечено в литературе, развивается в 0,4–1,5% [45]. Шок при открытых вмешательствах на печени был неоднократно описан многими исследователями: так проявляется системная воспалительная реакция организма, сопровождающаяся высокой летальностью.

К недостаткам криоабляции относится также чувствительность методики к эффекту теплоотведения, в связи с чем существует риск неполной деструкции опухолей, прилежащих к крупным сосудам. Кроме

того, процедура криоабляции занимает значительно больше времени, чем выполнение РЧА или МВА; особенно долго длится лечение множественных образований. Это связано с необходимостью выполнения двукратного цикла «замораживания-оттаивания», каждый из которых требует в среднем 20 минут (10 минут на замораживание и столько же на пассивное оттаивание).

Таким образом, ЧК, являясь относительно новым методом лечения опухолей, обладает большим потенциалом для дальнейшего широкого внедрения в клиническую практику. Представляется перспективным использование ЧК для лечения опухолей диаметром более 3 см, а также ее применение в комбинации с различными методами иммунотерапии для стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Интерстициальная фотодинамическая абляция

Интерстициальная фотодинамическая лазерная абляция для терапии метастазов в печени впервые была использована в 2003 г. К. Энгельманном и соавторами (Engelmann K. et al.) [46]. Хотя данный способ лечения и является одним из вариантов лазерной терапии, на наш взгляд, он должен рассматриваться отдельно, так как имеет преимущественно нетермический механизм повреждения тканей, отличающийся от применяемого при лечении лазером. Основным патогенетическим фактором, вызывающим при фотодинамической терапии гибель опухолевых клеток, является активный кислород, образующийся в молекулах липидов и белков клеточной мембраны и внутриклеточных органелл при воздействии на них фотосенсибилизатора и квантов света, следствием чего является появление большого числа свободных радикалов. При этом происходит разрушение белков клеточной мембраны, вызывающее гибель клетки [46]. Вторым механизмом некроза тканей в зоне абляции принято считать их ишемическое повреждение, обусловленное разрушением эпителия сосудов, агрегацией тромбоцитов и последующим тромбозом микроциркуляторного русла. Поскольку после гибели клеток остается большое количество фрагментов белковых структур (в том числе и опухолевые антигены), в литературе обсуждается вопрос о возможном влиянии фотодинамической терапии на гуморальный и клеточный иммунитет. В качестве источника энергии чаще всего используются лазеры с длиной волны 630 нм и аппликаторы – аналогичные тем, что применяются для интерстициальной лазерной абляции.

Единственным преимуществом использования данного метода лечения является значительно меньшая болезненность процедуры по сравнению с лазерной, радиочастотной и микроволновой абляцией [46]. К основным недостаткам методики относятся очень маленькая генерируемая зона абляции (диаметром 0,7–2,0 см), что требует обязательного одновременного использования нескольких аппликаторов, а также необходимость введения фотосенсибилизатора. Поэтому в настоящее время методика не нашла широкого распространения: ее используют лишь для проведения небольшого числа клинических исследований в нескольких научно-исследовательских медицинских центрах.

Необратимая электропорация

В 2007 году была создана коммерчески доступная установка для проведения необратимой электропорации опухолей, а в 2011 году К.Р. Томсон с соавт. (Thomson K.R. et al.) опубликовали первые данные по ее клиническому использованию. Механизм действия необратимой электропорации таков: при воздействии на ткани несколькими короткими высоковольтными импульсами электрического тока определенной частоты (продолжительностью от нескольких микросекунд до миллисекунд) возникает электрическое поле напряженностью в 3 кВ/см, «пробивающее» мембраны клеток, вследствие чего в них появляются наноразмерные дефекты (проводящие поры, или нанопоры), которые клетка не может самостоятельно устранить, как то бывает при обратимой электропорации [17, 47]. Наличие постоянно существующих нанопор лишает клетку возможности сохранять гомеостаз и приводит к ее гибели путем апоптоза.

Поскольку необратимая электропорация тканей вызывает повреждение клеток нетермическим способом, она имеет два основных преимущества по сравнению с термическими методами энергетической абляции [47]. Во-первых, необратимая электропорация практически не повреждает соединительнотканные структуры (коллагеновые волокна), что делает ее крайне привлекательным методом лечения опухолей, прилежащих к жизненно важным органам – таким, как ободочная кишка, желчные протоки, органы средостения и т.д. Во-вторых, методика практически не зависит от эффекта теплоотведения, в связи с чем ее можно использовать для лечения опухолей, прилежащих к крупным и даже к магистральным сосудам. Кроме того, после необратимой электропорации, в отличие от термических методов абляции, не возникает транзиторной зоны повреждения тканей, что позволяет сразу после воздействия энергии точно определять границы и размеры будущего некроза тканей.

Существенным недостатком необратимой электропорации является относительно небольшая зона абляции, которая возникает при использовании одного электрода, а одновременное использование более чем трех электродов (устанавливаемых на расстоянии 1–2 см друг от друга) считается технически сложным и недостаточно эффективным [47]. Поэтому максимальная зона некроза, которая может быть создана с помощью данного метода энергетического воздействия, в настоящее время не превышает 3–4 см [47]. Кроме того, проведение необратимой электропорации требует эндотрахеального наркоза и дополнительной полной

миорелаксации пациента, так как воздействие тока сопровождается интенсивным сокращением мышц. К другими недостаткам метода можно отнести отсутствие режима коагуляции пункционного канала, повышающее риск кровотечения в послеоперационном периоде, и высокая стоимость процедуры.

Таким образом, в настоящее время необратимая электропорация рассматривается как эффективный метод лечения небольших (диаметром до 10 мм) опухолей печени, прилежащих к жизненно важным органам или к крупным кровеносным сосудам.

Результаты энергетической абляции: гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак занимает шестое место по заболеваемости и третье место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Системная химиотерапия при ГЦР остается малоэффективной [48–50]. Радикальными методами лечения заболевания на ранних стадиях являются трансплантация и резекция печени. Однако на момент постановки диагноза хирургическому лечению могут быть подвергнуты менее 20% пациентов. Чаще всего небольшие нерезектабельные узлы (диаметром до 3 см) ГЦР лечат методами РЧА и МВА, а также ЧК [21–24].

При метаанализе 23 рандомизированных исследований (15482 пациента), сравнивавших клиническую эффективность хирургического лечения и РЧА мелких узлов ГЦР, было показано, что хирургическое лечение дает несколько лучшие результаты одно-, трех- и пятилетней выживаемости по сравнению с абляцией (96,4%, 85,4% и 72,2% против 95,0%, 80,4% и 61,7% соответственно) [48]. При этом одно-, трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе резекции печени составила 82,4%, 58,9% и 44,3%, а в группе пациентов, которым была выполнена абляция, – 72,7%, 40,1% и 23,5% соответственно. Однако необходимо учитывать, что во вторую группу входили пациенты с заведомо худшим прогнозом заболевания, значительно меньшими функциональными резервами печени (цирроз класса B по Child-Pugh) и бóльшим числом опухолевых узлов. Интересно, что у пациентов с циррозом класса A по Child-Pugh одно-, трех- и пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах была сопоставимой. Кроме того, хотя послеоперационная летальность в обеих группах была примерно одинаковой (0,9% против 0,6%), число серьезных осложнений в группе хирургического лечения значительно превышало число осложнений в группе чрескожной абляции (23,5% против 9,4%).

При сравнении эффективности РЧА и МВА в настоящее время не выявлено статистически значимых преимуществ одного метода энергетического воздействия над другим как в показателях общей и безрецидивной выживаемости, так и в числе осложнений [49]. Тем не менее МВА дает возможность создавать значительно бóльшую зону некроза за более короткое время, что позволяет надеяться на расширение показаний к ее использованию для лечения опухолей диаметром 4 см и более. В 2016 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (360 пациентов), сравнивавшего эффективность ЧК и РЧА для лечения ГЦР диаметром до 4 см [33]. Было установлено, что для лечения опухолей диаметром до 3 см ЧК и РЧА одинаково эффективны. Частота локального прогрессирования при лечении опухолей диаметром 1–2 см и диаметром 2–3 см не имела статистически достоверных различий и составила для ЧК 0% и 4,1%, для РЧА – 2,4% и 7,1% соответственно. В то же время число локальных прогрессирований после ЧК узлов диаметром более 3 см (3,1–4,0 см) было достоверно ниже по сравнению с РЧА и составило 7,7% против 18,2% соответственно. При этом число осложнений в обеих группах было сопоставимо (3,9% против 3,3%). Авторы сделали вывод, что для ГЦР диаметром 3–4 см ЧК является более эффективной и должна рассматриваться как один из стандартов лечения.

Результаты энергетической абляции: метастазы колоректального рака

Метастазы в печени возникают более чем у 50% пациентов, страдающих колоректальным раком, и являются основной причиной смерти этой категории больных. Без лечения медиана выживаемости не превышает 5 мес, а применение современных схем химиотерапии (в том числе с использованием таргетных препаратов) позволяет достичь медианы выживаемости в 2 года; при этом пятилетняя выживаемость попрежнему составляет 0% [51]. Единственным методом эффективного лечения изолированных метастазов в печени остается хирургическая операция, позволяющая добиться 58% пятилетней и 28% десятилетней выживаемости в тщательно отобранных группах пациентов [51]. Однако хирургическое лечение возможно не более чем в 20–30% случаев, а периоперационная летальность достигает 5%. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования свидетельствуют о высокой эффективности РЧА в лечении нерезектабельных метастазов диаметром до 3 см, позволяющей добиться пятилетней выживаемости на уровне 14–55%; при этом локальное прогрессирование опухоли отмечается в 4–60% случаев и зависит в первую очередь от личного опыта оператора [51]. В статье, опубликованной экспертным советом по интервенционной онкологии в 2015 году, был проведен анализ 15 научных работ, посвященных РЧА нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени [52]. Всего РЧА было подвергнуто 1613 пациентов со средним числом метастазов 2,2 (1,0–3,5) и средним диаметром 2,6 см (1,7–4,0 см). При этом трехлетняя выживаемость больных от момента абляции составила 50% (37–77%), а пятилетняя выживаемость – 31% (17–51%). Интересно, что пятилетняя выживаемость

значительно отличалась в группах чрескожного, лапароскопического и открытого доступов и составила соответственно 30%, 28% и 21%. Интересно, что самые лучшие результаты были получены при лечении солитарных метастазов диаметром менее 3 см (трехлетняя выживаемость 80%, пятилетняя выживаемость 51%). Таким образом, по мнению авторов, РЧА является эффективным методом лечения нерезектабельных метастазов в печени и должна применяться как обязательный компонент терапии данной категории больных [52]. Кроме того, экспертным советом были значительно расширены показания к проведению локальной терапии колоректальных метастазов с использованием как радиочастотной, так и других видов энергии. Если ранее показания к энергетической абляции ограничивались тремя нерезектабельными метастазами диаметром до 3 см, то теперь проведение вмешательства является крайне желательным при наличии пяти метастазов диаметром до 4 см. В отдельных случаях, при хорошем прогнозе заболевания, абляция рекомендуется для лечения 7–9 метастазов диаметром до 4 см, что, как правило, требует проведения нескольких вмешательств. Кроме того, абляция должна выполняться при солитарных нерезектабельных метастазах диаметром до 5 см и во всех случаях развития локальных рецидивов в печени после хирургических вмешательств [52]. В 2016 году РЧА и МВА, а также ЧК были рекомендованы ESMO для лечения нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени в сочетании с системной или внутриартериальной химиотерапией [53]. По-прежнему актуальным остается проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности различных видов энергетической абляции, в том числе в сочетании с другими методами противоопухолевого лечения – такими, как химиотерапия и иммунотерапия.

Анализ современной литературы показывает, что эффективность методов локального воздействия зависит от размера и локализации опухолевого очага. Методы энергетической абляции имеют максимальную эффективность (в ряде случаев сопоставимую с хирургическим вмешательством) при воздействии на ранние формы первичного рака или метастазы печени в случае наличия солитарного узла максимальными размерами до 5 см либо трех и менее очагов размерами до 3 см.

Чрескожная энергетическая абляция представляет собой совокупность большого числа разнообразных технологий, предназначенных для минимально-инвазивного лечения опухолей печени как с курабельной целью (осуществление полной циторедукции в пределах здоровых тканей), так и с целью максимальной циторедукции опухолевых клеток (направленной на увеличение продолжительности жизни пациентов), а также с целью облегчения симптомов заболевания (паллиативная абляция). В настоящее время чрескожная энергетическая абляция является эффективным методом лечения не только олигометастазов печени, но и ее первичных злокачественных опухолей, которые не могут быть удалены хирургическим способом в связи с ограниченными функциональными резервами органов, выраженной сопутствующей патологией, распространенностью опухолевого процесса или критической локализацией новообразований. Технологии чрескожной энергетической абляции давно вышли за рамки экспериментальных лабораторных исследований и всецело заслуживают повсеместного и широкого внедрения в практическую онкологию, наряду с такими методами лечения как хирургия, лекарственная терапия и лучевая терапия опухолей.

Заключение

Интервенционная радиология – довольно молодая специальность, сформировавшаяся как отдельная отрасль медицины всего 50 лет назад. Но несмотря на свою «молодость», она уже успела зарекомендовать себя как глобальное перспективное направление, которое эффективно решает широкий спектр диагностических и лечебных задач. Методы ИР представляют собой важный вектор в современной медицине, предоставляя инновационные и эффективные подходы к лечению как первичных, так и метастатических опухолей печени. Эти методы, включая чрескожную абляцию и трансартериальную химиоэмболизацию, демонстрируют высокую эффективность и безопасность, что подтверждается выводами множества клинических исследований и накопленным опытом практического применения.

Основные преимущества ИР заключаются в ее минимально инвазивном характере, позволяющем снизить операционные риски и ускорить восстановление пациентов. Чрескожные абляции, в том числе радиочастотная абляция, микроволновая абляция и криоабляция показали отличные результаты в лечении небольших и локализованных опухолей, обеспечивая высокий локальный контроль опухоли. Химиоэмболизация позволяет эффективно уменьшать размеры опухолей и контролировать их рост, особенно у пациентов с неоперабельными злокачественными образованиями.

Несмотря на достигнутые на сегодняшний день успехи, в интервенционной радиологии все еще существуют отдельные области, требующие дальнейшего изучения и улучшения. Это касается оптимизации методик, совершенствования навигационных систем и разработки новых подходов для комбинированного лечения в сочетании с системной терапией и иммунотерапией. Важным аспектом является индивидуализация лечения, что требует глубокого понимания биологии опухолей и состояния пациента.

Таким образом, интервенционная радиология занимает значимое место в арсенале средств лечения

первичных и метастатических опухолей печени, предоставляя возможности для улучшения выживаемости и качества жизни пациентов. Дальнейшее развитие и интеграция этих методов в клиническую практику обещают значительные перспективы в борьбе с онкологическими заболеваниями печени.

Список литературы

1. *Долгушин Б.И.* Интервенционная радиология в онкологии: история развития и современное состояние проблемы // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 119–130.
2. *Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Ищенко Р.В.* Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. Обзор // Хирургическая практика. – 2021. – Т. 3, № 44. – С. 61–68.
3. *Seldinger S.I.* Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique // Acta Radiologica. – 1953. – Vol. 39, № 5. – P. 368-76.
4. *Margulis A.R.* Interventional diagnostic radiology – a new subspecialty (Editorial) // American journal of roentgenology. – 1967. – Vol. 99. – P. 761–762.
5. *Wallace S.* Interventional radiology // Cancer. – 1967. – Vol. 37. – P. 517–531.
6. *Волынский Ю.Д.* История развития интервенционной радиологии в России // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1 № 1. – С. 13–21.
7. *Балахнин П.В., Багненко С.С., Беляев А.М.* Плоскодетекторная компьютерная томография в интервенционной радиологии: предпосылки и история создания // Медицина высоких технологий. – 2024. – Т. 1, № 1. – С. 12–34.
8. *Bapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M.* Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2016. – Vol. 39, №. 1. – P. 8–20.
9. *Barral M., Chevallier O., Cornelis F.H.* Perspectives of Cone-beam Computed Tomography in Interventional Radiology: Techniques for Planning, Guidance, and Monitoring. – [Techniques in Vascular and Interventional Radiology]. – URL: https://www.techvir.com/article/S1089-2516(23)00028-8/abstract. Accessed at: 25.05.2024.
10. *Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы // Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли № 3s2 / под ред. В.М. Моисеенко – Российское общество клинической онкологии. – 2023. – С. 494–538.
11. *Петкау В.В., Тарханов А.А., Томенко К.Н., Шахбазян Р.Т., Дружин С.А.* Биопсия образований печени в клинической практике // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 2, № 185. – С. 51–54.
12. *Regensberg C., Richard J.P., Doyon D., Frileux C.* L'embolisation des artères hépatiques pourrait-elle remplacer la désartérialisation chirurgicale dans les tumeurs du foie [May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors?] // Nouvelle Presse Medicale. – 1973. –Vol. 23,2, № 25. – P. 1717–1718.
13. *Yamada R., Nakatsuka H,, Nakamura K., Sato M., Tamaoka K., Takemoto K., Kobayashi N., Itami M., Ono T., Minakuchi K., Yamaguchi S., Tamaki M.* Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas // Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. – 1979. – Vol. 25, 39, № 5. – P. 540–543.
14. *Varela M., Real M. I., Burrel M.* Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 474–481.
15. *Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Буйденок Ю.В., Погребняков И.В., Перегудов Н.А., Францев Д.Ю.* Результаты применения насыщаемых микросфер отечественного производства при локорегионарном эндоваскулярном лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени // Интервенционная радиология. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 96–106.
16. *Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Черкасов В.А., Сергеева О.Н., Мартынков Д.В., Шишкина Н.А.* Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубиицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты) // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 10–16.
17. *Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г.* Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 129–153.
18. *Ahmed M., Solbiati L., Brace C.L., Breen D.J., Callstrom M.R., Charboneau J.W., Chen M.H., Choi B.I., de Baère T., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gianfelice D., Gillams A.R., Lee F.T. Jr, Leen E., Lencioni R., Littrup P.J., Livraghi T., Lu D.S., McGahan J.P., Meloni M.F., Nikolic B., Pereira P.L., Liang P., Rhim H., Rose S.C., Salem R., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Soulen M.C., Tanaka M., Vogl T.J., Wood B.J., Goldberg S.N., International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe.* Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25, № 11. – P. 1691–1705.
19. *Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K.* Liver tumor ablation techniques // Journal of Investigative Surgery. – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 157–164.
20. *Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G.* Radiofrequency ablation: technique and clinical applications // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 508-16.

21. *Ahmed M., Brace C.L., Lee F.T. Jr, Goldberg S.N.* Principles of and advances in percutaneous ablation // Radiology. – 2011. – Vol. 258, № 2. – P. 351–69.

22. *Brace C.* Thermal tumor ablation in clinical use // IEEE Pulse. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 28–38.

23. *Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr, Brace C.L.* Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? // Radiographics. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 1344–1362.

24. *Lencioni R., de Baere T., Martin R.C., Nutting C.W., Narayanan G.* Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies – A Western Perspective // Liver Cancer. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 208-14.

25. *Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Забелин М.В.* Современные методы абляции злокачественных новообразований печени // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 58–71.

26. *Nielsen K., van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Macintosh M.O., Zonderhuis B.M., de Lange E.S., Comans F.I., Meijer S., van den Tol M.P.* Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases // World Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 1340–1347.

27.*Van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Sietses C., Van Waesberghe J.H., Mackintosh M.O., Meijer S., Van Kuijk C., Van Den Tol P.* Long term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention // British Journal of Radiology. – 2011. – T. 84, № 1002. – P. 556–65.

28. *Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Ha H.K., Kim J.C.* Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases // Journal of the Korean Surgical Society. – 2011. – Vol. 81, № 1. – P. 25–34.

29. *Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Lee M.W., Choi D., Lee W.J., Paik S.W., Koh K.C., Lee J.H., Choi M.S., Gwak G.-Y., Yoo B.C.* Ten year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors // Journal of Hepatology. – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 89–97.

30. *Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw J.L., Lee F.T. Jr.* Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2010. – Vol. 21 – P. 192–203.

31. *Huo Y.R., Eslick G.D.* Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 1139–1146.

32. *Eng O.S., Tsang A.T., Moore D., Chen C., Narayanan S., Gannon C.J., August D.A., Carpizo D.R., Melstrom L.G.* Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience // Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 15, 111, № 4. – P. 410–413.

33. *Sun A.X., Cheng Z.L., Wu P.P., Sheng Y.H., Qu X.J., Lu W., Zhao C.-G., Qian G.-J.* Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 14, 21, № 10. – P. 2997–3004.

34. *Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K., Doshi T., Vasnani R.J., Van Ha T.G.* Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 330–341.

35. *Di Costanzo G.G., Francica G., Pacella C.M.* Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives // World Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. 704-15.

36. *Yu H., Burke C.T.* Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors // Seminars in Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 129–137.

37. *Eichler K., Zangos S., Gruber-Rouh T., Vogl T.J., Mack M.G.* Magnetic resonance-guided laser-induced thermotherapy in patients with oligonodular hepatocellular carcinoma: long-term results over a 15-year period // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2012. – Vol. 46, № 9. – P. 796–801.

38. *Sartori S., Di Vece F., Ermili F., Tombesi P.* Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? // World Journal of Radiology. – 2017. – Vol. 28, 9, № 3. – P. 91–96.

39. *Di Costanzo G.G., Tortora R., D'Adamo G., De Luca M., Lampasi F., Addario L., Lanza A.G., Picciotto F.P., Tartaglione M.T., Cordone G., Imparato M., Mattera S., Pacella C.M.* Radiofrequency ablation versus laser ablation forthe treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 30, № 3 – P. 559–565.

40. *Lafon C., Melodelima D., Salomir R., Chapelon J.Y.* Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound // International Journal of Hyperthermia. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 153-63.

41. *Cheung T.T., Fan S.T., Chu F.S., Jenkins C.R., Chok K.S., Tsang S.H., Dai W.C., Chan C.Y., Chan S.C., Yau C.C., Poon R.T., Lo C.M.* Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma // HPB (Oxford). – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 567–573.

42. *Erinjeri J.P., Clark T.W.* Cryoablation: mechanism of action and devices // J Vasc Interv Radiol. – 2010. – Vol. 21, 8 Suppl. – S187-91.

43. *Mehta A., Oklu R., Sheth R.A.* Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? // Gastroenterology Research and Practice. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – 11 p.

44. *Qu J., Gao X., Chen Y., Zhou L., Wu Y., Feng Y., Zhang M., Chang X.* Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 674–684.

45. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer // Current Opinion in Oncology. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 364–73.

46. *Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G., Zangos S., Herzog C., Thalhammer A., Engelmann K.* Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology // European Radiology. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 1063–1073.

47. *Wagstaff P.G., Buijs M., van den Bos W., de Bruin D.M., Zondervan P.J., de la Rosette J.J., Laguna Pes M.P.* Irreversible electroporation: state of the art // OncoTargets and Therapy. – 2016. – Vol. 22, № 9. – P. 2437–2446.

48. *Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q.* Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 141, № 1. – P. 1–9.

49. *Poulou L.S., Botsa E., Thanou I., Ziakas P.D., Thanos L.* Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma // World Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1054–1063.

50. *Wang C., Wang H., Yang W., Hu K., Xie H., Hu K.Q., Bai W., Dong Z., Lu Y., Zeng Z., Lou M., Wang H., Gao X., Chang X., An L., Qu J., Li J., Yang Y.* Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2015. –Vol. 61, № 5. – P. 1579–1590.

51. *Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzi T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd.* American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 493–508.

52. *Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmberger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L.* Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013 // European Radiology. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 3438–3454.

53. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B.,*

Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 1386–1422.

References

1. [*Dolgushin B.I.* Interventional radiology in oncology: the history of development and modern state of the problem. Practical oncology. 2015; 16(4): 119-30. (In Russ)].

2. [*Stukalova O.Yu., Polikarpov A.A., Ischenko R.V.* Chemoembolization of the hepatic artery in the treatment of patients with chemoresistant metastases of colorectal cancer. Review. Surgical practice (Russia). 2021; 3(44): 61-68. (In Russ.)] Doi: 10.38181/2223-2427-2021-3-61-68.

3. *Seldinger S.I.* Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. Acta radiol. 1953 May; 39(5): 368-76. Doi: 10.3109/00016925309136722.

4. *Margulis A.R.* Interventional diagnostic radiology – a new subspecialty (Editorial). AJR Am J Roentgenol. 1967; (99): 761-762.

5. *Wallace S.* Interventional radiology. Cancer. 1967; (37): 517-531.

6. [*Volynskiy Yu.D.* Istorya razvitiya interventsionnoy radiologii v Rossii. Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya. 2007; 1(1): 13-21 (in Russ.)].

7. [*Balakhnin P.V., Bagnenko S.S., Belyaev A.M.* Flat-detector computed tomography in interventional radiology: background and history of creation. Medicina vysokikh tekhnologiy. 2024 Apr; 1(1): 12-34. (In Russ)].

8. *Bapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M.* Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Jan; 39(1): 8-20. Doi: 10.1007/s00270-015-1180-6.

9. *Barral M., Chevallier O., Cornelis F.H.* Perspectives of Cone-beam Computed Tomography in Interventional Radiology: Techniques for Planning, Guidance, and Monitoring. Tech Vasc Interv Radiol. 2023 Sep; 26(3):100912. Doi: 10.1016/j.tvir.2023.100912.

10. [*Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V.* Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nykh zlokachestvennymi opukholyami pecheni i zhelchvyvodyaschey sistemy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. Zlokachestvennye opukholi №3s2. 2023: 494-538. (In Russ)].

11. [*Petkau V.V., Tarkhanov A.A., Tomenko K.N., Shachbazjan R.T., Drugin S.A.* Biopsy of the liver tumors in clinical practice. Ural'skiy medetsynskiy zhurnal. 2020; 2(185): 51-54. (In Russ)].

12. [*Regensberg C., Richard J.P., Doyon D., Frileux C.* L'embolisation des artères hépatiques pourrait-elle remplacer la désartérialisation chirurgicale dans les tumeurs du foie [May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors?]. Nouv. Presse Med. 1973; 23,2(25): 1717-18. (In French)].

13. *Yamada R., Nakatsuka H,, Nakamura K., Sato M., Tamaoka K., Takemoto K., Kobayashi N., Itami M., Ono T., Minakuchi K., Yamaguchi S., Tamaki M.* Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1979 May; 25,39(5): 540-543.

14. *Varela M., Real M. I., Burrel M.* Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics. J Hepatol. 2007 Mar; 46(3): 474-81. Doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.020

15. [*Dolgushin B.I., Virschke E.R., Buydenok Yu.V., Pogrebnyakov I.V., Peregudov N.A., Frantsev D.Yu.* Results of Application of Saturable Microspheres of Domestic Production in Locoregional Endovascular Treatment of Inoperable Patients with Malignant Liver Tumors. Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy. 2022; 5(4): 96-106. (In Russ.)] Doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-96-106.

16. [*Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosirev V.Y., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Cherkasov V.A., Sergeeva O.N., Martynkov D.V., Shishkina N.A.* Transcatheter Arterial Chemoembolization with DoxorubicinLoaded Microspheres in Management of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma (Long-term results). Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; 18(4): 10-16 (In Russ)].

17. *[Balakhnin P.V., Shmevev A.S., Shachinov E.G.* Percutaneous energy-based tumor ablation: principles, technologies, results. Practical oncology. 2016; 17(3): 129-153. (In Russ)] Doi: 10.31917/1703129.

18. *Ahmed M., Solbiati L., Brace C.L., Breen D.J., Callstrom M.R., Charboneau J.W., Chen M.H., Choi B.I., de Baère T., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gianfelice D., Gillams A.R., Lee F.T. Jr, Leen E., Lencioni R., Littrup P.J., Livraghi T., Lu D.S., McGahan J.P., Meloni M.F., Nikolic B., Pereira P.L., Liang P., Rhim H., Rose S.C., Salem R., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Soulen M.C., Tanaka M., Vogl T.J., Wood B.J., Goldberg S.N., International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe.* Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update. Radiology. 2014 Oct; 273(1): 241-60. Doi: 10.1148/radiol.14132958.

19. *Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K.* Liver tumor ablation techniques. Journal of Investigative Surgery. 1997; 10(4): 157-164. Doi: 10.3109/08941939709032152.

20. *Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G.* Radiofrequency ablation: technique and clinical applications ncy ablation: technique and clinical applications. Diagn Interv Radiol. 2012 Sep-Oct; 18(5): 508-16. Doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5168-11.1.

21. *Ahmed M., Brace C.L., Lee F.T. Jr, Goldberg S.N.* Principles of and advances in percutaneous ablation. Radiology. 2011 Feb; 258(2): 351-69. Doi: 10.1148/radiol.10081634.

22. *Brace C.* Thermal tumor ablation in clinical use. IEEE Pulse. 2011 Sep-Oct; 2(5): 28-38. Doi: 10.1109/MPUL.2011.942603.

23. *Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr, Brace C.L.* Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? Radiographics. 2014 Sep-Oct; 34(5): 1344-62. Doi: 10.1148/rg.345140054.

24. *Lencioni R., de Baere T., Martin R.C., Nutting C.W., Narayanan G.* Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies – A Western Perspective. Liver Cancer. 2015 Dec; 4(4): 208-14. Doi: 10.1159/000367747.

25. [*Moskvicheva L.I., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Zabelin M.V.* Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver. Research and Practical Medicine Journal. 2018; 5(4): 58-71. (In Russ)] Doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6.

26. *Nielsen K., van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Macintosh M.O., Zonderhuis B.M., de Lange E.S., Comans F.I., Meijer S., van den Tol M.P.* Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. World J Surg. 2013 Jun; 37(6): 1340-7. Doi: 10.1007/s00268-013-1997-6.

27. *Van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Sietses C., Van Waesberghe J.H., Mackintosh M.O., Meijer S., Van Kuijk C., Van Den Tol P.* Long term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol. 2011 Jun; 84(1002): 556-65. Doi: 10.1259/bjr/78268814.

28. *Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Ha H.K., Kim J.C.* Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc. 2011 Jul; 81(1): 25-34. Doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.

29. *Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Lee M.W., Choi D., Lee W.J., Paik S.W., Koh K.C., Lee J.H., Choi M.S., Gwak G.-Y., Yoo B.C.* Ten year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. J Korean Surg Soc. 2011 Jul; 81(1): 25-34. Doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25

30. *Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw J.L., Lee F.T. Jr.* Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. J Vasc Interv Radiol. 2010 Aug; 21(8 Suppl): S192-203. Doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007.

31. *Huo Y.R., Eslick G.D.* Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis. J Vasc Interv Radiol. 2015 Aug; 26(8): 1139-1146.e2. Doi: 10.1016/j.jvir.2015.04.004.

32. *Eng O.S., Tsang A.T., Moore D., Chen C., Narayanan S., Gannon C.J., August D.A., Carpizo D.R., Melstrom L.G.* Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience J Surg Oncol. 2015 Mar 15; 111(4): 410-3. Doi: 10.1002/jso.23849.

33. *Sun A.X., Cheng Z.L., Wu P.P., Sheng Y.H., Qu X.J., Lu W., Zhao C.-G., Qian G.-J.* Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. World J Gastroenterol. 2015 Mar 14; 21(10): 2997-3004. Doi: 10.3748/wjg.v21.i10.2997.

34. *Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K., Doshi T., Vasnani R.J., Van Ha T.G.* Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. J Vasc Interv Radiol. 2015 Mar; 26(3): 330-41. Doi: 10.1016/j.jvir.2014.10.047.

35. *Di Costanzo G.G., Francica G., Pacella C.M.* Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives. World J Hepatol. 2014 Oct 27; 6(10): 704-15. Doi: 10.4254/wjh.v6.i10.704.

36. *Yu H., Burke C.T.* Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors. Semin Intervent Radiol. 2014 Jun; 31(2): 129-37. Doi: 10.1055/s-0034-1373788.

37. *Eichler K., Zangos S., Gruber-Rouh T., Vogl T.J., Mack M.G.* Magnetic resonance-guided laser-induced thermotherapy in patients with oligonodular hepatocellular carcinoma: long-term results over a 15-year period. J Clin Gastroenterol. 2012 Oct; 46(9): 796-801. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182641806.

38. *Sartori S., Di Vece F., Ermili F., Tombesi P.* Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? World J Radiol. 2017 Mar 28; 9(3): 91-96. Doi: 10.4329/wjr.v9.i3.91.

39. *Di Costanzo G.G., Tortora R., D'Adamo G., De Luca M., Lampasi F., Addario L., Lanza A.G., Picciotto F.P., Tartaglione M.T., Cordone G., Imparato M., Mattera S., Pacella C.M.* Radiofrequency ablation versus laser ablation forthe treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar; 30(3): 559-65. Doi: 10.1111/jgh.12791.

40. *Lafon C., Melodelima D., Salomir R., Chapelon J.Y.* Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound. Int J Hyperthermia. 2007 Mar; 23(2): 153-63. Doi: 10.1080/02656730601173029.

41. *Cheung T.T., Fan S.T., Chu F.S., Jenkins C.R., Chok K.S., Tsang S.H., Dai W.C., Chan C.Y., Chan S.C., Yau C.C., Poon R.T., Lo C.M.* Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2013 Aug; 15(8): 567-73. Doi: 10.1111/hpb.12025.

42. *Erinjeri J.P., Clark T.W.* Cryoablation: mechanism of action and devices. J Vasc Interv Radiol. 2010 Aug; 21(8 Suppl): S187-91. Doi: 10.1016/j.jvir.2009.12.403. PMID: 20656228.

43. *Mehta A., Oklu R., Sheth R.A.* Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016: 9251375. Doi: 10.1155/2016/9251375.

44. *Qu J., Gao X., Chen Y., Zhou L., Wu Y., Feng Y., Zhang M., Chang X.* Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Nov; 19(6): 674-84. Doi: 10.1007/s00534-011-0490-6.

45. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. Curr Opin Oncol. 2010 Jul; 22(4): 364-73. Doi: 10.1097/CCO.0b013e32833a6c8a.

46. *Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G., Zangos S., Herzog C., Thalhammer A., Engelmann K.* Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology. Eur Radiol. 2004 Jun; 14(6): 1063-73. Doi: 10.1007/s00330-004-2290-8.

47. *Wagstaff P.G., Buijs M., van den Bos W., de Bruin D.M., Zondervan P.J., de la Rosette J.J., Laguna Pes M.P.* Irreversible electroporation: state of the art. Onco Targets Ther. 2016 Apr 22; 9: 2437-46. Doi: 10.2147/OTT.S88086.

48. *Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q.* Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. J Cancer Res Clin Oncol. 2015 Jan; 141(1): 1-9. Doi: 10.1007/s00432-014-1708-1.

49. *Poulou L.S., Botsa E., Thanou I., Ziakas P.D., Thanos L.* Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015 May 18; 7(8): 1054-63. Doi: 10.4254/wjh.v7.i8.1054.

50. *Wang C., Wang H., Yang W., Hu K., Xie H., Hu K.Q., Bai W., Dong Z., Lu Y., Zeng Z., Lou M., Wang H., Gao X., Chang X., An L., Qu J., Li J., Yang Y.* Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2015 May; 61(5): 1579-90. Doi: 10.1002/hep.27548.

51. *Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzi T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd.* American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Jan 20; 28(3): 493-508. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.4450.

52. *Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmberger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L.* Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. Eur Radiol. 2015 Dec; 25(12): 3438-54. Doi: 10.1007/s00330-015-3779-z.

53. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug; 27(8): 1386-422. Doi: 10.1093/annonc/mdw235.

© Я.И. Кочеткова и др., 2024
УДК 618.19-006.6-085
ББК 55.691.3-52
DOI: 10.31917/2502136

ПРИМЕНЕНИЕ НЕОАДЪЮВАТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.И. Кочеткова[1,2], М.Б. Стенина[1], А.В. Петровский[1], Т.А. Титова[1], Я.В. Вишневская[1], М.А. Фролова[1]

THE USE OF NEOADJUVANT HORMONE THERAPY IN LOCALLY ADVANCED LUMINAL BREAST CANCER

***Я.И. Кочеткова*[1,2]**
Врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ; аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-3830-7433.

***М.Б. Стенина*[1]**
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0001-5304-9682

***А.В. Петровский*[1]**
Доктор медицинских наук, заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий отделом онкомаммологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID:0000-0003-0991-7248.

***Т.А.Титова*[1]**
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID:0000-0002-5039-6360.

***Я.В. Вишневская*[1]**
Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID:0000-0002-8057-376X.

***М.А. Фролова*[1]**
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-8149-0085.

***Y.I. Kochetkova*[1,2]**
Oncologist, Department of Chemotherapy, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; Post-graduate student, Department of Chemotherapy №2, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0002-3830-7433.

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

M.B. Stenina[1]
Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID: 0000-0001-5304-9682
A.V. Petrovsky[1]
Doctor of medicine, PhD, Associate Director for Educational Activities, Head of the Department of Oncomammology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID:0000-0003-0991-7248.
T.A. Titova[1]
Candidater of medicine, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID:0000-0002-5039-6360.
Y.V. Vishnevskaya[1]
Candidate of Medical Science, pathologist of the Pathoanatomical Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID:0000-0002-8057-376X.
M.A. Frolova[1]
Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

Актуальность. Для неоадъювантной лекарственной терапии местнораспространенного рака молочной железы (в том числе люминального HER2-негативного его подтипа) традиционно используется химиотерапия. Однако в последнее время появляются данные и о возможности использования неоадъювантной гормонотерапии (НГТ) у данной категории больных. Таким образом, необходима разработка дифференцированного подхода к тактике неоадъювантной лекарственной терапии при люминальном HER2-негативном подтипе РМЖ с учетом его высокой гетерогенности. Целью нашего исследования было изучение эффективности НГТ у больных с потенциально высокогормоночувствительными опухолями.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие больные с местнораспространенными стадиями (T2-4N2-3M0) гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем индекса пролиферации Ki67 (<30%), которые получали в предоперационном периоде неоадъювантную гормонотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

Результаты. Из 60 больных, включенных в исследование, операбельного состояния достигли 96,7% (2 больные были переведены на химиотерапию). Из них полный ответ на лечение был достигнут у 2-х пациентов (3,3%), стабилизация наступила у 13 (21,7%), частичный ответ наблюдался у 43 (71,7%). Прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов выявлено у 5/60 (8,3%). При медиане времени наблюдения, которая составила 39 месяцев (6–109), 4-х летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 93,6%. Адъювантная химиотерапия (АХТ) была проведена 23 пациентам из 58 (39,7%) больных; у 4-х из этой группы развилось прогрессирование заболевания. Из 35 больных, не получавших АХТ, случаев прогрессирования не отмечено.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности НГТ у больных люминальным HER2-негативным РМЖ с вышеуказанными характеристиками опухолевого процесса.

Ключевые слова: *Неоадъювантная гормональная терапия, люминальный рак молочной железы.*

Background. Chemotherapy is used for neoadjuvant systemic therapy of locally advanced breast cancer, including the luminal HER2-negative subtype. However, there is evidence suggesting the possibility of using neoadjuvant hormone therapy (NGT) in this category of patients. It is necessary to develop a differentiated approach of neoadjuvant systemic therapy for the highly heterogeneous luminal HER2-negative breast cancer. The aim of our study was to understand the effectiveness of NGT in patients with potentially highly hormone-sensitive tumors.

Materials and methods. The study involved patients with locally advanced stages (T2-4N2-3M0) of hormone-dependent HER2-negative breast cancer with a high level of expression of estrogen and progesterone receptors (7–8 points according to Allred) and a low level of index Ki67 (<30%) who received NGT with tamoxifen or aromatase inhibitors in the preoperative period.

Results. Sixty patients were included in the study, 96.7% of them achieved operable condition (2 patients were transferred to chemotherapy). Complete clinical response was achieved in 2 patients (3.3%), stabilization in 13 (21.7%), and a partial response in 43 (71.7%). The progression of the disease was detected in 5/60 (8.3%). With a median follow-up time of 39 months (6-109), the 4–year disease-free survival was 93.6%. Adjuvant chemotherapy (ACT) was given to 23/58 (39.7%) patients, among them 4 developed disease progression. Of the 35 patients who did not receive ACT, no cases of progression were noted.

Conclusions. Our results demonstrate high effectiveness of NGT in patients with luminal HER2 negative breast cancer with the above characteristics of tumor biology.

Key words: *Neoadjuvant endocrine therapy, luminal breast cancer.*

Введение

Неоадъювантная химиотерапия (НХТ) широко используется при местнораспространенном первично неоперабельным раке молочной железы различных подтипов, включая его люминальный HER2-негативный вариант. Ее целью является уменьшение отека кожи молочной железы (при Т4), размеров опухолевого узла, регионарных лимфоузлов и, как следствие, перевод опухоли в операбельное состояние. Однако РМЖ – это гетерогенное заболевание с различной чувствительностью к тем или иным вариантам терапии. И в первую очередь это относится к люминальному HER2-негативному подтипу, который составляет 60–70% случаев всех инвазивных РМЖ. Опухоли данного подтипа существенно отличаются по уровню экспрессии РЭ и РП, степени злокачественности, пролиферативной активности. Существует люминальный А-подтип с высокой экспрессией РЭ, РП и низким уровнем Ki67. Эти опухоли в большинстве случаев высокочувствительны к гормонотерапии. Обратная картина наблюдается при люминальном В подтипе, который характеризуется низким уровнем РЭ и/или РП, высокой пролиферативной активностью и высокой чувствительностью к химиотерапии. Кроме того, имеется большой процент промежуточных опухолей, которые сложно отнести к люминальному А- или В-подтипу. Как следствие, такие опухоли характеризуются малопредсказуемой чувствительностью к химио- и гормонотерапии. Таким образом, НГТ может рассматриваться как один из вариантов лечения при местнораспространенном люминальном HER2-негативном подтипе. Однако до настоящего времени НГТ в основном применяется только у пожилых больных и у больных с выраженной сопутствующей патологией.

Между тем НГТ уже давно изучается в клинических исследованиях. Одно из первых исследований, изучавшее НГТ, включало 337 женщин в постменопаузе с РЭ(+) и/или РП(+) РМЖ. Пациентки были рандомизированы на получение летрозола или тамоксифена в течение четырех месяцев. Общая частота объективного ответа, оцененного пальпаторным методом, была статистически значимо выше в группе летрозола (55%) по сравнению с тамоксифеном (36%) (p<0,001). При оценке методом УЗИ были получены результаты: 35% против 25% (p=0,042), а при оценке методом маммографии – 34% против 16% (p<0,001). Органосохраняющее лечение удалось выполнить 45% пациентам против 35% (p=0,022) соответственно [1].

В рандомизированном исследовании IMPACT [2] проводилось сравнение эффективности трехмесячной гормонотерапии анастрозолом и тамоксифеном, а также комбинации обоих препаратов. Включались больные операбельным или местнораспространенным условно-операбельным РЭ+РМЖ. Всего было включено 330 больных: в группу с анастрозолом – 113, в группу с тамоксифеном – 108, в группу с анастрозолом и тамоксифеном – 109. Клинический эффект был получен в 37%, 36% и 39% случаев соответственно; прогрессирование болезни – в 8%, 5% и 5% случаев соответственно; органосохраняющие операции были выполнены в 44%, 31% и 24% соответственно (все различия статистически незначимы).

Тем не менее наибольший интерес представляют исследования, сравнивающие эффективность НГТ и НХТ. Первым таким рандомизированным исследованием в мире стало исследование В.Ф. Семиглазова [3], в котором сравнивалась эффективность НГТ ингибиторами ароматазы в течение 3-х месяцев (n=121) и 4-х циклов НХТ по схеме доксорубицин 60 мг/м^2 + паклитаксел 200 мг/м^2 1 раз в 3 недели (n=118) у больных РЭ+РМЖ в постменопаузе. Частота объективных ответов составила 64,5% в группе НГТ и 63,6% в группе НХТ, органосохраняющие операции были выполнены 33% и 24% больных соответственно. Частота достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) была низкой в обеих группах и составила 3 и 6% соответственно.

В метаанализе, включающем три исследования по сравнению эффективности НГТ и НХТ, не было продемонстрировано существенной разницы в частоте клинического ответа (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,50–2,35; p=0,85; n=378), частоте объективного ответа, оцененного радиологическими методами (95% ДИ 0,92–2,07; p=0,12; n=378), пПР (95% ДИ 0,62–6,39; p=0,25; n=378) или частоте выполнения органосохраняющих операций (95% ДИ 0,41–1,03; p=0,07; n=334). Однако, как и ожидалось, токсичность в группе НХТ была значительно выше во всех 3-х исследованиях [4].

К сожалению, исследований, в которых оценивались бы отдаленные результаты лечения с применением НГТ в сравнении с НХТ, практически не проводилось, что, по-видимому, и останавливает большинство клиницистов от широкого применения данного метода. Кроме того, открытым остается вопрос о наиболее приемлемых конечных точках в исследованиях по НГТ. Если при тройном негативном и HER2-позитивном подтипах высока вероятность достижения пПР при проведении неоадъювантной химио- или химиотаргетной терапии, причем данный показатель является признанным критерием, коррелирующим с выживаемостью, то при люминальном HER2-негативном подтипе частота достижения пПР остается низкой при проведении как НГТ, так и НХТ. В качестве возможных конечных точек рассматриваются такие показатели, как динамика Ki67, индекс PEPI, индекс CPS-EG. Кроме того, не определены критерии назначения адъювантной химиотерапии после проведения НГТ.

Предоперационный индекс PEPI оценивает различные характеристики резидуальной опухоли, которым присваивается определенное количество баллов (см. табл. 1). По сумме баллов вычисляется значение

индекса PEPI для каждой конкретной пациентки. Индекс был проанализирован в исследовании IMPACT [2]. Была подтверждена статистически значимая связь между риском рецидива и величиной индекса PEPI (p=0,002). Безрецидивная выживаемость (рис. 1) была значительно хуже в группе с высоким PEPI, чем в группе с низким PEPI (p=0,013).

Таблица 1.

Определение предоперационного прогностического индекса PEPI

Факторы оценки индекса PEPI	Баллы
Размер остаточной опухоли	
ypT1/2	0
ypT3/4	3
Поражение лимфатических узлов	
N0	0
N1–3	3
Уровень Ki67	
0%–2,7%	0
>2,7%–19,7%	1
>19,7%–53,1%	2
>53,1%	3
Экспрессия РЭ	
0–2	3
3–8	0

Еще одним возможным калькулятором для оценки прогноза заболевания может быть шкала CPS+EG, которая включает в себя оценку исходной клинической стадии, патоморфологической стадии заболевания после ПХТ (с включением антрациклинов и таксанов), уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов и степени злокачественности конкретной опухоли (см. табл. 2).

По сумме этих баллов можно определить прогноз 5-летней выживаемости без риска развития отдаленных метастазов. Так, 5-летняя БРВ для РЭ(+)/HER2(–) опухолей (n=2454) при сумме балов 0 составила 94%, 1 – 89%, 2 – 81%, 3 – 70%, 4 – 52%, 5 – 28%. 5-летняя ОВ для той же группы пациентов при сумме балов 0 составила 98%, 1 – 94%, 2 – 89%, 3 – 81%, 4 – 64%, 5 – 30% (ДИ 95%) [5].

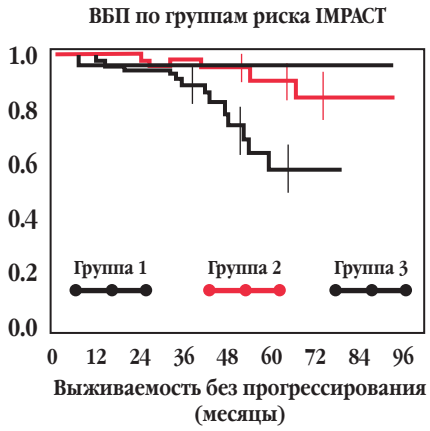


Рис. 1. *Выживаемость без прогрессирования в группах с различным значением PEPI в исследовании IMPACT (группа 1 – 0 баллов, группа 2 – 1–3 балла, группа 3 – ≥4 баллов)*

В последние годы интерес к НГТ стал возрастать. По-видимому, это связано с исследованиями по раннему люминальному HER2-негативному РМЖ, результаты которых показали, что при опухолях с низким и промежуточном риском рецидива, оцененным по генетическим тестам MammaPrint и Oncotype DX (в том числе и при N+) добавление адъювантной химиотерапии к гормонотерапии не приводит к улучшению показателей выживаемости.

Так, в исследование с использованием теста Oncotype DX были включены пациентки с местнораспространенным РЭ(+) РМЖ, которые при оценке рецидива (RS) <11 получали НГТ (группа A, n=12); при RS >26 – НХТ (группа D, n=14), а пациентки с RS в диапазоне 11–25 были рандомизированы на получение НГТ (группа B, n=18) или НХТ (группа C, n=11). В группе А частота объективных ответов составила 83,3% (полных 8,3%, частичных – 75%), в группе D – 92,9 % (полных 28,6, частичных – 64,3%), в группе

Таблица 2.

Определение прогноза по шкале CPS + EG

Клиническая стадия	Балл	Патоморфологическая стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	РЭ отриц.	1
IIA	0	I	0	G3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

В – 50% (полных 22,2%, частичных – 27,8%), в группе С – 72,7 (полных 36,4%, частичных – 36,4%, p=0,0490). Частота пПР в первичной опухоли в группе А составила 8,3%, в группе В – 6,0%, в группе С – 0%, в группе D – 21,4%. Однако частота пПР в первичной опухоли и лимфоузлах в группах А, В, С составила 0%, в группе D – 14,3%. Частота выполнения органосохраняющих операций в группе А составила 75,0%, в группе В – 72,2%, в группе С – 63,6%, в группе D – 57,1%. Авторы пришли к выводу, что для пациенток с RS 25 и менее НГТ является оптимальной опцией лечения, однако чтобы подтвердить данную гипотезу, нужно провести более масштабное исследование [6].

Таким образом, на сегодняшний день становится очевидно, что выбор тактики неоадъювантной лекарственной терапии при местнораспространенном люминальном HER2-негативном РМЖ требует дифференцированного подхода с учетом наших знаний о гетерогенности данного подтипа и результатов исследований по адъювантной терапии. Так не подлежит сомнению, что требуется проведение дальнейших исследований по изучению роли НГТ при люминальном HER2-негативном РМЖ.

Наше исследование направлено на индивидуализацию подходов к выбору неоадъювантной лекарственной терапии, поиск предиктивных и прогностических маркеров, оптимизацию выбора тактики адъювантной лекарственной терапии после проведенной предоперационной терапии.

Материалы и методы

В наше исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, были включены больные местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ (стадии T2-4N2-3M0), получавшие лечение с 2011 по 2023 гг. Они были разделены на 3 группы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki67 и, как следствие, потенциальной гормоно- и химиочувствительности. В первую группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем Ki67 (<30%); все они получали НГТ. В третью группу были включены больные с низким уровнем рецепторов (РЭ и/или РП ≤6 баллов) и высоким Ki67 ≥30% или с G3 и любым уровнем рецепторов и Ki67; в этой группе все больные получали НХТ. Вторую группу составили больные, не подходящие под критерии первой и третьей групп (РЭ и РП 7–8 баллов и Ki67 ≥30% или РЭ и/или РП ≤6 баллов и Ki67<30%). Больные второй группы получали либо НГТ либо НХТ. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

В данной статье мы анализируем результаты лечения больных первой группы. Из 60 пациентов, входивших в нее, 59 составили лица женского пола и 1 – мужского. Включенные больные получали НГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы +/– гозерелин в стандартных для каждого препарата дозах в течение 4–10 месяцев, медиана длительности НГТ составила 6 месяцев.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функционального статуса пациента. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография совместно с УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, сцинтиграфия костей (при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография зон накопления). До начала терапии выполнялась core-биопсия опухоли молочной железы для гистологического и ИГХ-исследований. При гистологическом исследовании определялся гистологический подтип опухоли, степень злокачественности (G), содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ), количество митозов. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ, РП, HER2 и Ki67. Оценка рецепторного статуса проведена по методу Allred.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 3. Основным гистологическим подтипом был инвазивный рак неспецифического типа – 46 (76,7%), дольковый рак был отмечен у 11 пациентов (18,3%), муцинозный рак – у 3 (5,0%). Все опухоли были 1–2 степени злокачественности

Таблица 3.

Характеристика пациентов

Характеристики	Количество больных (%) n=60
Возраст (полных лет), медиана	57 (30–82)
Менопауза	38 (63,3%)
Пременопауза	21(35,0%)
Мужской пол	1 (1,7%)
Стадия	
IIB	3 (5,0%)
IIIA	10 (16,6%)
IIIB	39 (65,0%)
IIIC	8 (13,4%)
Характеристика первичной опухоли	
T2	8 (13,3%)
T3	5 (8,3%)
T4	47 (78,4%)
Характеристика регионарных лимфоузлов	
N0	20 (33,3%)
N1	20 (33,3%)
N2	12 (20,0%)
N3	8 (13,4%)

Степень злокачественности (G)	
1	5 (8,3%)
2	55 (91,7%)
Ki67, медиана	20 (3–29)
ИОЛ	
≤5%	39 (65,0%)
5-20%	21 (35,0%)
Вариант неоадъювантной гормонотерапии	
Тамоксифен	9 (15,0%)
Тамоксифен + Гозерелин	16 (26,7%)
ингибиторы ароматазы	33 (55,0%)
ингибиторы ароматазы + Гозерелин	2 (3,3%)

(G1 – 5 (8,3%), G2 – 55 (91,7%)). Были включены пациенты с высокой экспрессией РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и индексом пролиферации Ki67 <30%. Медиана Ki67 составила 20%, диапазон от 3 до 29%. ИОЛ от 5 до 20% отмечались у 21 пациента (35,0%), у 35 больных (65%) – менее 5%.

Результаты

Перевод в операбельное состояние

Первичной конечной точкой нашей работы был перевод в операбельное состояние >80% пациентов. Критериями нерезектабельности после проведения НАГТ являлись: отечность более 50% кожи молочной железы или переход на грудную стенку, конгломерат лимфоузлов в подмышечной или подключичной области, метастазы в надключичных лимфатических узлах. Во всех остальных случаях пациентки признавались операбельными. Из 60 больных, включенных в исследование, операбельного состояния достигли 96,7%. Из них полный ответ (исчезновение всех проявлений заболевания) был достигнут у 2-х больных (3,3%), стабилизация (уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25% от исходных размеров) – у 13 (21,7%), частичный ответ (уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% от исходных, на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или увеличения ранее существовавших) – у 43 (71,7%). Смена режима понадобилось 2 пациенткам (3,3%). У одной из них было отмечено нарастание отека, у второй – увеличение размера опухолевого узла в молочной железе. Обе больные были переведены на НХТ по схеме «4 курса АС+4 курса доцетаксела», в результате чего у них все же было достигнуто операбельное состояние. Таким образом, все 60 больных были прооперированы.

Характеристика резидуальной опухоли

Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по системе RCB, полный патомофроз на фоне НГТ получен не был. RCB I зафиксирован у 3/58 (5,2%) больных, RCB II – у 24 (41,4%) больных, RCB III – у 31 (53,4%) больных. У двоих больных, переведенных на НХТ, лечебный патоморфоз соответствовал RCB II. Характеристики резидуальной опухоли представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Характеристика резидуальной опухоли, n=58*

Характеристики	Количество больных, n (%)
РЭ, баллы	
≤ 6	11 (18,9%)
7–8	47 (81,1%)
РП, баллы	
0	12 (20,7%)
3–6	30 (51,7%)
7–8	16 (27,6%)
Ki67	
медиана	8 (1–46)
<10%	28/52 (53,8%)
pN	
pN0 (включая включая полную регрессию мтс в л/узлах)	19 (32,8%)
pN1	24 (41,3%)
pN2 (4–9 л/у)	11 (19,0%)
pN3 (10+ л/у)	4 (6,9%)
Лимфоваскулярная инвазия	22 (36,7%)
ИОЛ	
≤ 5%	30 (51,7%)
5-20%	23 (39,7%)
>20%	5 (8,6%)
Индекс PEPI	
низкий (0 баллов)	6 (10,3%)
умеренный (1–3 баллов)	17 (29,4%)
высокий (≥4 баллов)	35 (60,3%)
CPS-EG, баллы	
2	16 (27,6%)
3	37 (63,8%)
4	5 (8,6%)

* *Исключены две больные, переведенные на НХТ.*

На фоне предоперационной ГТ наблюдалось значимое снижение уровня Ki67. После проведенной ГТ медиана Ki67 составила 8 (1–46), при этом уровень Ki67 менее 10% отмечен более чем у половины пациентов – 28/52 (53,8%). Экспрессия РЭ осталась высокой (7–8) у большинства пациентов, снижение до 6 баллов и менее было отмечено у 11 пациентов (18,9%). Потеря экспрессии РП отмечалась в 12 случаях (20,7%), уровень 3–6 баллов был отмечен у 30 пациентов (51,7%), высокий уровень сохранился у 16 пациентов (27,6%). Наблюдалось некоторое изменение уровня ИОЛ на фоне проводимой терапии. У 30 (51,7%) пациентов уровень ИОЛ остался менее 5%, у 5 (8,6%) – повысился выше 20%.

Послеоперационная терапия и общая выживаемость

Адъювантная гормонотерапия была проведена 100% пациентов. Смена тамоксифена на ингибиторы ароматазы +/– гозерелин произошла у 17 из 24 пациентов (70%). 5 из этих пациентов были в менопаузе, но на дооперационном этапе получали тамоксифен. Практически у всех остальных пациентов (11) имело место поражение лимфатических узлов, а также RCB III, – и им всем была проведена адъювантная химиотерапия (АХТ). Всего АХТ была проведена 23 пациентам из 58 (39,7%). Режимы адъювантной ХТ: 2 курса ТС – у 1/23 больных; 4 курса АС – у 1/23 больных; 4 курса ТС – у 16/23 больных; 6 курсов ТС – у 2/23 больных; 4 курса АС + 4 курса доцетаксела – у 3/23 больных. В табл. 5. отражена характеристика пациентов, которым проводилась АХТ. В основном, это были пациенты с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов, большая распространенность резидуальной опухоли (RCBII-III), индекс PEPI 3 и выше и уровень Ki67 более 10%. Адъювантная лучевая терапия была проведена 57 пациентам (95%).

Таблица 5.

Характеристика пациентов, которым проводилась АХТ

АХТ	Количество больных, получавших АХТ, n (%)
Возраст, лет, медиана	53 vs 60
pN	
pN0	3/19 (15,8%)
pN1	7/24 (29,2%)
pN2-3	13/15 (86,7%)
RCB	
RCB I	0/3 (0%)
RCB II	5/24 (20,8%)
RCB III	18/31 (58,1%)
PEPI	
0-2	2/14 (14,3%)
3 и выше	21/44 (47,7%)
Ki67	
<10%	8/32 (25%)
10 и выше	15/25 (60%)

Медиана времени наблюдения составила 39 месяцев (6–109). Прогрессирование болезни было выявлено у 5/60 (8,3%): в группе менопаузальных больных – у 4-х пациентов (28,5%), в группе пременопаузальных больных – у 1 (2,6%). За период наблюдения умерла 1 пациентка (1,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 33,6 мес (8,1–60,8), 4-х летняя БРВ – 93,6% (рис. 2).

В связи с небольшим количеством рецидивов заболевания не было обнаружено статистически значимого влияния на риск прогрессирования исходных

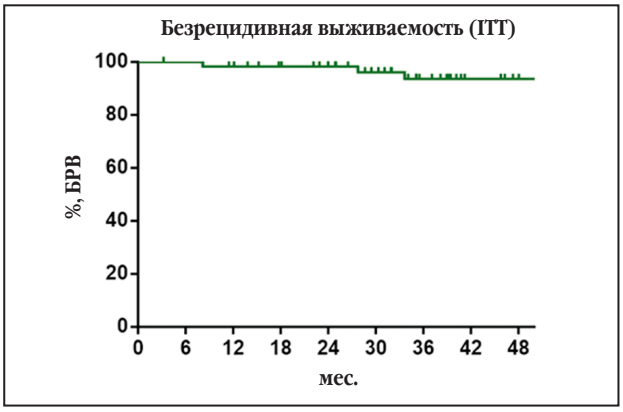


Рис. 2. *Безрецидивная выживаемость больных во всей исследуемой группе (медиана времени наблюдения 39 мес.)*

клинико-морфологических факторов (возраст, стадия, степень злокачественности, исходный уровень Ki67) а также характеристик резидуальной опухоли (класс RCB, pT, pN, уровень Ki67, уровень экспрессии РЭ и РП, индекс PEPI, CPS-EG). Однако не было отмечено ни одного случая прогрессирования у больных с pN0, РЭ 7–8 баллов в резидуальной опухоли, индексом PEPI 0–2 балла.

При поданализе БРВ оказалось, что в подгруппе больных, получавших АХТ, отмечено 4/23 случая прогрессирования (17,4%), в то время как в подгруппе больных, не получавших АХТ, случаев прогрессирования выявлено не было (0/35). Также не было отмечено случаев прогрессирования у больных, получавших в качестве АХТ 4–6 курсов ХТ по схеме ТС (рис. 3).

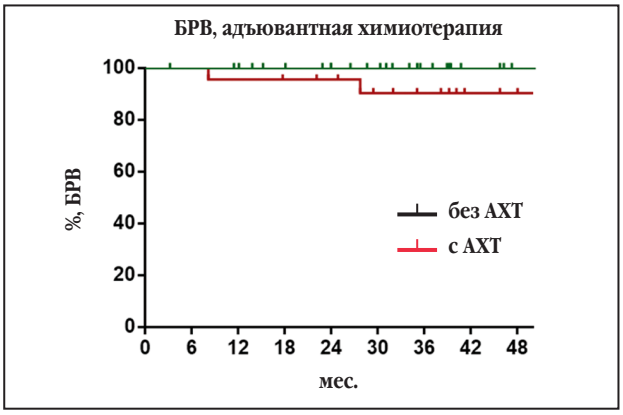


Рис. 3. *Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения АХТ*

Обсуждение

Выбор тактики неоадъювантной и адъювантной лекарственной терапии у больных люминальным HER-негативным РМЖ в повседневной клинической практике вызывает наибольшие трудности из-за выраженной гетерогенности данного подтипа. Остается открытым и вопрос о применении НГТ, несмотря на то, что в многочисленных исследованиях была показана не меньшая эффективность данной терапии по сравнению с НХТ в отношении ЧОО

и частоты выполнения органосохраняющих операций. Кроме того, такая опция имеется и в клинических рекомендациях.

С позиций современных знаний о гетерогенности люминального подтипа, а также об отсутствии эффекта от добавления АХТ к гормонотерапии даже у части больных с N+, совершенно очевидно, что к выбору тактики неоадъювантной терапии необходимо подходить дифференцированно. И мы впервые применили такой подход. В наше исследование по НГТ вошло 60 пациентов с местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ, у которых отмечалась высокая экспрессия обоих рецепторов (по 7–8 баллов) и низкий уровень Ki67 (менее 30%) – то есть больные с потенциально высокой гормоночувствительностью. Основную долю включенных в исследование больных составили пациентки в менопаузе – 38 (63,3%), однако стоит отметить, что 21(35,0%) пациентка была в пременопаузе, а это как раз те больные, у которых в первую очередь и обсуждается назначение химиотерапии в реальной клинической практике

Большинство больных на момент включения в исследование имели выраженную распространенность опухолевого процесса: стадии IIIB и IIIC – 47 больных (78,4%), отек кожи (cT4) был отмечен также у 47 больных, а поражение лимфоузлов (критерий cN+) – у 40 больных (66,6%). Несмотря на столь выраженную распространенность опухолевого процесса, операбельного состояния удалось достичь у 96,7% больных.

После проведенного лечения полного патоморфологического регресса не удалось достичь ни у одного пациента, что соответствует литературным данным. Резидуальная опухоль класса RCB-I отмечена лишь у 3-х больных. Таким образом, у подавляющего большинства больных класс RCB был II–III, что подтверждает необходимость поиска других критериев для оценки эффективности НГТ.

Одним из самых сложных и нерешенных вопросов при проведении НГТ является выбор тактики адъювантной лекарственной терапии. В нашем исследовании адъювантную химиотерапию получили только около 40% больных, и в основном это были 4 курса ТС. Если говорить о критериях отбора больных для проведения АХТ, то это были больные с выраженной резидуальной опухолью (pN2-3, RCB-III, PEPI 3 и выше) и высоким уровнем Ki67. Этим, возможно, объясняется отсутствие рецидивов заболевания в группе больных, не получавших АХТ (прогностически более благоприятная группа) и их наличие в группе больных, получавших АХТ (прогностически менее благоприятная группа).

Как уже отмечалось выше, к недостаткам исследований по НГТ относится отсутствие анализа выживаемости. В нашем исследовании медиана времени наблюдения составила 39 месяцев (6–109 мес), что представляется достаточным для больных с таким распространением опухолевого процесса и, следовательно, высоким риском прогрессирования. Однако 4-х летняя БРВ все же была очень высока и составила 93,6%. И это при том, что 60% больных не получали адъювантную химиотерапию! Очень важно отметить, что на сегодняшний день ни у кого из больных, которым не была назначена АХТ, не наблюдается прогрессирование болезни. Прогрессирование болезни не отмечено также у больных, получивших 4 курса АХТ по схеме ТС.

Заключение

Таким образом, данное исследование показало, что проведение НГТ у группы пациентов с вышеперечисленными характеристиками опухолевого процесса является эффективным методом лечения, позволяющим достичь операбельного состояния более чем у 90% больных, обеспечивая высокие показатели безрецидивной выживаемости (при относительно небольшом сроке наблюдения) Проведение НГТ позволяет безопасно отказаться от проведения АХТ более чем у половины больных, а также деэскалировать объем АХТ при наличии показаний для ее проведения. Полученные результаты позволяют рассматривать НГТ в качестве приоритетной опции лечения у данной группы пациенток в менопаузе и закладывают основу для ее изучения у больных в пременопаузе.

Список литературы:

1. *Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M. Chaudri-Ross H., Dugan M., Borgs M., Semiglazov V.* Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // Ann Oncol. – 2001 Nov. – Vol. 12, № 11. – P. 1527-32.

2. *Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C., Boeddinghaus I., Salter J., Detre S., Hills M., Ashley S., Francis S., Walsh G., Smith I.E.* Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trialists // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2477–2492.

3. *Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтуев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ерещенко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А.* Неоадъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Вып. 17, № 3. – С. 11–19.

4. *Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A.* Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 11. – P. 1477-86.

5. *Marmé F., Lederer B., Blohmer J.U., Costa S.D., Denkert C., Eidtmann H., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kümmel S., Loibl S., Paepke S., Untch M., von Minckwitz G., Schneeweiss A.* Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // European Journal of Cancer. – Vol. 53. – P. 65–74.

6. *Bear H.D., Wan W., Robidoux A., Rubin P., Limentani S., White RL Jr., Granfortuna J., Hopkins J.O., Oldham D., Rodriguez A., Sing A.P.* Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial // J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 115. – P. 917–923.

References

1. *Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M. Chaudri-Ross H., Dugan M., Borgs M., Semiglazov V.* Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001 Nov; 12(11): 1527-32. Doi: 10.1023/A:1013128213451.

2. *Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C., Boeddinghaus I., Salter J., Detre S., Hills M., Ashley S., Francis S., Walsh G., Smith I.E.* Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination:influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol. 2005; 23: 2477-2492. Doi: 10.1200/jco.2005.07.559.

3. [*Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K., Paltuev R.M., Bershtein L.M., Semiglazova T.Y., Yerechshenko S.S., Klimenko V.V., Apollonova V.S., Komyahov A.V., Bessonov A.A.* Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(3): 11–19 (In Russ.)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

4. *Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A.* Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016; 2(11): 1477-86. Doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897.

5. *Marmé F., Lederer B., Blohmer J.U., Costa S.D., Denkert C., Eidtmann H., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kümmel S., Loibl S., Paepke S., Untch M., von Minckwitz G., Schneeweiss A.* Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. European Journal of Cancer; 53: 65–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.022.

6. *Bear H.D., Wan W., Robidoux A., Rubin P., Limentani S., White RL Jr., Granfortuna J., Hopkins J.O., Oldham D., Rodriguez A., Sing A.P.* Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. J Surg Oncol. 2017; 115: 917-923. Doi: 10.1002/jso.24610.

© М.А. Красавина, Ф.В. Моисеенко, 2024
УДК 616.24-006.6:615.37
ББК 55.694.123-52
DOI: 10.31917/2502145

РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

М.А. Красавина[1], Ф.В. Моисеенко[1,2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

THE ROLE OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MARKERS IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

М.А. Красавина[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.
Ф.В. Моисеенко[1,2]
Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

M.A. Krasavina[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
F.V. Moiseenko[1,2]
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Professor of the Departament of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Согласно современным клиническим рекомендациям, иммунотерапия показана практически всем пациентам с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), за исключением пациентов с активирующими мутациями. При этом возможные комбинации зарегистрированных препаратов настолько разнообразны, а различия между ними столь неочевидны, что все это затрудняет выбор тактики лечения. На примере других опухолей (рак почки, предстательной железы) можно констатировать, что есть предпосылки для выделения отдельных прогностических групп, а значит, возможно и планирование тактики дальнейшего лечения на основании этого. В статье описываются как уже известные, так и исследуемые в настоящее время прогностические и предиктивные маркеры, которые могут быть полезны в данном контексте.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, прогностические маркеры, предиктивные маркеры.*

According to current guidelines immunotherapy can be used in treatment of almost all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) except those with activating mutations. At the same time a lot of different drugs combinations are approved in this setting and differences between them are not so obvious, which makes the decision

making process quite difficult. Using the example of other tumors, such as kidney cancer or prostate cancer there are some preconditions for treatment tactics planning based on prognostic groups selection. In this article we describe known and investigated prognostic and predictive factors that can be useful in this context.

Key words: *non-small cell lung cancer, immunotherapy, prognostic factors, predictive markers.*

Работа современного врача-онколога, которая у многих прочно ассоциируется с «хождением по стрелочкам», на самом деле сопряжена с необходимостью ежедневно принимать множество решений в условиях неопределенности, когда в огромном количестве постоянно обновляемой информации приходится выбирать, что лучше для пациентов, к тому же учитывая, помимо медицинских, еще и вторичные – хотя и немаловажные, – факторы (к примеру, доступность препаратов и стоимость лечения). Иммунотерапия занимает в этом контексте особое место. С одной стороны, этот инновационный метод лечения, в определенных ситуациях позволяющий добиться крайне высоких результатов в плане выживаемости, применим при многих локализациях и относительно благоприятно переносится пациентами. С другой стороны, в настоящий момент известно уже несколько иммуноонкологических препаратов (и этот список за последние годы активно пополняется), различия между которыми могут быть не совсем очевидны, особенно когда они принадлежат к одному классу, а показания к их применению могут быть очень схожими.

Для такого вида опухолей, как немелкоклеточный рак легкого, вышеописанные трудности особенно актуальны – в настоящий момент в протоколах первой линии лечения метастатического НМРЛ имеется немало вариантов лечения для каждого из возможных сочетаний клинических факторов (аденокарцинома или плоскоклеточный рак; отсутствие, умеренная или высокая экспрессия PD-L1, отсутствие или наличие активирующих мутаций и т. д.), выбор между которыми может быть затруднен, и преимущества одного перед другим в полной мере неизвестны. При этом, согласно современным клиническим рекомендациям, иммунотерапия должна быть имплементирована в первую линию лечения в любом из клинических сценариев, за исключением большинства случаев, когда присутствуют активирующие мутации. Отсюда возникает вопрос: как в условиях огромного количества информации, факторов неопределенности и объективной ограниченности ресурсов здравоохранения подобрать лечение, которое максимально соответствовало бы клинической ситуации, индивидуальным особенностям пациента и принесло бы ему наибольшую пользу в перспективе?

Одним из возможных вариантов ответа может быть попытка ориентироваться на ожидаемый прогноз пациентов. Уже сейчас выбор тактики лечения на основании прогностических характеристик пациента активно используется при других локализациях опухолевого процесса. Хорошо известный пример этого – применение прогностических моделей MSKCC и критериев IMDC в лечении диссеминированного светлоклеточного рака почки [1, 2]. Если прогноз благоприятен, то в качестве первой линии системной терапии чаще назначается комбинация таргетной терапии с иммунотерапией: например, Акситиниб+Пембролизумаб или Ниволумаб+Кабозантиниб. Также возможно, хоть и субоптимально, использование таргетной терапии в монорежиме [3–5]. При промежуточном или неблагоприятном прогнозе на первый план выступает комбинированная иммунотерапия Ниволумабом и Ипилимумабом [6]. Другой локализацией, при которой активно используется стратификация пациентов на группы прогноза, является рак предстательной железы. Длительное и индолентное биологическое течение этого вида опухолей заставляет учитывать группу прогноза при планировании обследования и лечения. Это дает возможность в группах очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска использовать стратегию активного наблюдения, что позволяет на долгое время сохранить качество жизни пациентов без ухудшения показателей их выживаемости [7]. В целом, оценивая подобные примеры из других нозологий, можно сделать вывод о том, что стратегия стратификации пациентов на группы прогноза на основании различных клинических факторов и подбора более подходящих опций лечения для каждой конкретной группы может быть довольно успешной. С одной стороны, она поможет уберечь пациентов из более благоприятной группы от чрезмерно агрессивного лечения (как в случае с карциномой предстательной железы), а с другой стороны – позволить пациентам из группы изначально неблагоприятного прогноза получить более терапевтически активное и эффективное лечение (пример – назначение комбинированной иммунотерапии пациентам группы промежуточного и неблагоприятного прогноза при раке почки).

Возникает вопрос – возможен ли в лечении пациентов с НМРЛ такой же подход? В отдельных ситуациях он и сейчас применяется в клинической практике. Например, уже накоплены данные о том, что добавление антиангиогенных препаратов особенно эффективно у платинорефрактерных, быстропрогрессирующих, а также молодых пациентов – то есть при более агрессивном процессе. Сведения об эффективности подобной тактики у пациентов из вышеозначенных групп успешно используются при принятии решений относительно последующих линий терапии [8]. Другой яркий пример – пациенты с олигометастатическим процессом, которых некото-

рые исследователи уже выделяют в отдельный клинический подвид НМРЛ за счет более благоприятного прогноза [9]. Идентифицировать пациентов этой подгруппы важно потому, что она может выигрывать от локальных стратегий лечения (хирургия, ЛТ), тогда как для пациентов с диссеминированным процессом единственно возможным вариантом лечения остается системная лекарственная терапия. Среди всех пациентов с олигометастатическим процессом выделяются пациенты с так называемым олигопрогрессированием и повторяющимся олигопрогрессированием болезни, когда возникает новый единичный метастатический очаг (или таких единичных очагов становится несколько), в то время как первичная опухоль и существующие очаги остаются стабильными или отвечают на проводимое лечение. Такая ситуация чаще наблюдается у пациентов с драйверными мутациями [10]. Уже опубликованы работы, исследующие олигопрогрессирование у пациентов с ALK-мутацией на фоне терапии Кризотинибом или олигопрогрессирование у пациентов с EGFR-мутацией как проявление резистентности отдельных опухолевых клонов к таргетной терапии [11, 12]. При этом применение локальных методов лечения к этим единичным очагам прогрессирования при сохранении текущей системной лекарственной терапии, судя по этим и другим исследованиям, является оправданной и успешной стратегией.

Для того, чтобы попытаться выделить группу пациентов с максимально благоприятными прогнозом, можно обратиться к уже известным прогностическим факторам. В первую очередь, безусловно, к ним относится стадия процесса по системе TNM – продолжительность жизни уменьшается при возрастании степени распространения процесса [13]. Плохой соматический статус также ассоциирован с более низкой продолжительностью жизни у пациентов с опухолями легкого. Взаимосвязана с этим показателем и влияет на выживаемость потеря веса за последние 6 месяцев [14]. Потеря аппетита, как прекурсор снижения массы тела, также имеет негативное влияние на выживаемость [15]. Помимо общих клинических показателей исследуются также и лабораторные тесты. Некоторые маркеры крови, например ЛДГ, также являются значимыми предикторами ухудшения выживаемости [16]. Визуализирующие диагностические методы также иногда могут пролить свет на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с НМРЛ. Например, как показано в работе M. Paesmans et al., при выполнении ПЭТ-КТ более высокая степень накопления РФП опухолью (SUV) ассоциирована с худшей выживаемостью у пациентов с I–III стадией процесса [17]. Среди патоморфологических характеристик одним из самых значимых факторов, влияющих на выживаемость, в некоторых моделях являлся гистологический тип опухоли (плоскоклеточный рак против аденокарциномы/смешанного) [18]. Другими патологическими факторами, влияющими на прогноз, могут быть степень дифференцировки, лимфатическая инвазия, оккультные метастазы в лимфоузлах [19–21]. Некоторые молекулярные черты опухоли также коррелируют с выживаемостью, что ярко иллюстрирует наличие активирующих мутаций. Например, наличие активирующей мутации в гене EGFR делает таких пациентов крайне чувствительными к терапии тирозинкиназными ингибиторами, и прогноз этих пациентов в настоящее время при применении таргетной терапии значительно лучше, чем у пациентов без данной мутации [22].

Однако научные исследования продолжаются, и в настоящий момент идет активный поиск прогностических биомаркеров, способных точнее предугадать ожидаемый прогноз и курс заболевания пациента. В первую очередь поиск идет среди молекулярных маркеров. В качестве примера можно привести работу A. Skakodub et al., в которой изучался молекулярно-генетический портрет НМРЛ с метастазами в ЦНС и проводился анализ как первичной опухоли, так и очагов в головном мозге. При этом обнаружилось, что поломки генов CDKN2A/B чаще прослеживались в интракраниальных очагах, нежели в первичной опухоли (34% vs 13%, p=0,003). Данные гены регулируют переход из G1 в S-фазы клеточного цикла, и возможно, в будущем данная поломка будет таргетируемой. При попытке сопоставления молекулярных и клинических характеристик в рамках названной работы выяснилось, что обнаружение таких альтераций в первичной опухоли, как поломки генов TP53, MYC, SMARCA4, RB1, ARID1A и FOXA1 ассоциированы с более частым поражением ЦНС. А лептоменингеальное поражение чаще было сопряжено с наличием в опухолевых очагах довольно редких мутаций гена EGFR – L861Q, G719A/S, A755G, или N771_H773dup (45% vs 21%, p=0,044) [23]. Это не единственное исследование, которое показывает возможность предсказать ход течения заболевания у конкретного пациента с помощью молекулярного портрета опухоли. Есть также совсем недавно опубликованная работа H.B. Lengel et al. по картированию опухолей легкого в зависимости от их тропности к определенным органами при метастазировании. Высокая доля измененного генома (fraction genome alteration – FGA), мутация p53 и EGFR со статистической значимостью были ассоциированы с бóльшим объемом опухолевого поражения. Альтерация гена SMARCA4 была ассоциирована с более ранним метастазированием в кости. Альтерация сигнального каскада Hippo, а также альтерация CDKN2A и STK11 ассоциировались с более ранним метастазированием в ЦНС, а альтерация сигнального каскада Nrf2 – с более ранним метастатическим поражением печени [24]. Что же касается лечения локальных стадий, то молекулярно-генетические методы исследования могут и здесь занять свое место – например, есть работа L. Xi et al., в которой исследователи анализировали

разработанную ими генную панель: она могла быть предиктором поражения лимфоузлов при аденокарциноме легкого [25].

В настоящий момент большую популярность при опухолях многих локализаций также приобретает циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК). Этот метод привлекателен своей относительной малоинвазивностью, но в то же время он позволяет получить много информации – это генотипирование и классифицирование опухоли, детекция клональной гетерогенности, активирующих мутаций. Метод также позволяет вести мониторинг в процессе лечения и осуществлять контроль возникновения резистентности [26–28]. Также цоДНК пытаются активно имплементировать в лечение локальных стадий НМРЛ, изучая уровни цоДНК до и после радикального хирургического лечения [29]. Этот метод обладает рядом ограничений, однако ожидается, что с его помощью удастся выделить пациентов с микрометастазированием, которые могут быть кандидатами на неоадьюватную терапию, а также зафиксировать минимальное резидуальное заболевание после хирургического лечения, что сопряжено с более высоким риском рецидива и худшим прогнозом. В свою очередь, это может позволить деэскалировать терапию у остальных пациентов [30].

Помимо выделения пациентов с благоприятным или неблагоприятным естественным течением болезни на основании совокупности прогностических факторов можно усилить эту модель данными, свидетельствующими о большей чувствительности опухоли к иммунотерапии. Бесспорно, важнейшим предиктором ответа на иммунотерапию, применяемым в принятии решений о назначении этого вида лечения в большинстве локализаций, является экспрессия PD-L1. Однако этот маркер не лишен своих недостатков. Пороговые значения, определяющие положительную или отрицательную экспрессию PD-L1, могут варьировать в зависимости от используемого антитела, тестируемой ткани и типа опухоли [31]. К тому же этот маркер может экспрессироваться гетерогенно, а также обладает большей предиктивной силой в отношении аденокарциномы, чем плоскоклеточного рака [32, 33]. Другим важнейшим и общепринятым предиктивным маркером ответа на иммунотерапию является опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden – TMB). Но и этот биомаркер также не лишен недостатков. Например, некоторые опухоли показывают бóльшую эффективность от назначения иммунотерапии, чем можно бы ожидать на основании их значения TMB [34]. Иногда возникает обратная ситуация, когда TMB имеет низкую предиктивную способность относительно ответа на иммунотерапию – например, в случае колоректального рака, гастроэзофагеального рака без микросателлитной нестабильности или глиом [35]. К тому же данный тест остается дорогостоящим и доступ к нему в современных реалиях ограничен.

К счастью, иногда и анамнестические данные могут указывать на ожидаемый эффект от терапии. В контексте иммунотерапии при раке легкого в ряде исследований было показано, что выживаемость после иммунотерапии у пациентов с курением в анамнезе лучше по сравнению с теми, кто никогда не курил [36]. Это, судя по всему, связано с тем, что курение связано с большей мутационной нагрузкой, а это делает опухоли курильщиков более иммуногенными и соответственно, потенциально более чувствительными к иммунотерапии [37]. При этом метаанализ L. Dai et al. демонстрирует, насколько важной характеристикой в принятии решений о назначении иммунотерапии является курение – у пациентов, которые никогда не курили, моноиммунотерапия не показывает преимущества в выживаемости даже при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 [36].

При раке легкого есть также некоторые молекулярные характеристики, которые могут указывать на ожидаемый эффект от иммунотерапии. Общеизвестно, что при наличии драйверных мутаций даже в случае высокого уровня экспрессии PD-L1 иммунотерапия не демонстрирует своей эффективности. Это актуально для классических мутаций EGFR (а также в 20 экзоне), мутаций HER2, ALK/ROS1/RET/NTRK-фузий [38]. Например, в случае мутации EGFR это происходит за счет иммуносупрессивного микроокружения, а также нарушения презентации антигена – необходимого инициирующего события в реализации противоопухолевого иммунного ответа [39, 40]. Однако некоторые пациенты с драйверными мутациями все же могут стать кандидатами на успешное применение иммунотерапии. Например, мутация KRAS G12C ассоциирована с курением и высокой мутационной нагрузкой, поэтому некоторые работы (например, ретроспективный анализ A. Jeanson et al.), демонстрируют, что такие пациенты как раз отвечают на иммунотерапию – в отличие от больных с другими активирующими мутациями [41, 42]. На эффективность иммунотерапии влияет и такая молекулярная особенность опухоли, как мутация POLE/POLD1. Эти гены играют определенную роль в репликации и репарации ДНК, а при их мутации данная функция теряется. В результате появляется ультравысокая мутационная нагрузка в опухоли, что потенциально повышает чувствительность к иммунотерапии [43]. В некоторых публикациях описаны весьма впечатляющие эффекты от иммунотерапии при наличии мутации POLE, –например, в опубликованном клиническом случае Y. Fu et al [44].

Активно изучаются и новые предикторы ответа на иммунотерапию, в том числе сочетания различных молекулярных маркеров. Выше уже отмечалось, что наличие мутации KRAS может способствовать благоприятному исходу при назначении иммунотерапии, но здесь тоже есть свои нюансы. Например, если у больного обнаружена ко-мутация KRAS G12C/

TP53, это предполагает весьма благоприятный прогноз на фоне моноиммунотерапии [45]. С другой стороны, при наличии ко-мутаций STK11 и KEAP у подгруппы пациентов с KRAS-мутированным НМРЛ ответы на иммунотерапию, как правило, гораздо хуже [46]. Потенциальный эффект от иммунотерапии оценивают и с помощью вышеупомянутой цоДНК: этому посвящено уже несколько работ. Например, B. Besse et al. показали, что с помощью опухолевой фракции цоДНК можно выделять пациентов в группе риска раннего прогрессирования на фоне моноиммунотерапии и, соответственно, рекомендовать в таком случае проведение химиоиммунотерапии [47]. Но это не единственный вариант, при котором цоДНК может быть использована в качестве предиктора ответа на лечение. Опубликовано также исследование B. Ricciuti et al., посвященное тому, как ранние изменения цоДНК в процессе лечения предсказывают ответ на Пембролизумаб в первой линии лечения [48].

Помимо этого нельзя забывать, что огромное значение для эффективности иммунотерапии также имеет опухолевое микроокружение: лимфоцит должен быть активирован и должен провзаимодействовать с клеткой, а на это влияет большое количество различных показателей – вплоть до pH, количества глюкозы в межклеточной среде, соседних клеточных элементов и т.д [49]. В настоящее время специалисты активно ищут наиболее успешные способы изучить микроокружение – например, известно исследование G. Mazzaschi et al. Чтобы предсказать эффективность иммунотерапии, в нем для анализа опухолевого микроокружения на основании его радиоиммунологических черт применялись одновременно радиологические и морфологические методы, а также исследования периферической крови.

Таким образом, современные научные работы показывают нам многообразие факторов, влияющих на прогноз пациента и эффективность иммунотерапии. Тем не менее молекулярные маркеры пока не могут дать четкие ответы на вопросы клиницистов и помочь им принять решения относительно конкретного пациента. Формально иммунотерапия в том или ином виде, согласно клиническим рекомендациям, может назначаться практически любому пациенту с НМРЛ, но все еще не существует идеального «рецепта», как выбрать наиболее подходящий вариант лечения, учитывая все индивидуальные особенности больного, да еще и так, чтобы эффект от этого лечения был гарантированным и достаточным. Это создает предпосылки для дальнейших исследований в области прогностических и предиктивных моделей, способных более точно предопределять естественную биологию заболевания и ожидаемую эффективность лечения, учитывая все многообразие факторов, влияющих на эти процессы. Здесь стоит обратить внимание на большой потенциал исследований клинических и лабораторных показателей в качестве маркеров прогноза заболевания, поскольку такие испытания достаточно просты с организационной точки зрения, а также есть возможность имплементировать их результаты в рутинную практику в любом лечебном учреждении без значимого ущерба для системы здравоохранения. Впоследствии это может помочь выделять группы пациентов с разным течением болезни, определять для них наиболее подходящую стратегию терапии, а также оптимизировать расходы государства на лечение.

Список литературы

1. *Rosiello G., et al.* Head-to-head comparison of all the prognostic models recommended by the European Association of Urology Guidelines to predict oncologic outcomes in patients with renal cell carcinoma // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. – Elsevier, 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 271. e19-271. e27.

2. *Heng D.Y.C., et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted agents: results from a large, multicenter study // Journal of clinical oncology. – 2009. – Vol. 27, № 34. – P. 5794–5799.

3. *Rini B.I., et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1116–1127.

4. *Choueiri T.K., et al.* Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, № 9. – C. 829–841.

5. *Motzer R.J., et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356, № 2. – P. 115–124.

6. *Motzer R.J., et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.

7. *Wilt T.J., et al.* Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 132–142.

8. *Remon J., et al.* ANtiangiogenic Second-line Lung cancer Meta-Analysis on individual patient data in non-small cell lung cancer: ANSELMA // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 166. – P. 112–125.

9. *Chen Y.H., Ho U.C., Kuo L.T.* Oligometastatic Disease in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1350.

10. *Blumenthaler A.N., Antonoff M.B.* Classifying oligometastatic non-small cell lung cancer // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 19. – P. 4822.
11. *Gan G.N,. et al.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib // International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2014. – Vol. 88, № 4. – P. 892–898.
12. *Helena A.Y., et al.* Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors // Journal of Thoracic Oncology. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 346–351.
13. *Goldstraw P., et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer // Journal of Thoracic Oncology. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 39–51.
14. *Stanley K.E.* Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer // Journal of the National Cancer Institute. – 1980. – Vol. 65, № 1. – P. 25–32.
15. *Hoang T., et al.* Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advanced non–small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 175–183.
16. *van Zandwijk N., Mooi W.J., Rodenhuis S.* Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences // Lung cancer. – 1995. – Vol. 12. – P. S27–S33.
17. *Paesmans M., et al.* Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1751–1761.
18. *Gail M.H., et al.* Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group // Cancer. – 1984. – Vol. 54, № 9. – P. 1802–1813.
19. *Takise A., et al.* Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter // Cancer. – 1988. – Vol. 61, № 10. – P. 2083–2088.
20. *Cagini L., et al.* Biological prognostic factors for early stage completely resected non–small cell lung cancer // Journal of surgical oncology. – 2000. – Vol. 74, № 1. – P. 53–60.
21. *Rusch V.W., et al.* Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non–small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial // Journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 4313.
22. *D'Angelo S.P., et al.* Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib // Journal of Thoracic Oncology. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 1815–1822.
23. *Skakodub A., et al.* Genomic analysis and clinical correlations of non-small cell lung cancer brain metastasis // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 4980.
24. *Lengel H.B., et al.* Genomic mapping of metastatic organotropism in lung adenocarcinoma // Cancer Cell. – 2023. – Vol. 41, № 5. – P. 970–985. e3.
25. *Xi L., et al.* Prediction of lymph node metastasis by analysis of gene expression profiles in primary lung adenocarcinomas // Clinical Cancer Research. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 4128–4135.
26. *Lam V.K., et al.* Genotype-specific differences in circulating tumor DNA levels in advanced NSCLC // Journal of Thoracic Oncology. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. 601–609.
27. *Abbosh C., et al.* Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA // Nature. – 2023. – Vol. 616, № 7957. – P. 553–562.
28. *Passiglia F., et al.* The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 13379.
29. *Pellini B., Chaudhuri A.A.* Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non–small-cell lung cancer treated with curative intent // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 567.
30. *Verzè M., et al.* Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review // Translational Lung Cancer Research. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 2588.
31. *Teixidó C., et al.* PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2018. – Vol. 10. – P. 1758835918763493.
32. *Kolb T., et al.* Heterogeneous expression of predictive biomarkers PD-L1 and TIGIT in non-mucinous lung adenocarcinoma and corresponding lymph node metastasis: A challenge for clinical biomarker testing // Neoplasia. – 2023. – Vol. 38. – P. 100884.
33. *Bodor J.N., Boumber Y., Borghaei H.* Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non–small cell lung cancer (NSCLC) // Cancer. – 2020. – Vol. 126, № 2. – P. 260–270.
34. *Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M.* Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 25. – P. 2500–2501.
35. *Duvivier H.L., et al.* Pembrolizumab in patients with tumors with high tumor mutational burden: results from the targeted agent and profiling utilization registry study // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 33. – P. 5140–5150.
36. *Dai L., et al.* The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 38.

37. *Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J.* Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 54. – P. 93149.
38. *Vokes N.I., Pan K., Le X.* Efficacy of immunotherapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2023. – Vol. 15. – P. 17588359231161409.
39. *Madeddu C., et al.* EGFR-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6489.
40. *Qi Y.A., et al.* Alterations in HLA class I-presented immunopeptidome and class I-interactome upon Osimertinib resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 19. – P. 4977.
41. *Sciortino C., et al.* Response to immunotherapy in KRAS G12C mutated NSCLC: A single-centre retrospective observational study // Oncotarget. – 2022. – Vol. 13. – P. 686.
42. *Jeanson A., et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors in KRAS-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) // Journal of Thoracic Oncology. – 2019. – Vol. 14, №. 6. – P. 1095–1101.
43. *Ma X., et al.* POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 216.
44. *Fu Y., et al*. Immunotherapy for a POLE mutation advanced non-small-cell lung cancer patient // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 817265.
45. *Bischoff P., et al.* Outcome of First-Line Treatment With Pembrolizumab According to KRAS/TP53 Mutational Status for Nonsquamous Programmed Death-Ligand 1–High (≥ 50%) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer // Journal of Thoracic Oncology. – 2023.
46. *Ricciuti B., et al.* Diminished efficacy of programmed death-(ligand) 1 inhibition in STK11-and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status // Journal of Thoracic Oncology. – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 399–410.
47. *Besse B., et al.* CtDNA shed as a tool to select immune checkpoint inhibitors (ICPI) with or without chemotherapy for patients (pts) with advanced non–small cell lung cancer (aNSCLC). – 2022.
48. *Ricciuti B., et al*. Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // Journal for immunotherapy of cancer. – 2021. – Vol. 9, № 3.
49. *Zhang J., et al.* Non-immune cell components in tumor microenvironment influencing lung cancer Immunotherapy // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 166. – P. 115336.
50. *Mazzaschi G., et al.* 1061P Static and dynamic tracking of radiomic and immunophenotypic features predicts the benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33. – P. S1039.

References

1. *Rosiello G., et al.* Head-to-head comparison of all the prognostic models recommended by the European Association of Urology Guidelines to predict oncologic outcomes in patients with renal cell carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2022; 40(6): 271. e19-271.e27. Doi: 10.1016/j.urolonc.2021.12.010.
2. *Heng D.Y.C., et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009; 27(34): 5794-5799. Doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
3. *Rini B.I., et al.* Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019; 380(12): 1116-1127. Doi: 10.1056/nejmoa1816714.
4. *Choueiri T.K., et al.* Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2021; 384(9): 829-841. Doi: 10.1056/nejmoa2026982.
5. *Motzer R.J., et al.* Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007; 356(2): 115-124. Doi: 10.1056/nejmoa065044.
6. *Motzer R.J., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018; 378(14): 1277-1290. Doi: 10.1056/nejmoa1712126.
7. *Wilt T.J., et al.* Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2017; 377(2): 132-142. Doi: 10.1056/nejmoa1615869.
8. *Remon J., et al.* ANtiangiogenic Second-line Lung cancer Meta-Analysis on individual patient data in non-small cell lung cancer: ANSELMA. European Journal of Cancer. 2022; 166: 112-125. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.002.
9. *Chen Y.H., Ho U.C., Kuo L.T.* Oligometastatic Disease in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update. Cancers. 2022; 14(5): 1350. Doi: 10.3390/cancers14051350.
10. *Blumenthaler A.N., Antonoff M.B.* Classifying Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers. 2021; 13(19): 4822. Doi: 10.3390/cancers13194822.
11. *Gan G.N,. et al.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Published online March 15, 2014; 88(4): 892-898. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.010.
12. *Helena A.Y., et al.* Local Therapy with Continued EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as a Treatment Strategy in EGFR-Mutant Advanced Lung Cancers That Have Developed Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Journal of Thoracic Oncology. 2013; 8(3): 346-351. Doi: 10.1097/jto.0b013e31827e1f83.

13. *Goldstraw P., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016; 11(1): 39-51. Doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

14. *Stanley K.E.* Prognostic Factors for Survival in Patients With Inoperable Lung Cancer2. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. Published online July 1980. Doi: 10.1093/jnci/65.1.25.

15. *Hoang T., et al.* Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005; 23(1): 175-183. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.177.

16. *van Zandwijk N., Mooi W.J., Rodenhuis S.* Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. Lung cancer. 1995; 12: S27-S33. Doi: 10.1016/0169-5002(95)00418-z.

17. *Paesmans M., et al.* Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. European Respiratory Journal. 2015; 46(6): 1751-1761. Doi: 10.1183/13993003.00099-2015.

18. *Gail M.H., et al.* Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. 1984; 54(9): 1802-1813. Doi: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9%3C1802::aid-cncr2820540908%3E3.0.co;2-4.

19. *Takise A., et al.* Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 CM in diameter. Cancer. 1988; 61(10): 2083-2088. Doi: 10.1002/1097-0142(19880515)61:10%3C2083::aid-cncr2820611025%3E3.0.co;2-u.

20. *Cagini L., et al.* Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. Journal of Surgical Oncology. 2000; 74(1): 53-60. Doi: 10.1002/1096-9098(200005)74:1%3C53::aid-jso13%3E3.0.co;2-d.

21. *Rusch V.W., et al.* Occult Metastases in Lymph Nodes Predict Survival in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Report of the ACOSOG Z0040 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2011; 29(32): 4313-4319. Doi: 10.1200/jco.2011.35.2500.

22. *D'Angelo S.P., et al.* Distinct Clinical Course of EGFR -Mutant Resected Lung Cancers: Results of Testing of 1118 Surgical Specimens and Effects of Adjuvant Gefitinib and Erlotinib. Journal of Thoracic Oncology. 2012; 7(12): 1815-1822. Doi: 10.1097/jto.0b013e31826bb7b2.

23. *Skakodub A., et al.* Genomic analysis and clinical correlations of non-small cell lung cancer brain metastasis. Nature Communications. 2023; 14(1): 4980. Doi: 10.1038/s41467-023-40793-x.

24. *Lengel H.B., et al.* Genomic mapping of metastatic organotropism in lung adenocarcinoma. Cancer cell. 2023; 41(5): 970-985.e3. Doi: 10.1016/j.ccell.2023.03.018.

25. *Xi L., et al.* Prediction of Lymph Node Metastasis by Analysis of Gene Expression Profiles in Primary Lung Adenocarcinomas. Clinical Cancer Research. 2005; 11(11): 4128-4135. Doi: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2525.

26. *Lam V.K., et al.* Genotype-Specific Differences in Circulating Tumor DNA Levels in Advanced NSCLC. Journal of thoracic oncology. 2021; 16(4): 601-609. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.011.

27. *Abbosh C., et al.* Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. Nature. Published online April 13, 2023: 1-10. Doi: 10.1038/s41586-023-05776-4.

28. *Passiglia F., et al.* The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2018; 8(1). Doi: 10.1038/s41598-018-30780-4.

29. *Pellini B., Chaudhuri A.A.* Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease Detection of Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Curative Intent. Journal of Clinical Oncology. Published online January 5, 2022. Doi: 10.1200/jco.21.01929.

30. *Verzè M., et al.* Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review. Translational Lung Cancer Research. 2022; 11(12): 2588-2600. Doi: 10.21037/tlcr-22-390.

31. *Teixidó C., et al.* PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2018; 10: 175883591876349. Doi: 10.1177/1758835918763493.

32. *Kolb T., et al.* Heterogeneous expression of predictive biomarkers PD-L1 and TIGIT in non-mucinous lung adenocarcinoma and corresponding lymph node metastasis: A challenge for clinical biomarker testing. Neoplasia. 2023; 38: 100884-100884. Doi: 10.1016/j.neo.2023.100884.

33. *Bodor J.N., Boumber Y., Borghaei H.* Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non–small cell lung cancer (NSCLC). Cancer. 2019; 126(2): 260-270. Doi: 10.1002/cncr.32468.

34. *Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. New England Journal of Medicine. 2017; 377(25): 2500-2501. Doi: 10.1056/NEJMc1713444.

35. *Duvivier H.L., et al.* Pembrolizumab in Patients With Tumors With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(33): 5140-5150. Doi: 10.1200/jco.23.00702.

36. *Dai L., et al.* The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021; 38: 100990. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100990.

37. *Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J.* Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(54): 93149-93155. Doi: 10.18632/oncotarget.18703.

38. *Vokes N.I., Pan K., Le X.* Efficacy of immunotherapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2023; 15: 17588359231161409. Doi: 10.1177/17588359231161409.

39. *Madeddu C., et al.* EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(12): 6489. Doi: 10.3390/ijms23126489.

40. *Qi Y.A., et al.* Alterations in HLA Class I-Presented Immunopeptidome and Class I-Interactome upon Osimertinib Resistance in EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. Cancers. 2021; 13(19): 4977. Doi: 10.3390/cancers13194977.

41. *Sciortino C., et al.* Response to immunotherapy in KRAS G12C mutated NSCLC: a single-centre retrospective observational study. Oncotarget. 2022; 13(1): 686-693. Doi: 10.18632/oncotarget.28230.

42. *Jeanson A., et al.* Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology. 2019; 14(6): 1095-1101. Doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.011.

43. *Ma X., et al.* POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2022; 41(1). Doi: 10.1186/s13046-022-02422-1.

44. *Fu Y., et al.* Immunotherapy for a POLE Mutation Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patient. Frontiers in pharmacology. 2022; 13. Doi: 10.3389/fphar.2022.817265.

45. *Bischoff P., et al.* Outcome of first-line treatment with pembrolizumab according to KRAS/TP53 mutational status for non-squamous PD-L1 high (≥50%) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). Journal of thoracic oncology. Published online December 1, 2023. Doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.015.

46. *Ricciuti B., et al.* Diminished Efficacy of Programmed Death-(Ligand)1 Inhibition in STK11- and KEAP1-Mutant Lung Adenocarcinoma Is Affected by KRAS Mutation Status. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2022; 17(3): 399-410. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.

47. *Besse B., et al.* CtDNA shed as a tool to select immune checkpoint inhibitors (ICPI) with or without chemotherapy for patients (pts) with advanced non–small cell lung cancer (aNSCLC). Journal of clinical oncology. 2022; 40(16_suppl): 9045-9045. Doi: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9045.

48. *Ricciuti B., et al.* Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021; 9(3): e001504. Doi: 10.1136/jitc-2020-001504.

49. *Zhang J., et al.* Non-immune cell components in tumor microenvironment influencing lung cancer Immunotherapy. Biomedicine & pharmacotherapy. 2023; 166: 115336-115336. Doi: 10.1016/j.biopha.2023.115336.

50. *Mazzaschi G., et al.* 1061P Static and dynamic tracking of radiomic and immunophenotypic features predicts the benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. Annals of oncology. 2022; 33: S1039-S1039. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.1187.

© М.А. Красавина и др., 2024
УДК 616.24-006.6-08:615.37
ББК 55.694.123-52
DOI: 10.31917/2502154

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ

М.А. Красавина[1], Е.В. Артемьева[1], А.С. Жабина[1,2], С.А. Белухин[1], М.Л. Макаркина[1], И.Р. Агранов[1], Е.О. Елсакова[1], А.П. Оганесян[1,2,7], В.А. Хейнштейн[1], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], Ф.В. Моисеенко[1,2,3], М.Ю. Федянин[4,5,6], В.М. Моисеенко[1]

CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE NSCLC

[1] ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Москва, Россия)

[3] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

[4] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

[5] Кафедра онкологии и гематологии ФНМО РУДН (Москва, Россия)

[6] ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

[7] ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия)

М.А. Красавина[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Е.В. Артемьева[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

С.А. Белухин[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

М.Л. Макаркина[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

И.Р. Агранов[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Е.О.Елсакова[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

А.П. Оганесян[1,2,7]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

В.А. Хейнштейн[1]
Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Н.М. Волков[1]
Кандидат медицинских наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиологического профиля ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Ф.В. Моисеенко[1,2,3]
Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
М.Ю. Федянин[4,5,6]
Доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы,
129301, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8, ТиНАО.
В.М. Моисеенко[1]
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

M.A. Krasavina[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
E.V. Artemieva[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
A.S. Zhabina[1]
Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
S.A. Belukhin[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
M.L. Makarkina[1]
Candidate of Medicine, medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
I.R. Agranov[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
E.O. Elsakova[1]
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
A.P. Oganesyan[1,2,7]
Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
V.A. Kheinstein[1]
Candidate of Medicine, Pathologist, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
N.M. Volkov[1]
Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
V.V. Yegorenkov[1]
Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
F.V. Moiseenko[1,2,3]
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»;); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Professor of the Departament of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
M.Yu. Fedyanin[4,5,6]
Doctor of Medicine, Moscow clinical center «Kommunarka», Head of Chemotherapy service Moscow clinical center «Kommunarka».
108820, Moscow, Sosenskoe, Sosenskie countries str., 8.
V.M. Moiseyenko[1]
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

Цель: оценка прогностической значимости основных клинических характеристик пациентов с неоперабельным НМРЛ и формирование групп в зависимости от продолжительности жизни. В рамках данного анализа сравнивалась эффективность проводимой терапии с добавлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и без них в группах пациентов с различным прогнозом болезни.

Методы: ретроспективно проанализированы данные 415 пациентов с неоперабельным НМРЛ, которые получали первую линию системной лекарственной терапии в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями. С использованием модели пропорциональных рисков Кокса была определена прогностическая значимость отдельных клинических характеристик. На основании индивидуальных показателей, полученных в ходе многофакторного анализа, пациенты были разделены на прогностические группы. Внутри групп с сопоставимым прогнозом было проведено сравнение времени до прогрессирования (ВДП) и общей продолжительности жизни (ОВ) между пациентами, получавшими первую линию с применением ингибиторов контрольных точек и теми, кто получал только цитостатическую терапию.

Результаты: на основании одномерной регрессионной модели Кокса шесть клинических характеристик (пол, поражение лимфатических узлов, применение химиотерапии в составе первой линии лечения, низкое количество нейтрофилов и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в образце периферической крови) продемонстрировали статистически значимую связь с общей продолжительностью жизни пациентов, что послужило основой для формирования прогностических групп. Данный ретроспективный анализ эффективности первой линии лечения пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ показал, что пациенты из группы с неблагоприятным прогнозом могут иметь меньшее преимущество в ОВ при добавлении иммунотерапии (9,4 мес. против 9,8 мес., p=0,256) по сравнению с группой благоприятного прогноза (19,9 мес. против 23,6 мес., p=0,045).

Вывод: определение значимых прогностических групп может являться одним из факторов, влияющих на определение целесообразности проведения терапии с применением ингибиторов контрольных точек. Изучение эффективности различных вариантов лечения в зависимости от прогноза заболевания может позволить повысить целесообразность применения современных инновационных препаратов.

Ключевые слова: *ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, НМРЛ, клинические прогностические факторы.*

Purpose: assessment of the prognostic significance of the main clinical factors of patients and division into groups depending on life expectancy. This analysis compared the effectiveness of therapy with the addition of immune checkpoint inhibitors in selected prognostic groups.

Methods: we retrospectively analyzed data from 415 patients with inoperable NSCLC who received first-line systemic drug therapy in accordance with clinical guidelines. Using the Cox proportional hazards model, the prognostic significance of certain clinical factors was determined. Based on individual indicators obtained during multivariate analysis, patients were divided into groups with different prognosis. The improvements in progression-free time and overall survival achieved with the addition of immunotherapy were then compared within prognosis-matched groups using the log-rank method.

Results: based on the univariate Cox regression model, six clinical characteristics showed a statistically significant effect on overall survival: sex, lymph node involvement, use of chemotherapy in the first line of treatment, low neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in the peripheral blood sample, which formed the basis for the formation of prognostic groups. This retrospective analysis of the first-line efficacy of patients with unresectable or metastatic NSCLC showed that the poor prognosis group may have a lower OS benefit with the addition of immunotherapy (9.4 months vs 9.8 months, p=0.256), compared with group with a favorable prognosis (19.9 months vs 23.6 months, p=0.045).

Conclusions: definition of prognostic groups can be one of significant factors that could influence necessity of checkpoint inhibitors therapy. Researching of different therapy options efficacy in prognostic groups can lead to more precision usage of novel drugs.

Keywords: *immune checkpoint inhibitors, NSCLC, clinical prognostic factors.*

Введение

Развитие терапии ингибиторами контрольных точек как вида противоопухолевого лечения в течение последних 10 лет переменило подходы к лечению пациентов с неоперабельным и метастатическим НМРЛ. В целом ряде крупных клинических работ показано положительное влияние данного вида препаратов на непосредственные и отдаленные показатели у больных НМРЛ. Так, на основании статистически достоверного увеличения ОВ в случае применения иммунотерапевтического метода при сравнении с химиотерапией, продемонстрированного в ходе нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований, стало возможным применение моноиммунотерапии у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [4, 8, 9]. Остается важной и роль комбинации ИТ с химиотерапией, которая является более эффективной опцией и предпочтительна для назначения в качестве первой линии системного лекарственного лечения у пациентов с симптомами заболевания, большой опухолевой нагрузкой и отсутствием стажа курения в анамнезе [13–17]. Пациенты с низким уровнем экспрессии PD-L1 или без нее (< 1%) также могут получить пользу от терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. При

наличии курения в анамнезе на фоне низкого или негативного показателя экспрессии PD-L1 целесообразно проведение комбинированной иммунотерапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4-препаратами в сочетании с платиновым дуплетом [1, 5, 7]. Таким образом, на сегодняшний день все клинические данные подтверждают целесообразность назначения иммунотерапии практически всем пациентам с неоперабельным и метастатическим НМРЛ в первой линии системной лекарственной терапии.

Данные заключения находят свое подтверждение и в результатах исследований реальной клинической практики, проведенных в течение последнего времени [19]. Дополнение лекарственной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в реальной клинической практике позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты эффективности первой линии лечения неоперабельного НМРЛ без активирующих мутаций в частности, повысить восемнадцатимесячную ОВ (в группе монохимиотерапии – 7%, комбинированной химиотерапии – 35%, химиоиммунотерапии – 84%, моноиммунотерапии – 96%); увеличить медиану ВБП (в группе монохимиотерапии – 4,1 мес. (95% ДИ 2,3-5,9); комбинированной химиотерапии – 6,2 мес. (95% ДИ 8,9-7,5); химиоиммунотерапии – 6,5 мес. (95% ДИ 6,0-7,0); моноиммунотерапии – не достигнута).

Тем не менее преимущество от назначения иммунотерапии может сильно варьировать между группами пациентов. Например, сравнение в рамках исследования KEYNOTE-189 позволяет увидеть, что в группе с низким уровнем экспрессии PD-L1 (1–49%) применение анти-PD-1/PD-L1-препаратов приводит к клиническому эффекту у значительно меньшего числа больных, чем среди пациентов с высоким (>50%) или тем более ультравысоким (>75%) уровнем маркера. Кроме того, в настоящее время помимо уровня экспрессии PD-L1 исследуются и многие другие клинические характеристики, которые могут обладать предиктивным значением для применения иммунотерапии. Например, статус курения [11], высокий уровень TMB, мутация POLE/POLD, маркеры системного воспаления и др. [12, 19]. К сожалению, до сегодняшнего дня, несмотря на все усилия мирового научного сообщества, ни один из них не является достаточно весомым, чтобы достоверно предсказать высокую (или, наоборот, низкую) эффективность иммунотерапии [2]. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни и ВБП при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа сопряжено с достоверным увеличением стоимости проводимого лечения [19]. Все сказанное подтверждает необходимость определения группы пациентов, наиболее чувствительной к данному варианту системной терапии.

Целью настоящего исследования является более точное, чем с использованием экспрессии PD-L1, выделение группы пациентов, для которых применение системной противоопухолевой терапии с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может стать максимально эффективным и позволит достичь наилучших отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы

Оценка эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и без них была проведена у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» с 2018 по 2021 гг. В анализ включены клинические данные 415 больных с морфологически верифицированным неоперабельным НМРЛ, получивших первую линию лекарственной терапии. Большинству пациентов с сохранной функцией внутренних органов и в удовлетворительном состоянии были проведены режимы на основе препаратов платины. Больным с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (>50%) и без выраженных клинических проявлений заболевания проводилась монотерапия ингибиторами контрольных точек. Возрастным (>75 лет) и ослабленным (ECOG 2–3) пациентам проводилась монохимиотерапия. Все решения о тактике лечения пациентов определялась решением мультидисциплинарной команды (МДК).

В соответствии с рутинной клинической практикой, с 2020 года оценка экспрессии PD-L1 проводилась с использованием клона SP263 (VENTANA). Пациентам с аденокарциномой проводилось дополнительное иммуногистохимическое или молекулярно-генетическое исследование гистологического материала на наличие активирующих мутаций: EGFR, ALK, ROS1, BRAF. При обнаружении той или иной драйверной мутации в качестве первой линии лечения рекомендовалась терапия тирозинкиназными ингибиторами. После окончания процедур стадирования в соответствии с классификацией TNM 8-го издания начиналось лечение. Оценка его эффективности проводилась в соответствии с международными критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1.

Демографические данные пациентов, клинические, молекулярные характеристики и варианты лечения были проанализированы с использованием методов описательной статистики с частотами и процентами для категориальных переменных, среднего/медианы и стандартного отклонения с 95% доверительным интервалом (ДИ), применимым к непрерывным переменным. Выживаемость без прогрессирования определялась как время от первого дня первого цикла лечения до прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине. Общая выживаемость определялась как время от первого дня первого цикла лечения до смерти по любой причине. Данные о пациентах, которые были

живы или пропали из-под наблюдения, подвергались цензурированию: применялись данные последнего контакта. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью log-rank теста.

Прогностическая значимость клинических характеристик оценивалась методом log-rank: пол, возраст (>65 и ≤65), курение, стадия TNM, гистологический тип опухоли, статус PD-L1 (менее 1%, 1-49%, >49%), наличие драйверных мутаций и системное воспаление (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам: ≥3 против <3). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Переменные, оказавшиеся статистически значимыми в одномерном анализе Кокса, затем были включены в многофакторный регрессионный анализ для общей выживаемости. На основании индивидуальных значений, полученных в ходе многомерного анализа, мы разделили пациентов на 2 группы: хорошего и плохого прогноза. Далее оценивалось влияние добавления иммунотерапии внутри групп с сопоставимым прогнозом на показатели ВБП и ОВ с использованием log-rank теста.

Результаты

В анализ было включено 415 пациентов, из которых 272 получали химиотерапию, 143 – ингибиторы контрольных точек в монорежиме или в сочетании с химиотерапией. Исходные клинические характеристики представлены в таблице 1. Группы были репрезентативны для популяции больных НМРЛ в Российской Федерации [14]. Так, средний возраст боль-

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов

Характеристика	Вариант лечения		
	ХТ, n (%) n=272	ИТ, n (%) n=143	Всего, n (%) n=415
Пол			
мужской	212 (77,9%)	105 (73,4%)	317 (76,4%)
женский	60 (22,1%)	38 (26,6%)	98 (23,6%)
Возраст			
<65	131 (48,2%)	77 (53,8%)	208 (50,1%)
>65	141 (51,8%)	66 (46,2%)	207 (49,9%)
Гистологический подтип			
аденокарцинома	119 (43,8%)	64 (44,8%)	183 (44,1%)
плоскоклеточный	118 (43,4%)	60 (42,0%)	178 (42,9%)
крупноклеточный	20 (7,4%)	11 (7,7%)	31 (7,5%)
другие	15 (5,5%)	8 (5,6%)	23 (5,5%)
Статус курения			
да	127 (46,7%)	80 (55,9%)	207 (49,9%)
нет	145 (53,3%)	63 (44,1%)	208 (50,1%)
Стадия			
1 или 2	7 (3,0%)	5 (3,5%)	12 (3,1%)
3	74 (27,2%)	43 (30,1%)	117 (28,2%)
4	190 (69,8%)	95 (66,4%)	285 (68,7%)
Уровень PD-L1			
низкий	32 (11,7%)	15 (10,4%)	47 (11,3%)
средний	29 (10,7%)	29 (20,3%)	58 (14,0%)
высокий	6 (2,2%)	29 (20,3%)	35 (8,4%)
не оценен	205 (75,4%)	70 (49,0%)	275 (66,3%)
Метастазы в головном мозге до начала терапии			
да	16 (5,9%)	3 (2,1%)	19 (4,6%)
нет	256 (94,1%)	140 (97,9%)	396 (95,4%)
Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов			
низкий	88 (32,3%)	46 (32,2%)	134 (32,2%)
средний	99 (36,4%)	46 (32,2%)	145 (35,0%)
высокий	85 (31,3%)	51 (35,7%)	136 (32,8%)

ных составил 65 лет, большинство (76,4%) пациентов были мужчинами, половина из них – курильщиками. У 44,1% по результатам гистологического заключения была верифицирована аденокарцинома, у 42,9% – плоскоклеточный рак, у большинства больных была установлена IV стадия заболевания; при этом они получали системное лечение. Исходное поражение ЦНС определялось у менее чем 5% (4,6%) больных – вероятно, из-за того, что МРТ в качестве метода скрининга бессимптомного поражения головного мозга исходно использовалась мало. У 30,2% пациентов, получавших первую линию системного лекарственного лечения, была установлена I–III стадия заболевания. Данной группе пациентов не проводилось локальное лечение ввиду наличия противопоказаний, включавших инвазию магистральных сосудов, ECOG 2-3 и сопутствующие заболевания (сердечную и/или легочную патологии). Экспрессия PD-L1 была оценена лишь у 33,7% пациентов, что, вероятнее всего, отражает ранние этапы интеграции данного маркера в определение тактики лекарственной терапии больных НМРЛ. С 2018 г. тестирование гистологического материала проводилось иммуногистохимическим методом с использованием клона SP263 [15]. Пациенты с высоким статусом PD-L1 преимущественно получали лечение иммуноонкологическими препаратами (20,3% против 2,2%), но могли получить комбинации с ингибиторами контрольных точек и без данных об экспрессии PD-L1 (49%). Если до 2018 года иммунотерапия проводилась лишь немногим пациентам из-за отсутствия препаратов в России, то с 2018 по 2021 гг. данная опция была включена в лечение 33,7% пациентов на основании решений МДК. Медиана наблюдения составила 9,8 мес.

На основании анализа литературных источников и актуальных клинических рекомендаций были отобраны клинические и молекулярные характеристики пациентов, которые были включены в одномерную регрессионную модель Кокса. Оценивались следующие факторы: возраст, пол, статус курения, гистологический подтип, стадия TNM в соответствии с 8-м изданием AJCC, уровень экспрессии PD-L1, наличие драйверных мутаций, маркеры системного воспаления (уровень нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов). Такие факторы, как пол, поражение лимфатических узлов, использование химиотерапии в первой линии, низкий уровень нейтрофилов и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в образце периферической

Таблица 2.

Факторы, влияющие на общую выживаемость на основе регрессионной модели Кокса

Характеристика		Одномерная регрессия Кокса			Многомерная регрессия Кокса		
	n	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Гистологический подтип							
крупноклеточный	38	–	–				
аденокарцинома	222	0,78	0,52–1,18	0,2			
плоскоклеточный	209	1,03	0,69–1,55	0,9			
другой	26	1,12	0,63–1,99	0,7			
T							
1	41	–	–				
2	150	0,95	0,64–1,41	0,8			
3	116	1,16	0,77–1,75	0,5			
4	166	1,53	1,04–2,26	0,029			
N							
0	70	–	–		–	–	
1	106	1,62	1,14–2,29	0,007	1,58	1,09–2,29	0,016
2	212	1,37	1,00–1,89	0,050	1,43	1,02–2,01	0,040
3	76	1,85	1,27–2,69	0,001	2,20	1,42–3,11	<0,001
M							
0	197	–	–				
1	292	1,25	1,02–1,55	0,034			
Стадия							
1–2	12	–	–				

1	2	3	4	5	6	7	8
3	132	0,88	0,44–1,74	0,7			
4	351	0,93	0,48–1,81	0,8			
Пол							
женский	121	–	–		–	–	
мужской	373	1,41	1,11–1,80	0,005	1,46	1,11–1,92	0,007
Возраст							
<65	244	–	–				
>65	251	1,16	0,95-1,43	0,14			
Вторая линия лечения							
ХТ	27	–	–				
ИТ	39	0,73	0,37–1,45	0,4			
ХТ+ИТ	6	0,69	0,20–2,40	0,6			
нет	423	1,68	0,98–2,87	0,058			
ИТ в первой линии							
нет	326	–	–		–	–	
да	169	0,74	0,59–0,93	0,010	0,89	0,69–1,16	0,4
ХТ в первой линии							
нет	45	–	–		–	–	
да	450	1,65	1,08–2,52	0,021	1,64	0,99–2,71	0,054
Статус курения							
нет	131	–	–				
да	165	1,29	0,97–1,71	0,083			
Активирующие мутации							
BRAF	2	–	–				
EGFR	21	1,80	0,24–13,50	0,6			
EML4-ALK	7	2,35	0,26–21,10	0,4			
KRAS	9	1,01	0,12–8,37	>0,9			
Нет	175	2,22	0,31–15,90	0,4			
Уровень PD-L1							
высокий	41	–	–				
средний	66	0,98	0,60–1,60	>0,9			
низкий	55	1,22	0,74–2,00	0,4			
Уровень нейтрофилов							
высокий	151	–	–		–	–	
средний	153	0,73	0,57–0,95	0,017	0,95	0,72–1,26	0,7
низкий	153	0,51	0,39–0,66	<0,001	0,71	0,51–0,98	0,040
Уровень лимфоцитов							
высокий	150	–	–				
средний	154	1,04	0,79–1,36	0,8			
низкий	153	1,38	1,07–1,79	0,014			
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты							
высокий	152	–	–		–	–	
средний	153	0,69	0,53–0,89	0,004	0,75	0,57–0,98	0,038
низкий	152	0,50	0,39–0,65	<0,001	0,60	0,44–0,83	0,002

крови, продемонстрировали статистически значимое влияние на общую выживаемость и были включены в многомерную регрессионную модель Кокса. Результаты одномерной и многомерной регрессии Кокса представлены в таблице 2.

«Псевдорандомизация» (Propensity score matching)

Для подтверждения достоверности собранных данных и точности сформированной когорты нами было проведено сопоставление показателей склонности. Кривые выживаемости для двух аналогичных искусственно созданных групп пациентов подтвердили пользу от добавления ИТ. Этот факт также подтверждают данные клинических исследований с медианой общей продолжительности жизни 11,0 мес. в группе химиотерапии против 15,5 мес. в группе иммунотерапии (рис. 1).

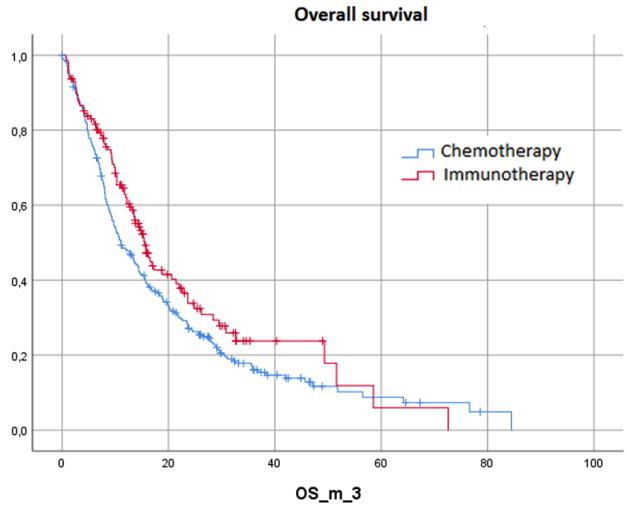


Рис. 1. *Моделирование ОВ методом Каплана-Майера для сбалансированных по прогностическим факторам групп на фоне применении в первой линии химиотерапии (синяя линия) и иммунотерапии (красная линия)*

Многофакторный регрессионный анализ

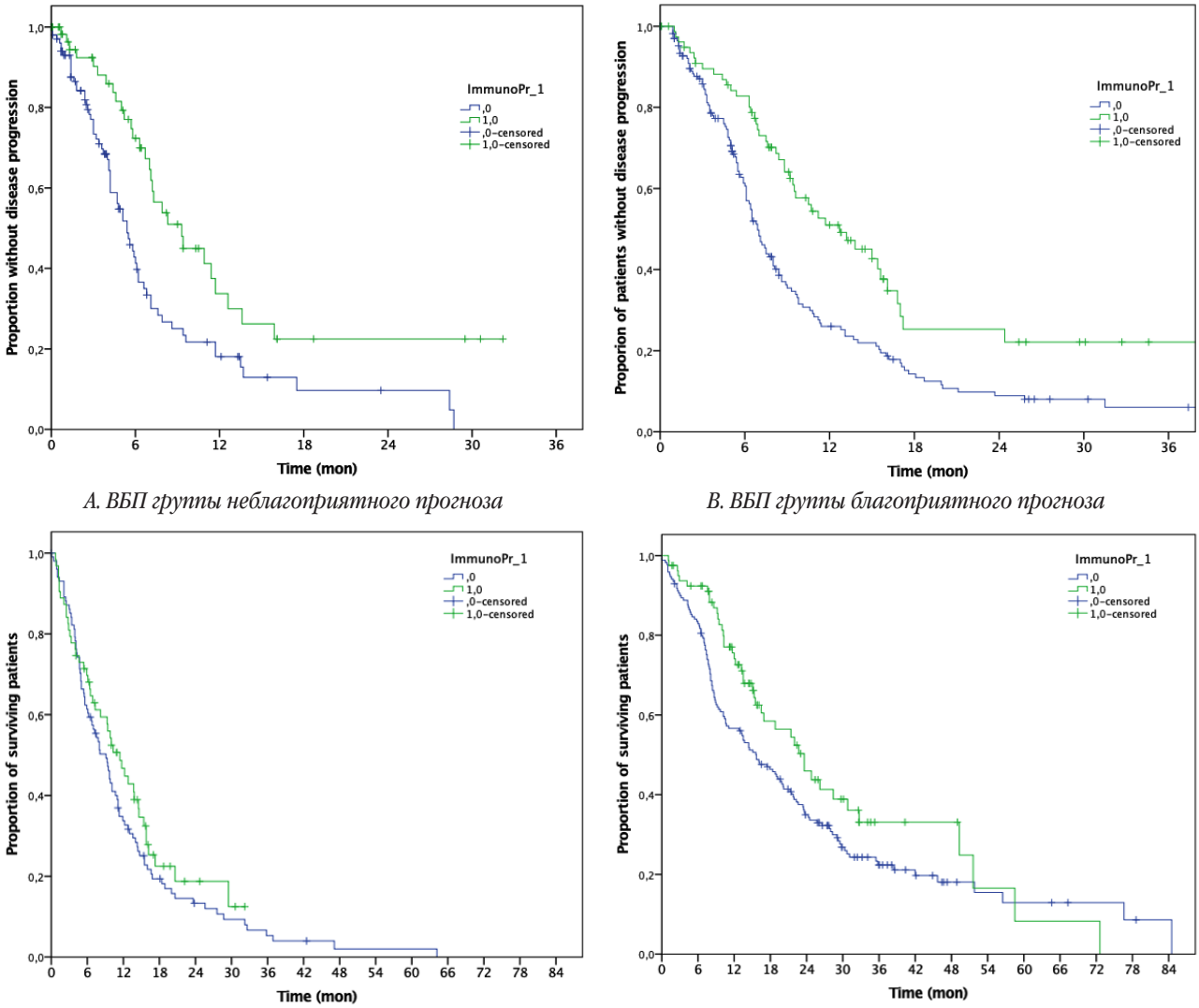
В соответствии со значениями многомерной регрессионной модели, полученными для каждого случая, мы ранжировали всех пациентов от самого высокого значения, связанного с наихудшим прогнозом, до наименьшего значения, связанного с лучшим прогнозом (диапазон значений 2,64–0,30), а затем разделили всех пациентов на две группы (неблагоприятная группа 2,64–1,17, благоприятная (1,16–0,30). Демографические и клинические характеристики пациентов каждой группы представлены в таблице 3.

Анализ ВБП продемонстрировал статистически значимое увеличение в группе ИТ независимо от

Таблица 3.

Клинические характеристики пациентов после выделения прогностических групп

Характеристика пациентов		Неблагоприятный прогноз	Благоприятный прогноз	Всего
Средний возраст		63,1	64,9	64,2
		n (%)	n (%)	n (%)
Пол	мужской	158 (95,8%)	160 (63,7%)	318 (76,4%)
	женский	7 (4,2%)	91 (36,3%)	98 (23,6%)
Гистологический подтип	аденокарцинома	59 (35,8%)	124 (49,4%)	183 (44,0%)
	плоскоклеточный	85 (51,5%)	94 (37,5%)	179 (43,0%)
	крупноклеточный	14 (8,5%)	17 (6,8%)	31 (7,5%)
	другой	7 (4,2%)	16 (6,4%)	23 (5,5%)
Статус курения	нет	55 (33,3%)	154 (61,4%)	209 (50,2%)
	да	110 (66,7%)	97 (38,6%)	207 (49,8%)
Уровень PD-L1	высокий	23 (35,9%)	24 (31,6%)	47 (33,6%)
	средний	24 (37,5%)	34 (44,7%)	58 (41,4%)
	низкий	17 (26,6%)	18 (23,7%)	35 (25,0%)
Соотношение нейтрофилов/ лимфоцитов	высокий	6 (3,6%)	128 (51,0%)	134 (32,2%)
	средний	56 (33,9%)	90 (35,9%)	146 (35,1%)
	низкий	103 (62,4%)	33 (13,1%)	136 (32,7%)
Стадия	1–2	1 (0,6%)	11 (4,4%)	12 (2,9%)
	3	45 (27,3%)	73 (29,1%)	118 (28,4%)
	4	119 (72,1%)	166 (66,1%)	285 (68,5%)
Вариант лечения	ХТ	153 (92,7%)	230 (91,6%)	383 (92,1%)
	ИТ	10 (6,1%)	11 (4,4%)	21 (5,0%)
	ХТ+ИТ	2 (1,2%)	10 (4,0%)	12 (2,9%)



A. ВБП группы неблагоприятного прогноза

B. ВБП группы благоприятного прогноза

C. ОВ группы неблагоприятного прогноза

D. ОВ группы благоприятного прогноза

Рис. 2. *Результаты моделирования ВБП и ОВ на фоне применений комбинаций с иммунотерапией и цитостатической терапии в различных прогностических группах (A и C – группа неблагоприятного прогноза, B и D – группа благоприятного прогноза; ХТ – синяя линия, ИТ+ХТ – зеленая линия)*

прогностической группы (группа неблагоприятного прогноза: 5,4 мес. (95% ДИ 4,36–6,44) по сравнению с 9,3 мес. (95% ДИ 6,46–12,15), p=0,001) и группа благоприятного прогноза: 6,9 мес. (95% ДИ 6,11–7,69) против 12,7 мес. (95% ДИ 8,62–16,78), p<0,001, рис. 3 A, B). Однако при анализе ОВ преимущество от дополнения терапии ингибиторами контрольных точек сохранялось только в группе с благоприятным прогнозом – 19,9 мес. (95% ДИ 15,5–24,3) против 23,6 мес. (95% ДИ 3,7–43,4), p=0,045), тогда как у группы неблагоприятного прогноза значимого преобладания не было достигнуто (9,4 мес. (95% ДИ 7,8–11) против 9,8 мес. (95% ДИ 0,0–24,6), p=0,256, рис. 3 C, D).

Обсуждение

Данный ретроспективный анализ эффективности первой линии лечения пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ в условиях реальной клинической практики показал, что пациенты с неблагоприятным прогнозом могут иметь меньшее преимущество в ОВ при добавлении ИТ (9,4 мес. против 9,8 мес., p=0,256) по сравнению с группой благоприятного прогноза (19,9 мес. против 23,6 мес., p=0,045).

Наши данные основываются на анализе сопоставления показателей склонности и не противоречат опубликованным ранее результатам крупных рандомизированных исследований, демонстрирующих пользу от использования различных схем и комбинаций ИТ и ХТ, но поднимают важный вопрос о критериях отбора, используемых для определения пациентов, наиболее чувствительных к терапии иммуноонкологическими препаратами [1–4, 13, 15–17]. К сожалению, современные биомаркеры (экспрессия PD-L1, TMB, статус курения и такие менее интегрированные в клиническую практику характеристики, как редкие молекулярно-генетические нарушения или системное воспаление), не позволяют отбирать пациентов, для которых иммунотерапия окажется

эффективной опцией лечения. Оттого клинические исследования и руководства включают в себя самый широкий спектр характеристик: это позволяет отобрать группу пациентов, которые достигают статистически значимой пользы в любой из конечных точек исследования вместо того, чтобы определить группу пациентов с наибольшей клинической пользой от проведения данного варианта лечения [10]. Такой подход может иметь несколько последствий. Во-первых, пациенты могут столкнуться с неоправданной токсичностью ИТ, а во-вторых, финансовое бремя неэффективного лечения может превысить ресурсы здравоохранения. Хотя иммуноонкологические препараты и демонстрируют невиданную эффективность при многих типах опухолей (в частности, при НМРЛ), степень выраженности непосредственного эффекта данного варианта лечения может варьировать даже у пациентов с одинаковым профилем прогностических маркеров, выделенных на сегодня [3, 12].

Чаще всего в клинической практике используется такой биомаркер, как экспрессия PD-L1. Именно он в когорте со сверхэкспрессией демонстрирует наибольшую эффективность ИТ у пациентов в отличие от пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 [2, 21]. Еще один подход, который на данный момент используется недостаточно, – это оценка агрессивности опухоли [12]. Наконец, для оценки эффективности применения различных вариантов лекарственной терапии можно использовать и анализ характера клинического течения болезни. Одним из примеров такой возможности как раз и являются результаты нашей работы, продемонстрировавшей различное по выраженности влияние терапии ингибиторами контрольных точек на общую продолжительность жизни пациентов с НМРЛ. Подобный же подход использовался, например, для выделения клинических показаний и формирования группы с наибольшей пользой для низкомолекулярного ингибитора ангиогенеза – Нинтеданиба, который тем не менее до сих пор не внедрен в клиническую практику [6]. Интересно, что короткое время до прогрессирования или отсутствие контроля заболевания во время первой линии терапии – то есть критерии, используемые M. Reck et al., могут рассматриваться как суррогатные маркеры неблагоприятного прогноза [20].

Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный дизайн и относительно небольшое количество пациентов, получавших лечение в рамках одного медицинского учреждения. В дальнейшем мы планируем проведение многоцентрового исследования с бóльшим количеством пациентов. Методология его уже подготовлена данным анализом, который позволил нам проводить стратификацию пациентов на группы прогноза и разработать модель определения клинической пользы для каждой из групп в зависимости от применения различных вариантов системной лекарственной терапии – в частности, иммунотерапии. Данная модель основывается на региональных результатах лечения пациентов с НМРЛ и позволяет проводить стратификацию пациентов на группы прогноза.

Заключение

Эффективность иммунотерапии может существенно различаться между пациентами в сходных по набору прогностических факторов группах. Разработанная нами математическая прогностическая модель, основанная на клинических характеристиках, продемонстрировавших прогностическую роль в конкретной группе пациентов, позволила выделить наиболее чувствительных к данному виду лечения пациентов. В то же время данная модель позволяет оптимизировать финансовую нагрузку на систему здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов.

Список литературы

1. *Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G., Hui R., Csoszi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leiby M. A., Lubiniecki G. M., Shentu Y., Rangwala R., Brahmer J. R., Investigators K.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2016. – Nov 10. – Vol. 375, № 19. – P. 1823–1833.

2. *Jassem J., de Marinis F., Giaccone G., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., Felip E., Oprean C., Kim Y.C., Andric Z., Mocci S., Enquist I., Komatsubara K., McCleland M., Kuriki H., Villalobos M., Phan S., Spigel D.R., Herbst R.S.* Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC // J Thorac Oncol. – 2021. – Nov. – Vol. 16, № 11. – P. 1872–1882.

3. *Sezer A., Kilickap S., Gumus M., Bondarenko I., Ozguroglu M., Gogishvili M., Turk H.M., Cicin I., Bentsion D., Gladkov O., Clingan P., Sriuranpong V., Rizvi N., Gao B., Li S., Lee S., McGuire K., Chen C.I., Makharadze T., Paydas S., Nechaeva M., Seebach F., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Gullo G., Lowy I., Rietschel P.* Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial // Lancet. – 2021. – Feb 13. – Vol. 397, № 10274. – P. 592–604.

4. *Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., Richardet E., Bennouna J., Felip E., Juan-Vidal O., Alexandru A., Sakai H., Lingua A., Salman P., Souquet P.J., De Marchi P., Martin C., Perol M., Scherpereel A., Lu S., John T., Carbone D.P., Meadows-Shropshire S., Agrawal S., Oukessou A., Yan J., Reck M.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2021. – Feb. – Vol. 22, № 2. – P. 198–211.

5. *Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., Zurawski B., Kim S.W., Carcereny Costa E., Park K., Alexandru A., Lupinacci L., de la Mora Jimenez E., Sakai H., Albert I., Vergnenegre A., Peters S., Syrigos K., Barlesi F., Reck M., Borghaei H., Brahmer J.R., O'Byrne K.J., Geese W.J., Bhagavatheeswaran P., Rabindran S.K., Kasinathan R.S., Nathan F.E., Ramalingam S.S.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2019. – Nov 21. – Vol. 381, № 21. – P. 2020–2031.

6. *Johnson M.L., Cho B.C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S.L., Laktionov K., Kim S.W., Ursol G., Hussein M., Lim F.L., Yang C.T., Araujo L.H., Saito H., Reinmuth N., Shi X., Poole L., Peters S., Garon E.B., Mok T., investigators P.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study // J Clin Oncol. – 2023. – Feb 20. – Vol. 41, № 6. – P. 1213–1227.

7. *Zhao W., Jiang W., Wang H., He J., Su C., Yu Q.* Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 703143.

8. *Hong L., Aminu M., Li S., Lu X., Petranovic M., Saad M.B., Chen P., Qin K., Varghese S., Rinsurongkawong W., Rinsurongkawong V., Spelman A., Elamin Y. Y., Negrao M.V., Skoulidis F., Gay C.M., Cascone T., Gandhi S.J., Lin S.H., Lee P.P., Carter B.W., Wu C.C., Antonoff M.B., Sepesi B., Lewis J., Gibbons D.L., Vaporciyan A.A., Le X., Jack Lee J., Roy-Chowdhuri S., Routbort M.J., Gainor J.F., Heymach J.V., Lou Y., Wu J., Zhang J., Vokes N.I.* Efficacy and clinicogenomic correlates of response to immune checkpoint inhibitors alone or with chemotherapy in non-small cell lung cancer // Nat Commun. – 2023. – Feb 8. – Vol. 14, № 1. – P. 695.

9. *Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F.* Relevance of randomised controlled trials in oncology // Lancet Oncol. – 2016. – Dec. – Vol. 17, № 12. – P. e560–e567.

10. *Huang R.S.P., Carbone D.P., Li G., Schrock A., Graf R.P., Zhang L., Murugesan K., Ross J.S., Tolba K., Sands J., Oxnard G.R., Spigel D.* Durable responders in advanced NSCLC with elevated TMB and treated with 1L immune checkpoint inhibitor: a real-world outcomes analysis // J Immunother Cancer. – 2023. – Jan. – Vol. 11, № 1.

11. *Zhou S., Yang H.* Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1129465.

12. *Knetki-Wroblewska M., Tabor S., Piorek A., Pluzanski A., Winiarczyk K., Zaborowska-Szmit M., Zajda K., Kowalski D.M., Krzakowski M.* Nivolumab or Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? A Prognostic Index Based on Data from Daily Practice // J Clin Med. – 2023. – Mar 21. – Vol. 12, № 6.

13. *Leena Gandhi, Delvys Rodríguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2018. – May 31. – Vol. 378, № 22. – P. 2078–2092.

14. *Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümüş, Julien Mazières, Barbara Hermes, M.D., et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2018. – September 25. – Vol. 379. P. 2040–2051.

15. *Shun Lu 1, Jie Wang 2, Yan Yu 3, Xinmin Yu 4, Yanping Hu, et al.* Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial // Thorac Oncol. – 2021. – Sep. – Vol. 16, № 9. – P. 1512–1522.

16. *Mark A Socinski 1, Robert M Jotte 1, Federico Cappuzzo 1, Francisco Orlandi 1, Daniil Stroyakovskiy, et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC // N Engl J Med. – 2018. – Jun 14. – Vol. 378, № 24. – P. 2288–2301.

17. *Miranda Gogishvili, Tamar Melkadze, Tamta Makharadze, Davit Giorgadze, Mikhail Dvorkin, et al.* Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial // Nat Med. – 2022. – Nov. – Vol. 28, № 11. – P. 2374–2380.

18. *Biagio Ricciuti, Xinan Wang, Joao V. Alessi, Hira Rizvi, Navin Mahadevan, et al.* Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers With Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels // JAMA Oncol. – 2022. – Aug 1. – Vol. 8, № 8. – P. 1160–1168.

19. *Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулоева Н.Х., Левченко Н.В., Чубенко В.А., и др.* Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике // Злокачественные опухоли. – 2020. – Вып. 10, № 1. – P. 5–20.

20. *Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csőszi.* Pembrolizumab versus Chemo-therapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2016. – Nov 10. – Vol. 375, № 19. – P. 1823–1833.

21. *Gilberto de Castro Jr., Iveta Kudaba, Yi-Long Wu., Gilberto Lopes, Dariusz M Kowalski.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥1% in the KEYNOTE-042 Study // J Clin Oncol. – 2023. – Apr 10. – Vol. 41, № 11. – P. 1986–1991.

References

1. *Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G., Hui R., Csoszi T., Fulop A., et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823-33.

2. *J Jassem J., de Marinis F., Giaccone G., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., et al.* Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021; 16(11): 1872-82.

3. *Sezer A., Kilickap S., Gumus M., Bondarenko I., Ozguroglu M., Gogishvili M., et al.* Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021; 397(10274): 592-604.

4. *Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(2): 198-211.

5. *Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., Zurawski B., Kim S.W., Carcereny Costa E., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2019; 381(21): 2020-31.

6. *Johnson M.L., Cho B.C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S.L., Laktionov K., et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023; 41(6): 1213-27.

7. *Zhao W., Jiang W., Wang H., He J., Su C., Yu Q.* Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021; 11: 703143.

8. *Hong L., Aminu M., Li S., Lu X., Petranovic M., Saad M.B., et al.* Efficacy and clinicogenomic correlates of response to immune checkpoint inhibitors alone or with chemotherapy in non-small cell lung cancer. Nat Commun. 2023; 14(1): 695.

9. *Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., et al.* Relevance of randomised controlled trials in oncology. Lancet Oncol. 2016; 17(12): e560-e7.

10. *Huang R.S.P., Carbone D.P., Li G., Schrock A., Graf R.P., Zhang L., et al.* Durable responders in advanced NSCLC with elevated TMB and treated with 1L immune checkpoint inhibitor: a real-world outcomes analysis. J Immunother Cancer. 2023; 11(1).

11. *Zhou S., Yang H. I*mmunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies. Front Immunol. 2023; 14: 1129465.

12. *K Knetki-Wroblewska M., Tabor S., Piorek A., Pluzanski A., Winiarczyk K., Zaborowska-Szmit M., et al.* Nivolumab or Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? A Prognostic Index Based on Data from Daily Practice. J Clin Med. 2023; 12(6).

13. *Leena Gandhi, Delvys Rodríguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31; 378(22): 2078-2092. Doi: 10.1056/NEJMoa1801005.

14. *Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümüş, Julien Mazières, Barbara Hermes, M.D., et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018 September 25; 379: 2040-2051. Doi: 10.1056/NEJMoa1810865.

15. *Shun Lu 1, Jie Wang 2, Yan Yu 3, Xinmin Yu 4, Yanping Hu, et al.* Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. Thorac Oncol. 2021 Sep; 16(9): 1512-1522. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.

16. *Mark A. Socinski 1, Robert M. Jotte 1, Federico Cappuzzo 1, Francisco Orlandi 1, Daniil Stroyakovskiy, et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. Doi: 10.1056/NEJMoa1716948.

17. *Miranda Gogishvili, Tamar Melkadze, Tamta Makharadze, Davit Giorgadze, Mikhail Dvorkin, et al.* Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022 Nov; 28(11): 2374-2380. Doi: 10.1038/s41591-022-01977-y.

18. *Biagio Ricciuti, Xinan Wang, Joao V Alessi, Hira Rizvi, Navin Mahadevan, et al.* Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers With Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels. JAMA Oncol. 2022 Aug 1; 8(8): 1160-1168. Doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1981.

19. [*Moiseenko F.V., Volkov N.M., Abduloeva N.H., Levchenko N.V., CHubenko V.A., i dr.* Rezul'taty primeneniya immunoterapevticheskih preparatov pri nemelkokletochnom rake legkogo v real'noj klinicheskoj praktike. Zlokachestvennye opuholi. 2020; 10(1)5-20 (In Russ.)]. Doi:10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20.

20. *Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G Robinson, Rina Hui, Tibor Csőszi.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19): 1823-1833. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774.

21. *Gilberto de Castro Jr., Iveta Kudaba, Yi-Long Wu., Gilberto Lopes, Dariusz M Kowalski.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol. 2023 Apr 10; 41(11): 1986-1991. Doi: 10.1200/JCO.21.02885.

© И.Р. Агранов и др., 2024
УДК 616.24-006.6:612.017.1
ББК 55.694.123-47
DOI: 10.31917/2502166

ВАЛИДАЦИЯ 10-ГЕННОГО ЭКСПРЕССИОННОГО ПРОФИЛЯ КАК ПРЕДИКТИВНОГО МАРКЕРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ*

И.Р. Агранов[1], А.Г. Иевлева[2], М.А. Красавина[1], Е.В. Артемьева[1], А.С. Жабина[1,2], С.А. Белухин[1], М.Л. Макаркина[1], Е.О. Елсакова[1], А.П. Оганесян[1,2,4], В.А. Хейнштейн[1], В.И. Тюрин[2], А.П. Чернякова[2], С.В. Баскина[2], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], Ф.В. Моисеенко[1,2,3], Е.Н. Имянитов[2,3,4], В.М. Моисеенко[1]

VALIDATION OF THE 10-GENE EXPRESSION PROFILE FOR PREDICTION OF RESPONSE TO CHECKPOINT INHIBITOR IN PATIENTS WITH ADVANCED NSCLS

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии (Санкт-Петербург, Россия)

И.Р. Агранов[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

А.Г. Иевлева[2]
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68.

М.А. Красавина[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Е.В. Артемьева[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач отделения химиотерапии ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

С.А. Белухин[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

М.Л. Макаркина[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова.

Е.О. Елсакова[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова.

А.П. Оганесян[1,2,4]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В.А. Хейнштейн[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В.И. Тюрин[2]
Кандидат медицинских наук, врач лабораторный генетик, лаборатория молекулярно-генетической диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

А.П. Чернякова[2]
лаборант-исследователь, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

С.В. Баскина[2]
лаборант, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Н.М. Волков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Ф.В. Моисеенко[1,2,3]
Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной

* Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-45-10014.

терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации;доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.

Е.Н. Имянитов[2,3,4]

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В.М. Моисеенко[1]

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

I.R. Agranov[1]

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

A.G. Ievleva[2]

PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st., 68.

M.A. Krasavina[1]

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

E.V. Artemieva[1]

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

A.S. Zhabina[1,2]

Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

S.A. Belukhin[1]

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

M.L. Makarkina[1]

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

E.O. Elsakova[1]

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

A.P. Oganesian[1,2,4]

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.A. Kheinstein[1]

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.I. Tyurin[2]

PhD, laboratory geneticist, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

A.P. Chernyakova[2]

Research Assistant, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

S.V. Baskina[2]

Laboratory Assistant, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

N.M. Volkov[2]

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.V. Egorenkov[2]

Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

F.V. Moiseenko[1,2,3]

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Departament of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

E.N. Imyanitov[2,3,4]

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

V.M. Moiseyenko[1]

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

Цель: индивидуализация применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с неоперабельным НМРЛ на основании уровня комбинированного экспрессионного индекса (КЭИ) как предиктивного маркера эффективности.

Материалы и методы: в рамках клинического исследования у 146 пациентов с неоперабельным НМРЛ методом ПЦР был определен уровень КЭИ в образце опухолевой ткани. КЭИ включал в себя исследование уровня РНК десяти генов: CCL5, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, TIGIT, EOMES, CTLA4, PD-L2, GZMB и PRF1. По результатам КЭИ больные были разделены на когорты в зависимости от уровня индекса (высокий >6 и низкий ≤6) и распределены в группы химиотерапии (ХТ) или иммунотерапии (ИТ). Гипотеза исследования предполагала, что у больных с высоким КЭИ добавление иммунотерапии должно приводить к более выраженным улучшениям показателя выживаемости. Так,

требовалось включить 30 пациентов в каждую группу для подтверждения достоверной разницы в шестимесячном ВБП между 35% в когорте больных с низким КЭИ и 75% – с высоким, при уровне достоверности 0,05.

Результаты: в проведенном исследовании удалось показать, что эффективность применения иммунотерапии у пациентов с высоким уровнем КЭИ достоверно выше, нежели в группе с низким уровнем (число больных, у которых время без прогрессирования достигло 6 месяцев, было выше в группе высокого КЭИ, чем в группе низкого индекса (35% vs 79%, χ-квадрат p<0,001). Применение иммуноонкологических препаратов в первой линии терапии больных с высоким уровнем КЭИ приводит к достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО) с 18% до 43% (p=0,197), медианы общей выживаемости (ОВ) с 10 до 21 мес. (p=0,059), медианы времени до прогрессирования (ВДП) с 7,3 до 14,8 мес. (p=0,198). Показатели шестимесячной выживаемости без прогрессирования в группе с высоким КЭИ составила 79% против 35% в группе с низким КЭИ (p=0,01).

Вывод: использованная генная сигнатура позволяет независимо от уровня PD-L1 отобрать группу больных метастатическим НМРЛ с достоверно большей эффективностью применения ингибиторов контрольных точек.

Ключевые слова: *НМРЛ, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, экспрессионная сигнатура, предиктивные маркеры.*

Purpose: individualization of the use of immune checkpoint inhibitors in patients with inoperable NSCLC potentially sensitive to immunotherapy based on the level of the combined expression index as a predictive marker of effectiveness.

Methods: in 146 patients with inoperable NSCLC, the level of the combined expression index in a tumor tissue sample was determined using PCR, which included studies of ten genes (CCL5, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, TIGIT, EOMES, CTLA4, PD-L2, GZMB, PRF1). The patients were divided into cohorts depending on the level of the combined expression index and randomized into chemotherapy or immunotherapy groups. The null hypothesis of the study was that the group with a low combined expression index would have a 6-month progression-free survival of 35%, and with a high combined expression index – 75%, with α-error probability of 0.05, a power of 90%.

Results: the use immune checkpoint inhibitors in the first line of the therapy for patients with a high level of the combined expression index leads to a significant increase in the rate of objective responses from 18% to 43%, the median overall survival from 10 to 21 months, and the median time to progression from 7.3 to 14.8 months. The 6-month progression-free survival rate in the group with a high combined expression index was 79%, versus 35% in the group with a low combined expression index.

Conclusion: analysis of the gene expression signature can become one of the reliable predictive markers that predict the real effectiveness of therapy with immune checkpoint inhibitors, which will improve the results of treatment of patients with unresectable or metastatic NSCLC.

Key words: *NSCLC, immune checkpoint inhibitors, gene expression signature, predictive markers*

Введение

В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко используются при лечении различных злокачественных новообразований, в том числе и НМРЛ. В соответствии с клиническими рекомендациями, их применение при опухолях легкого в комбинации с ХТ или в монорежиме обусловлено уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани.

Подтверждение возможности выделения такой группы больных, которая с большей вероятностью ответила бы на ИТ, было бы равнозначно существенному повышению эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. С этой целью постоянно предпринимаются попытки разработки новых предиктивных биомаркеров. Например, в целом ряде исследований была выявлена связь между уровнем мутационной нагрузки (Tumor Mutational Burden, TMB) и эффективностью ИТ [1–4]. Кроме того, многие стандартно определяемые клинические факторы – такие как курение или наличие активирующих молекулярно-генетических нарушений, – также рассматриваются для прогнозирования эффективности препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия [5, 6].

Состав иммунного инфильтрата опухоли обычно изучается методом иммуногистохимического исследования, однако, как стало известно в последнее время, в некоторых ситуациях его можно заменить исследованием транскрипционных профилей. В ряде работ, посвященных меланоме и раку легкого, удалось выделить гены, повышенный уровень РНК которых коррелировал с клинической эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [7]. На основании литературных данных авторы исследования отобрали потенциально значимые для ответа на иммунотерапию кандидатные гены и предложили показатель, объединяющий внутриопухолевую экспрессию десяти локусов – комбинированный экспрессионный индекс. Но валидация предиктивных способностей сигнатуры. полученных на экспериментальном этапе, является не меньшей проблемой, чем ее разработка.

Основная цель настоящего исследования – попытка подтвердить предиктивную силу разработанной ранее сигнатуры на независимой группе пациентов с диагнозом НМРЛ, а также интегрировать КЭИ в клиническую практику как предиктивный маркер эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с 2022 по 2024 годы было проведено сравнительное исследование: проанализированы данные пациентов, получивших системную лекарственную терапию по поводу неоперабельного или метастатического НМРЛ.

В рамках данного исследования 476 больных получали первую линию системной терапии с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; из них 207 пациентов согласились принять участие в молекулярно-генетическом исследовании образцов опухолевой ткани и определения уровня экспрессии ключевых генов. Это исследование включало определение предложенного авторами комбинированного экспрессионного индекса – суммарного показателя экспрессии РНК 10 генов. Список генов был сформирован на основе ранее опубликованных данных транскриптомного анализа опухолей, направленного на поиск транскриптов, имеющих предиктивную значимость в отношении результатов иммунотерапии [8]. В число отобранных генов вошли собственно контрольные точки иммунного ответа (CTLA4, PD-L2, TIGIT), маркеры цитотоксических Т-лимфоцитов (GZMA, PRF1), цитокины и хемокины (CCL5, CXCR6, CXCL9), ген из семейства ГКГС (HLA-DQA1) и транскрипционный фактор, задействованный в регуляции функционирования иммунных клеток (EOMES). Относительная экспрессия РНК каждого из перечисленных генов определялась при помощи ПЦР в режиме реального времени, в качестве нормализатора использовался ген SDHA. Первичная валидация предлагаемой панели из десяти генов и суммарного показателя их экспрессии (комбинированный экспрессионный индекс) была выполнена на ретроспективной выборке из 67 опухолей с известным ответом на иммунотерапию (данные не опубликованы).

Нулевая гипотеза исследования заключалась в том, что при сравнении групп пациентов с распространенным НМРЛ и разделенных на когорты с высоким и низким КЭИ, получавших ИТ, мВДП 6 мес. не будет различаться и составит 35%. Альтернативная гипотеза предполагает, что в группе с низким показателем КЭИ мВДП 6-месячная составит 35%, а группа с высоким КЭИ – 75% при p= 0,05.

Далее пациенты были поделены на две когорты в зависимости от уровня значения КЭИ (в первую вошли пациенты, КЭИ которых был больше 6, во вторую – с КЭИ≤6). В окончательную выборку вошли 146 пациентов, которым удалось выполнить молекулярно-генетическое исследование. В 61 случае качество и/или количество РНК, выделенной из архивного гистологического материала, оказались недостаточными для анализа. В пределах каждой когорты было проведено распределение на 2 группы – ИТ и ПХТ. Анализ факторов, которые могли повлиять на распределение в группы лечения (такие как пол, возраст, PD-L1) проводился на основе модели регрессионного попарного прогнозирования. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Клинические характеристики пациентов представлена в таблице 1.

ХТ проводилась в следующих режимах: Паклитаксел+Карбоплатин или Пеметрексед + Карбоплатин+/–Бевацизумаб с последующей поддерживающей терапией (Пеметрексед+/–Бевацизумаб). Больным, распределенным в группу ИТ, проводилось 4–6 циклов стандартной цитостатической терапии в комбинации с иммуноонкологическими препаратами или монотерапия Пембролизумабом или Атезолизумабом. Средняя продолжительность лечения составила 8,9 мес. (от 0,9 мес. до 51,8 мес.).

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных. Длительность ВДП рассчитывалась как разница между датой начала лечения и датой регистрации прогрессирования заболевания – или смертью больного по любой причине. Для пациентов, которые на данный момент не имели прогрессирования заболевания, данные цензурировались, т.е. учитывалась дата последнего контакта с пациентом. Для оценки времени до наступления событий применяли методы анализа выживаемости. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью log-rank теста. Для сравнения вероятности событий в группах применялся регрессионный анализ Кокса для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов (ДИ). Визуализация осуществлялась с помощью построения кривых Каплана-Майера в программе IBM SPSS Statistics v. 27.

Результаты

В рамках проведенного исследования при оценке ВДП среди больных, входивших в группы B и D, т.е. получавших иммунотерапию, были получены следующие результаты. В группе B (КЭИ>6) медиана ВДП составила 14,8 мес. (ДИ 95% 10,0–19,6), а в группе D (КЭИ≤6) – 5,6 мес. (ДИ 95% 3,1–8,1, log-rank p=0,006). Доля больных без прогрессирования в течение 6 месяцев была также выше в группе B по сравнению с D (79% против 35%, χ-квадрат p<0,001). Таким образом подтвердилась альтернативная гипотеза нашего исследования о более высокой эффективности ИТ относительно ХТ в группе с высоким уровнем КЭИ.

Важно отметить, что в контрольных группах, включавших больных, получавших только цитостатическую терапию с высоким и низким уровнем КЭИ показатели выживаемости без прогрессирования не различались (группа A (ХТ при КЭИ>6) – медиана ВДП 7,3 мес. (ДИ 95% 5,4–9,2) vs группа C (ХТ при КЭИ≤6) – 5,4 мес. (ДИ 95% 3,6–7,1), p=0,198).

Таблица 1.

Характеристика больных, включенных в исследование

	Подразделение на группы в зависимости от уровня КЭИ				**Всего**
	Группа A КЭИ >6 ПХТ n, % n=39 (27%)	**Группа B КЭИ >6 ИТ n, % n=42 (29%)**	**Группа C КЭИ ≤6 ПХТ n, % n=25 (17%)**	**Группа D КЭИ ≤ 6 ИТ n, % n=40 (27%)**	**n, % 146 (100%)**
Пол, p=0,500					
мужчины	31 (21%)	34 (23%)	22 (15%)	34 (23%)	121 (83%)
женщины	8 (6%)	8 (6%)	3 (2%)	6 (4%)	25 (17%)
Возраст, p=0,763					
<65	18 (12%)	19 (13%)	10 (7%)	27 (18%)	74 (51%)
≥65	21 (15%)	23 (14%)	15 (10%)	13 (9%)	72 (49%)
Гистологический подтип, p=0,226					
аденокарцинома	22 (15%)	25 (17%)	12 (8%)	18 (12%)	77 (53%)
плоскоклеточный	17 (12%)	16 (11%)	13 (9%)	19 (13%)	65 (45%)
другой	0	1 (1%)	0	3 (2%)	4 (2%)
Курение, p=0,847					
да	18 (12%)	20 (14%)	12 (8%)	21 (14%)	71 (49%)
нет	21 (15%)	22 (15%)	13 (9%)	19 (13%)	75 (51%)
Мутации (KRAS, Met, Her2 ex20ins, NRAS), p=0,053					
обнаружены	6 (4%)	6 (4%)	8 (6%)	5 (3%)	25 (17%)
не обнаружены	17 (12%)	2 (1%)	6 (4%)	0	25 (17%)
Уровень PD-L1, p=0,254					
высокий >50%	6 (4%)	16 (11%)	2 (2%)	5 (3%)	29 (20%)
низкий 0-49%	32 (22%)	25 (17%)	23 (15%)	28 (19%)	108 (74%)
не определен	1 (1%)	1 (1%)	0 (%)	7 (5%)	9 (6%)
ECOG, p=0,840					
0	4 (3%)	3 (2%)	0 (%)	3 (2%)	10 (7%)
1	27 (18%)	35 (24%)	18 (12%)	30 (20%)	110 (75%)
2	6 (4%)	3 (2%)	3 (2%)	6 (4%)	17 (12%)
3	2 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	1 (1%)	8 (6%)

ЧОО в группе иммунотерапии при КЭИ>6 составила 43%. Полный ответ был получен у 11% из них (p=0,197), в то время как при КЭИ≤6 ЧОО – 32% и 7,6% ПО (p=0,001). В группах ПХТ ЧОО составило 18% и 16% соответственно (p=0,051). См. рис. 1.

Кроме того, в исследовании была оценена и общая продолжительность жизни среди больных. Так, медиана ОВ в группе ИТ с высоким уровнем КЭИ составила 21 мес. (ДИ 95% 15,3–26,6), а в группе с низким уровнем КЭИ – 8 мес. (ДИ 95% 1,8–14,2; p=0,03). Медиана ОВ в когорте ХТ с высоким и низким уровнем КЭИ составила соответственно 10 мес. (ДИ 95% 8,2–11,8) и 8 мес. (ДИ 95% 3,1–12,8; p=0,01). См. рис. 2.

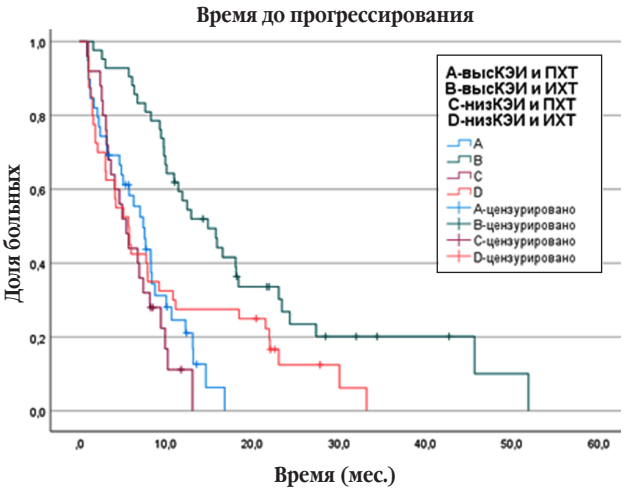


Рис. 1. График кривых ВДП во всех группах в зависимости от уровня КЭИ (p=0,198)

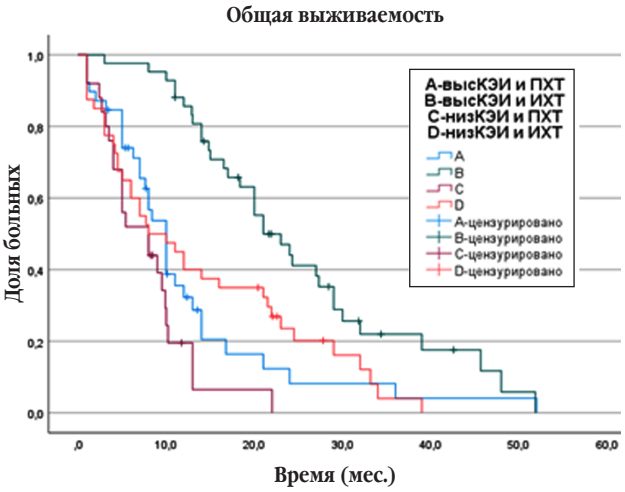


Рис. 2. Графики кривых ОВ во всех группах в зависимости от уровня КЭИ (p=0,059)

Таблица 2.

ЧОО, мВБП, мВБП6мес, ОВ во всех группах лечения

	A Выс КЭИ ПХТ N (27%)=39	B Выс КЭИ ИТ N(29%)=42	C Низ КЭИ ПХТ N(17%)=25	D Низ КЭИ ИТ N(27%)=40	P
Ответ: CR PR SD PD	0 (0%) 7 (18%) 23 (58%) 9 (23%)	2 (5%) 16 (38%) 22 (52%) 2 (5%)	0 (0%) 4 (16%) 17 (68%) 4 (16%)	1 (3%) 12 (30%) 16 (40%) 11 (27%)	0,001
мВБП (мес.) ДИ 95%	7,3 (5,4–9,2)	14,8 (10,0–19,6)	5,4 (3,6–7,1)	5,6 (3,1–8,1)	0,198
мОВ (мес.) ДИ 95%	10 (8,2–11,8)	21 (15,3–26,6)	8 (3,1–12,8)	8 (1,8–14,2)	0,059
мВБП6 мес. (%)	31	79	26	35	0,001

С учетом полученных статистически достоверных данных можно утверждать, что выполнение экспрессионной сигнатуры десяти специфических генов методом ПЦР и определение КЭИ может стать новым предиктивным маркером ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что позволит персонализировать подход к назначению данной опции системного лечения у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

Обсуждение

Подходы к применению препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия основаны на максимальном расширении показаний с целью увеличения числа больных, которым ингибиторы контрольных точек могут принести клиническую пользу. Так, относительно невысокая эффективность этих препаратов подвергает множество пациентов риску нежелательных явлений. В нашем исследовании была подтверждена возможность отбора группы пациентов на основании десятигенной экспрессионной сигнатуры с достоверно более высоким уровнем эффективности ИТ – независимо от уровня экспрессии PD-L1.

За последнее десятилетие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа стали неотъемлемой частью системного лечения многих злокачественных новообразований. Однако до сих пор открыт вопрос о персонализации применения ИТ на основе доступных и чувствительных методов анализа предиктивных факторов. Для определения чувствительности опухоли к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа не всегда достаточно выявить биомаркеры, известные в настоящее время [9]. Учитывая сложность механизма возникновения иммунного ответа и биологии опухоли, маловероятно, что одного биомаркера будет довольно для полноценного прогнозирования клинических результатов применения ИТ. В связи с этим в последнее время немало исследователей поднимали вопрос о возможности интеграции в рутинную клиническую практику генной экспрессионной сигнатуры.

Так, в недавнем исследовании D. Damotte et al. проводился анализ генной сигнатуры прогнозирования

общей выживаемости и ответа на иммунотерапию [10]. Была проанализирована восемнадцатигенная сигнатура (Tumor inflammation signature, TIS) у больных с различными злокачественными новообразованиями (НМРЛ, рак почки, меланома), получавших анти-PD-1-терапию. На основании полученных результатов было продемонстрировано, что наличие высокого уровня TIS score ассоциировано с наличием полных и частичных регрессов, преимущественно у пациентов с НМРЛ (ОР=3,27; 95% ДИ 1,2–11,6; p=0,03). В то же время пациенты, у которых опухоль имела более высокий уровень TIS, имели лучшие показатели медианы ОВ – 29,2 против 15,5 месяцев (ОР 0,42; 95% ДИ; 0,17–0,67; p<0,05), нежели те пациенты, в опухолевой ткани которых гены, представленные в данной сигнатуре, характеризуются низкой экспрессией.

В другой работе, посвященной возможностям пятигенной экспрессионной сигнатуры, было выявлено, что экспрессия мРНК гена PRKD1 (Protein Kinase D1), участвующего в пролиферации, ангиогенезе и иммунной регуляции, коррелировала с низким уровнем экспрессии PD-L1 у пациентов с аденокарциномой желудка [11]. Более того, в работе, C. Spasojevic et al. было продемонстрировано, что больные раком молочной железы с высоким уровнем экспрессии PRKD1 невосприимчивы к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, что также потенциально можно рассматривать как предиктивный маркер эффективности ИТ [12].

В свою очередь, данные, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют о том, что выполнение экспрессионной сигнатуры десяти специфических генов методом ПЦР и определение КЭИ также может стать новым предиктивным маркером ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Это позволит персонализировать подход к назначению данной опции системного лечения у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

Заключение

Комбинированный экспрессионный десятигенный индекс позволяет разделить пациентов с НМРЛ на группы с различной чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа.

Список литературы

1. *Ramalingam S.* Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 / S. Ramalingam, T. Ciuleanu, A. Pluzanski et al. // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, Suppl. – Abstr. 9500.

2. *Heuvers M.* Patient-tailored modulation of the immune system may revolutionize future lung cancer treatment / M. Heuvers, J. Aerts, R. Cornelissen et al. // BMC Cancer. – 2012 Dec 5. – Vol. 12. – P. 580.

3. *Van Allen E.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma / E. Van-Allen, D. Miao, B. Schilling et al. // Science. – 2015 Oct 9. – Vol. 350, № 6257. – P. 207–211.

4. *Fehrenbacher L.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial / L. Fehrenbacher, A. Spira, M. Ballinger et al. // Lancet. – 2016 Apr 30. – Vol. 387, № 10030. – P. 1837-46.

5. *Zhao W.* Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Zhao, W. Jiang, H. Wang et al. // Front Oncol. – 2021. – Aug 23. – Vol 11. – P. 703143.

6. *Proulx-Rocray F.* The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy / F. Proulx-Rocray, B. Routy, R. Nassabein et al. // Cancer Treat Res Commun. – 2023. – Oct 10. – Vol. 37. – P. 100767.

7. *Gadgeel S.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / S. Gadgeel, D. Rodríguez-Abreu, G. Speranza et al. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.

8. *Pender A.* Genome and transcriptome biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced solid tumors / A. Pender, E. Titmuss, E. Pleasance et al. // Clin. Cancer Res, 27. – 2021. – P. 202–212.

9. *Hellmann M.* Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung Cancer [J] / M. Hellmann, T. Nathanson, H. Rizvi et al. // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 843–52.e4.

10. *Damotte D.* The tumor inflammation signature (TIS) is associated with anti-PD-1 treatment benefit in the CERTIM pan-cancer cohort / D. Damotte, S. Warren, J. Arrondeau et al. // Journal of Translational Medicine. 2019; 17(357).

11. *Jaggi M.* Protein kinase D1: a protein of emerging translational interest / M. Jaggi, C. Du, W. Zhang et al. // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 3757-3767.

12. *Spasojevic C.* PKD1 is a potential biomarker and therapeutic target in triple-negative breast cancer / C. Spasojevic, E. Marangoni, S. Vacher et al. // Oncotarget. –2018. – Vol 9. – P. 23208-23219.

13. *Mazieres J.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry / J. Naziers, A. Drilon, A. Lusque et al.// Ann Oncol. – 2019 Aug 1. – Vol. 30, № 8. – P. 1321–1328.

14. *Hellmann M.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J] / M. Hellmann, T. Ciuleanu, A. Pluzanski et al. // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, № 22. – P. 2093–104.

15. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health. National Cancer Institute. – 2010. – URL: https://www.eortc.be/.

16. *Singal G.* Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics with Clinical Outcomes among Patients with non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic database [J] / G. Singal, P. Miller, V. Agarwala et al. // Jama. – 2019. – Vol. 321, № 14. – P. 1391–9.

References

1. *Ramalingam S., Ciuleanu T., Pluzanski A., et al.* Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 J. Clin. Oncol. 2020; 38, Suppl. Abstr. 9500.

2. *Heuvers M., Aerts J., Cornelissen R., Groen H., Hoogsteden H., et al.* Patient-tailored modulation of the immune system may revolutionize future lung cancer treatment. BMC Cancer. 2012 Dec 5; 12: 580. Doi: 10.1186/1471-2407-12-580. PMID: 23217146; PMCID: PMC3533940.

3. *Van Allen E., Miao D., Schilling B., Shukla S., Blank C., et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. Science. 2015 Oct 9; 350(6257): 207-211.

4. *Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., J., et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 30; 387(10030): 1837-46. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

5. Zhao W, Jiang W, Wang H, He J, Su C, Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Aug 23;11:703143. doi: 10.3389/fonc.2021.703143. PMID: 34497760; PMCID: PMC8419340

6. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, Belkaid W, Tran-Thanh D, Malo J, Tonneau M, Ouarzadi OE, Florescu M, Tehfe M, Blais N. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. Cancer Treat Res Commun. 2023 Oct 10;37:100767. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100767. Epub ahead of print. PMID: 37832364.

7. *Gadgeel S., Rodríguez-Abreu D., Speranza G., Esteban E., Felip E., Dómine M., Hui R., Hochmair M.J., Clingan P., Powell S.F., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jennens R.R., Reck M., Garon E.B., Novello S., Rubio-Viqueira B., Boyer M., Kurata T., Gray J.E., Yang J., Bas T., Pietanza M.C., Garassino M.C.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.

8. *Pender A., Titmuss E., Pleasance E., Fan K., Pearson H., et al.* Genome and transcriptome biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced solid tumors. Clin. Cancer Res, 27. 2021: 202–212. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1163.

9. *Hellmann M., Nathanson T., Rizvi H., et al.* Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung Cancer [J]. Cancer Cell. 2018; 33(5): 843–52.e4.

10. *Damotte D., Warren S., Arrondeau J., Boudou-Rouquette P., Mansuet-Lupo A., et al.* The tumor inflammation signature (TIS) is associated with anti-PD-1 treatment benefit in the CERTIM pan-cancer cohort. Journal of Translational Medicine. 2019; 17(357).

11. *Jaggi M., Du C., Zhang W., Balaji K.C.* Protein kinase D1: a protein of emerging translational interest Front Biosci. 2007; 12: 3757-3767. Doi: 10.2741/2349.

12. *Spasojevic C., Marangoni E., Vacher S., Assayag F., Meseure D., Château-Joubert S., Humbert M., Karam M., Ricort J.M., Auclair C., Regairaz M., Bièche I.* PKD1 is a potential biomarker and therapeutic target in triple-negative breast cancer Oncotarget. 2018; 9: 23208-23219. Doi: 10.18632/oncotarget.25292.

13. *Mazieres J., Drilon A., Lusque A., Mhanna L., Cortot A., et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019 Aug 1; 30(8): 1321-1328. Doi: 10.1093/annonc/mdz167.

14. *Hellmann M., Ciuleanu T., Pluzanski A., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J]. N Engl J Med. 2018; 378(22): 2093-104.

15. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health. National Cancer Institute. 2010. – URL: https://www.eortc.be/.

16. *Singal G., Miller P., Agarwala V., et al.* Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics with Clinical Outcomes among Patients with non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic database [J]. Jama. 2019; 321(14): 1391-9.

© Е.М. Бит-Сава и др., 2024
УДК 618.19-006.6-089.844
ББК 55.691.3-59 + 54.548
DOI: 10.31917/2502174

ОНКОПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е.М. Бит-Сава[1,2], А.В. Броссе[1,2], М.А. Моногарова[1], М.Г. Курбанова[1], А.В. Власенко[3], Б.Н. Исич[1,2], А.Е. Ванин[2], А.М. Хабичева[1], В.М. Моисеенко[1]

ONONCOPLASTIC SURGERY OF THE BREAST AFTER NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Е.М. Бит-Сава[1,2]
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ, заведующая онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.

А.В. Броссе[1,2]
Студент 6 курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава РФ, педиатрический факультет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: 0000-0002-4295-8538.

М.А. Моногарова[1]
Врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
ORCID: 0000-0003-0324-6578.
SPIN-code: 1452-2907.

М.Г. Курбанова[1]
Врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0002-9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.

А.В. Власенко[3]
Врач-онколог, аспират по специальности «Онкология, лучевая терапия» кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
ORCID: 0000-0001-8980-2357.
SPIN-code: 8963-5102.

Б.Н. Исич[1,2]
Ординатор онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.

А.Е. Ванин[2]
Аспирант кафедры детской онкологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ СПБГПМУ Минздрава России. Врач онколог ЦАОП Калинского района, 195297, Санкт-Петербург, Тимуровская ул.17, к. 3.

А.М. Хабичева[1]
Врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN- code: 8184-2980.

E.M. Bit-Sava[1,2]
Doctor of Medical Sciences, Professor of the department of oncology, pediatric oncology and radiation therapy of the Russian Federation Ministry of health, Head of the oncological surgical methods of treatment (breast) department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». 197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0001-7582-618X.
SPIN-code: 5829-5573.

***A.V. Brosse*[1,2]**
6th year stude Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation, Pediatric Faculty.
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: 0000-0002-4295-8538.
***M.A. Monogarova*[1]**
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0003-0324-6578.
SPIN-code: 1452-2907.
***M.G. Kurbanova*[1]**
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0002-9859-6724.
SPIN-code: 9606-3630.
***A.V. Vlasenko*[3]**
Oncologist, graduate student of Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
197341, Saint Petresburg, Akkuratova str., 2.

***B.N. Isich*[1,2]**
Resident of Federal state budgetary Educational institution of higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Oncology, pediatric Oncology and radiation therapy.
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: 0000-0002-4436-9905.
SPIN-code: 6789-6447.
***A.E. Vanin*[2]**
Oncologist, graduate student of of Federal state budgetary Educational institution of higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Oncology, pediatric Oncology and radiation therapy.
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
***A.M. Habicheva*[1]**
Oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast) of the department of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
***V.M. Moiseenko*[1]**
Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.
SPIN-code: 8184-2980.

Использование неоадъювантной лекарственной терапии дает возможность минимизировать объемы хирургического вмешательства у больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ). Деэскалация хирургии при равнозначных показателях безрецидивной и общей выживаемости в сравнении с радикальной мастэктомией позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений, эстетические результаты операции и улучшить качество жизни. Цель работы – представить современные данные о результатах и преимуществах органосохраняющих и онкопластических резекций у больных местнораспространенным раком молочной железы после неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: *рак молочной железы; неоадъювантная лекарственная терапия; органосохраняющие операции; онкопластические операции; края резекции.*

The use of neoadjuvant drug therapy makes it possible to minimize the volume of surgical intervention in patients with breast cancer. De-escalation of surgery, with equivalent rates of relapse-free and overall survival in comparison with radical mastectomy, allows to reduce the frequency of postoperative complications, aesthetic results of surgery and improve the quality of life. The aim of the work is to present up-to-date data on the results and benefits of organ-preserving, oncoplastic resections in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

Key words: *breast cancer; neoadjuvant drug therapy; organ-preserving operations; oncoplastic operations; resection margins.*

Введение

Доказано, что с онкологической точки зрения органосохраняющие операции (ОСО) в большинстве случаев являются безопасным методом лечения у больных ранним раком молочной железы. По данным литературы, пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость после ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией на область молочной железы не имеют значимых различий по сравнению с радикальными мастэктомиями (РМЭ). В свою очередь, неоадъювантная химиотерапия (НХТ) является необходимым компонентом современного комплексного лечения у больных местнораспространенным РМЖ. Уменьшение объема резекции после неоадъювантной терапии позволяет улучшить эстетический результат хирургического лечения.

Основная часть

За последнее десятилетие интерес к онкопластической хирургии (ОПХ, OPS) возрос, о чем свидетельствуют статистические данные, продемонстри-

ровавшие внушительный рост числа операций с сохранением молочной железы в последние годы. Так, прирост количества операций с 2000 г составил 39–50% в зарубежных странах, в России же общее количество проводимых онкопластических резекций выросло более чем на 25% [1, 17]. Локальная статистика, которую предоставляют отдельные больницы, демонстрирует рост популярности подобного метода лечения РМЖ как в относительном, так и в абсолютном соотношении (10–91,5%). Например, по данным онкологического диспансера Новгородской области, за пять лет было проведено 300 органосохраняющих операций, из них 145 онкопластических резекций (ОПР). См. табл. 1 [1].

Учитывая этот постоянно растущий интерес, актуальность ОПХ неоспорима, поскольку доказана ее онкологическая безопасность в рамках комбинированного лечения, низкая частота послеоперационных осложнений и стабильность эстетического результата операций без использования алломатериалов [3, 19].

Онкопластическая резекция – это вариант ОСО с возможностью замещения или перемещения тканей в зону дефекта (volume replacement, displacement). Онкопластические операции принято подразделять на два уровня в соответствии с объемом дефекта до 20% и 50% соответственно. Уровень 1 включает локальную перестройку тканей (например, горизонтальную редукционную маммопластику или редукцию по типу инвертированного Т); уровень 2 предполагает использование дермогландулярного лоскута, торакодорсального лоскута (ТДЛ, LD) и его модификаций, а также локальные перфорантные лоскуты ICAP, TAP, LTAP и др. [8, 29].

Следует отметить, что разрезы, выполняемые на коже при ОПР с объемным смещением 2-го уровня, в целом намного длиннее по сравнению с большинством разрезов при мастэктомии, а потребность в местном заживлении тканей после массивных перестроек тканей огромна (особенно при использовании методик, схожих с редукционной маммопластикой). Тем не менее подобные ОПР в комбинации с симметризирующей контралатеральной редукцией позволяют добиться отличных результатов и в ряде случаев даже улучшить эстетическую составляющую молочных желез [2]. В некоторых исследованиях авторы отмечали безопасность ОСО после НХТ в хирургии молочной железы, однако не все из них включали пациентов с различными вариантами ОПХ [4, 5, 27, 30].

Несомненно, следует учитывать частоту и тип осложнений, с которыми может столкнуться пациент при проведении онкопластических операций с объемным смещением 2-го уровня после НХТ. Это информация важна и необходима для прогнозирования послеоперационных ожиданий при консультировании пациентов: она может помочь им в выборе метода операции либо возможных альтернативных вариантов.

Проведено множество метаанализов, демонстрирующих отсутствие различий в частоте повторного вмешательства, показателях безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от объема хирургического лечения, что подтверждает необходимость в деэскалации хирургии молочных желез. В исследовании M.A. Gulcelik и L. Dogan приняли участие 1043 пациента (893 в группе без НХТ и 150 в группе с НХТ). В 31% случаев выполнена ОСО, поскольку 61,3% в группе НХТ не подходили для ОСО с точки зрения соотношения размеров опухоли/молочной железы до начала системного противоопухолевого лечения. Показатели применения методов ОПР в

Таблица 1.

Динамика роста ОПР при РМЖ в Новгородской области (по данным ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород)

Тип операции	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
РМЭ	218	196	162	162	120
РРМЖ*	14	64	98	66 (21,6%)	58 (16,6%)
ОПР	6	13	17	39 (12,7%)	70 (22,2%)
1. РРМЖ с пластикой ТДЛ**	1	5	9	2	–
2. РРМЖ с пластикой имплантатом	–	3	3	30	68
3. РМЭ с ТДЛ + БС***	5	5	5	7	2
Всего	244	286	294	306	318

* РРМЖ – радикальная резекция молочной железы; ** ТДЛ – торакодорсальный лоскут; *** БС – большой сальник.

группе НХТ были следующими: техника ракетки применялась в 37%, редукционная маммопластика с помощью нижней и верхней дермогландулярных ножек – в 32%, вертикальная маммопластика в 16%, веретенообразная и радиальная маммопластика – в 15%. В группе без НХТ показатели были следующими: техника ракетки использовалась в 31%, редукционная маммопластика на нижней и верхней ножках – в 34%, вертикальная маммопластика в 13%, веретенообразная и радиальная маммопластика – в 12,5%. При использовании предоперационной лекарственной терапии пациенты были моложе, имели пременопаузальный статус и более низкие показатели индекса массы тела. В группе НХТ категории T и N были выше, чаще встречались трижды негативный и Her2(+) биологические подтипы. Полный клинический ответ наблюдался у 40 (26%) пациентов и частичный – у 110 (74%) пациентов в группе с НХТ, в этой группе 8 больным (5,3%) потребовалась мастэктомия. В группе без НХТ потребовалось повторное иссечение и мастэктомия из-за позитивного края резекции в 79 (8,8%) и 35 (3,9%) соответственно. Следует заметить, что таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) в группе после НХТ не проводилось, и полная аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была выполнена в 64%, что вдвое больше, нежели без НХТ – 30% (p=0,001). Тем не менее разница в частоте локорегионарных и ипсилатеральных рецидивов опухоли молочной железы не была статистически значимой: пятилетние показатели безрецидивной выживаемости (БВ) составили 90,1% в группе с НХТ и 93,2% – в группе без предшествующей системной терапии (p=0,09) [6].

В проспективном исследовании M.V. Schaverien анализировал частоту послеоперационных осложнений (67% против 65%; p=0,87) и повторных операций (17% против 9%; p=0,30) в группе больных с/без НХТ. У трех пациентов была задержка в начале адъювантного лечения в группе НХТ, а также наблюдались технические сложности (рассечение перфораторов) после предшествующий лекарственной терапии в группе аутологической реконструкции. Схожую точку зрения разделяют J. Beugels et al. и M. Takada et al.: авторы считают, что системная цитотоксическая терапия может непосредственно повлиять на качество и структуру тканей, но существенно не меняет длительность ишемии и операции [7, 11, 14, 18].

Что касается частоты местных рецидивов при сокращении объема резекции, то по данным работы R.F.D. Van la Parra et al., пятилетняя кумулятивная частота местных рецидивов среди больных, подвергшихся НХТ, составила 0% для групп ОПР и ОСО, в то время как для мастэктомии – 10,5% (0–22%). Несомненно, что в последнем случае выбор метода определялся отсутствием регресса после НХТ. Тем не менее авторами было продемонстрировано, что ОПР является безопасной альтернативой мастэктомии у больных местнораспространенным РМЖ не только с полным, но и с частичным ответом на НХТ [16, 21, 26]. Аналогичные результаты были получены M.M.G. Youssef et al. По их мнению, ОПР позволяет достичь лучших косметических результатов за счет снижения объемов резецируемой ткани после НХТ, и подобная операция вполне выполнима при местнораспространенном РМЖ [7]. Также, по данным J.M. Simons et al., было прооперировано 561 пациентов, 362 из которых получили ОСО, а 199 – РМЭ (средний срок наблюдения за больными составил 6,8 лет – от 10 месяцев до 11 лет и 9 месяцев) без значительной статистической разницы в возникновении рецидивов. См. табл. 2 [13].

В исследовании M.A. Gulcelik и L. Dogan частота повторного иссечения и мастэктомии люминального A и B РМЖ в группе НХТ составила 15,3% и 7,6% соответственно, трижды негативного – 5,8%, Her2 (+) – 5,2%. Потребность в повторном иссечении и мастэктомии при люминальном РМЖ была выше, не было выявлено никакой разницы в аналогичных показателях при наиболее агрессивных биологических типах. Не было отмечено существенных отличий между группами с точки зрения замедленного заживления ран, незначительной раневой инфекции, некроза жира, серомы/гематомы, частичного некроза сосково-ареолярного комплекса или краев раны. Учитывая, что проведение НХТ расширяет показания к ОСО при больших опухолях и уменьшает объем резекции при первично-операбельных формах РМЖ, пациенту следует сообщать, что частота послеоперационных осложнений может составлять примерно 25%. Большинство из них не являются серьезными, они включают в себя ту или иную форму заживления ран, лимфорею, лимфоцеле, локальный воспалительный процесс, некроз жировой ткани или гематому, но 5% хирургических вмешательств могут потребовать повторной операции.

Таблица 2.

Рецидивы в зависимости от типа операции на груди

	Всего (%)	**ОСО (%)**	**РМЭ (%)**
	N = 561	**N = 362 (%)**	**N = 199 (%)**
Рецидивов в общей сложности	87 (15,5)	41 (11,3)	46 (23,1)
Местный рецидив	18 (3,2)	10 (2,8)	8 (4)
Регионарный рецидив	18 (3,2)	8 (2,2)	10 (5)
Отдаленный рецидив	72 (12,9)	33 (9,2)	39 (19,7)

Наряду с прогнозированием и профилактикой послеоперационных осложнений ОПР важной составляющей при планировании объемов резекции после НХТ остается определение оптимальной величины хирургических краев резекции. M.M.G. Youssef et al. в 57,1% выполнили ОПР первого уровня, а в 24,2% – второго уровня: в 18,7% – использовался LD-лоскут. Чаще проводились редукция с верхней или нижней ножкой, round-block и резекции по Гризотти – при центральных локализациях опухоли. Когда требовался метод объемного замещения из-за большего размера опухоли или вовлеченных краях резекции, ширина края резекции составляла от 15 до 20 мм. Совокупная БВ, когда полученный медианный край резекции составлял менее 20 мм, равнялась 86,3%, при 20 мм – 100% (p=0,2). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в показателях безрецидивной выживаемости в зависимости от ширины краев резекции опухоли, прослеживалась тенденция к необходимости расширения объема резекции. Больший объем резецируемой ткани позволил авторам получить «чистый» край, но данный подход в эскалации хирургического лечения, на наш взгляд, является излишним и даже спорным, так как негативно влияет на эстетический результат и не улучшает показатели общей выживаемости [7].

В то же время единичные исследования демонстрируют, что резекция дополнительной ткани по окружности вокруг полости, из которой была удалена опухоль (удаление краев полости, англ. cavity shaved margins – CSM), может снизить показатель положительного края на 50%. Новое исследование, проведенное E. Dupont et al., было направлено на то, чтобы обобщить факты и определить, истинны ли результаты прошлых исследований, утверждавших, будто CSM вдвое снижает частоту положительных краев резекции и повторного вмешательства. Многоцентровое исследование уверенно продемонстрировало, что у пациенток с РМЖ CSM снижает показатель положительного края более чем на 70% и частоту повторного удаления почти на две трети. Эти результаты оказались верными для самых разнообразных учреждений и хирургов в соответствии с уровнем их квалификации [9, 24].

J. Choi et al. в своем многоцентровом ретроспективном анализе описывают группу из 382 пациентов, которым была выполнена ОСО после НХТ. Средний возраст больных составлял 51 год (от 22 до 79 лет), средний размер опухоли 3,0 см (от 0,6 до 11,0 см). Среди 382 женщин 144 (37,7%) имели диагноз РГ–/HER2–, 47 (12,3%) – РГ–/HER2+, 118 (30,9%) – РГ+/HER2–, и 70 (18,3%) – РГ+/HER2+. Действующие рекомендации и стандарты предписывали пациенткам в зависимости от подтипа их опухоли получать в неоадъювантном протоколе Трастузумаб либо эндокринную терапию, по окончании которой у 105 (27,5%) пациенток был достигнут полный патоморфологический регресс (pCR), у 75 (27,1%) сохранялась резидуальная опухоль, а у 13(17,3%) потребовалась повторная резекция. Авторы подчеркивают, что они действовали согласно актуальным на тот момент рекомендациям, которые требовали обеспечить свободный от опухоли край (no tumor on ink). При этом авторы все равно отмечают большое количество повторных операций: 101 (26,4%) пациентке была показана повторная резекция после окончательного гистологического исследования (из них у 32 (31,6%) повторная операция была выполнена из-за «позитивного» края опухоли, а у 69 (68,4%) – из-за близкого расположения опухоли к краю). В итоге, даже несмотря на повторную операцию, у 8 пациенток из общей когорты (2,1%) край оставался «положительным», у 65 (17,0%) до края опухоли оставалось меньше 1 мм, у 30 (7,9%) до края от 1,1 до 2 мм и более 2,1 мм – у 174 больных (45,5%). У 15 (3,9%, 95% ДИ 2,2–6,4) был локальный рецидив, пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла 96,3% (95% ДИ 94,0–98,6). Местные рецидивы наблюдались у 3 из 103 (2,9%) пациенток с краем раны от 1,1 до 2 мм, у 11 из 174 (2,9%) с краем раны >2 мм, и у 1 из 105 (1,0%) с pCR. Авторы не выявили корреляции между пятилетней безрецидивной выживаемостью и шириной края при сравнении в группах пациенток с краем ≤2 мм и >2 мм (РГ 0,33, 95% ДИ 0,07–1,52, p=0,37). Провести же анализ в группах пациенток с краем ≤1 мм и >1 мм авторам не удалось, так как в группе ≤1 мм не было отмечено локальных рецидивов[12].

По данным J.M. Simons et al., сравнение показателей выживаемости после НХТ при выполнении ОСО и РМЭ также не выявило статистически значимых отличий: пятилетняя БРВ составила 90,9% против 82,9% и ОВ 95,3% и 85,9% соответственно (p=0,001). Авторы отмечают, что ими были выявлены такие предикторы pCR, как большой размер опухоли и ее морфология. В первом случае это Т4 (РГ 3,336, 95% ДИ 1,214–9,165, p=0,019), во втором трижды негативный РМЖ (РГ 5,946, 95% ДИ 2,703–13,081, p<0,001) [13, 15, 20, 22]. Полученные результаты демонстрируют необходимость достижения частоты краев резекции и отсутствие необходимости их расширения, то есть требуется действовать в соответствии современными клиническими рекомендациями без добавления CSM. К аналогичным результатам пришли в своих работах W. Haque et al.: из 903 пациентов с метапластическим РМЖ у 88 (9,8%) наблюдался pCR, единственным фактором которого было заболевание с Т1. Оно поддавалось многофакторной логистической регрессии, в то время как расслоение подмышечной впадины чаще встречалась в случаях, не связанных с pCR (49,3% против 29,6%, P=0,001). Разница в пятилетней общей выживаемости у пациентов с метапластическим раком молочной железы определялась не объемом хирургической резекции, а pCR и RCB1-3: 93 против 63% соответственно (p<0,001) [23, 25, 28].

Отсутствие опухолевых клеток в краях резекции является оптимальным достижением онкологической безопасности, не требующим дополнительного отступа, поэтому сегодня CSM считается избыточной процедурой. ОПР и ее варианты должны использоваться в качестве инструмента для расширения границ ОСО после НХТ с целью достижения приемлемых эстетических результатов.

Заключение

Онкопластические резекции являются эффективным методом хирургического лечения у больных раком молочной железы после неоадъюватной лекарственной терапии. Широкий спектр методов замещения и перемещения тканей с целью закрытия дефекта позволяет обеспечить альтернативу мастэктомии и избежать ее последствий. Отсутствие опухолевых клеток в краях резекции и различий в показателях выживаемости после онкопластической резекции позволяет расширить показания к ее применению. Важно отметить, что для оптимального применения этого метода после неоадъювантной химиотерапии требуются дополнительные исследования, направленные на определение минимальной и оптимальной безопасной ширины краев резекции молочной железы, чтобы избежать эскалации хирургии. Несмотря на то, что необходимость в подобных исследованиях действительно назрела, уже сегодня можно с уверенностью сказать, что онкопластическая резекция являются наиболее оптимальным хирургическим методом лечения больных местнораспространенным раком молочной железы, позволяя сохранить молочную железу, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и не ухудшая качества жизни.

Список литературы

1. *Солодкий В.А., Шерстнева Т.В., Меских Е.В., Измайлов Т.Р.* Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в Российской Федерации и за рубежом (сравнительный анализ) // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 132–137.

2. *Бит-Сава Е.М., Моногарова М.А., Власенко А.В., Старцев В.Ю., Кулева С.А., Кондратьев Г.В., Курбанова М.Г., Титов К.С.* Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротезов у больных раком молочной железы // Учебное пособие для врачей. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ. – 2021. – С. 43.

3. *Di Leone A., Franco A., Terribile D.A., Magno S., Fabi A., Sanchez A.M., D'Archi S., Scardina L., Natale M., Mason E.J., Murando F., Marazzi F., Orlandi A., Paris I., Visconti G., Palazzo A., Masiello V., Barone Adesi L., Salgarello M., Masetti R., Franceschini G.* Level II Oncoplastic Surgery as an Alternative Option to Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in the Neoadjuvant Setting: A MultidisДИplinary Single Center Experience // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – P. 1275.

4. *Azzawi K., Ismail A., Earl H., Forouhi P., Malata C.M.* Influence of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate breast reconstruction // Plast Reconstr Surg. – 2010. – Jul. – Vol. 126, № 1. – P. 1–11.

5. *Decker M.R., Greenblatt D.Y., Havlena J., Wilke L.G., Greenberg C.C., Neuman H.B.* Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery // Surgery. – 2012. – Sep. – Vol. 152, № 3. – P. 382–8.

6. *Gulcelik M.A., Dogan L.* Feasibility of level II oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer after neoadjuvant treatment // Int J Clin Pract. – 2021. – May. – Vol. 75, № 5. – P. e13987.

7. *Youssef M.M.G, Namour A., Youssef O.Z., Morsi A.* Oncologic and Cosmetic Outcomes of Oncoplastic Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy, Experience from a Developing Country // Indian J Surg Oncol. – 2018. – Sep. – Vol. 9, № 3. – P. 300–306.

8. *Beugels J., Meijvogel J.L.W., Tuinder S.M.H., Tjan-Heijnen V.C.G., Heuts E.M., Piatkowski A., van der Hulst R.R.W.J.* The influence of neoadjuvant chemotherapy on complications of immediate DIEP flap breast reconstructions // Breast Cancer Res Treat. – 2019. – Jul. – Vol. 176, № 2. – P. 367–375.

9. *Dupont E., Tsangaris T., GarДИa-Cantu C., Howard-McNatt M., Chiba A., Berger A.C., Levine E.A., Gass J.S., Gallagher K., Lum S.S., Martinez R.D., Willis A.I., Pandya S.V., Brown E.A., Fenton A., Mendiola A., Murray M., Solomon N.L., Senthil M., Ollila D.W., Edmonson D., Lazar M., Namm J.P., Li F., Butler M., McGowan N.E., Herrera M.E., Avitan Y.P., Yoder B., Walters L.L., McPartland T., Chagpar A.B.* Resection of Cavity Shave Margins in Stage 0-III Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Surgery: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial // Ann Surg. – 2021. – May 1. – Vol. 273, № 5. – P. 876–881.

10. *van la Parra R.F.D., Clough K.B., Thygesen H.H., Levy E., Poulet B., Sarfati I., Nos C.* Oncological Safety of Oncoplastic Level II Mammoplasties After Neoadjuvant Chemotherapy for Large Breast Cancers: A Matched-Cohort Analysis // Ann Surg Oncol. – 2021 Oct. – Vol. 28, № 11. – P. 5920–5928.

11. *Schaverien M.V., Munnoch D.A.* Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction // Eur J Surg Oncol. – 2013. – May. – Vol. 39, № 5. – P. 430-6.

12. *Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T.* Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy // Ann Surg Oncol. – 2018. – Nov. – Vol. 25, № 12. – P. 3541–3547.

13. *Simons J.M., Jacobs J.G., Roijers J.P., Beek M.A., Boonman-de Winter L.J.M., Rijken A.M., Gobardhan P.D., Wijsman J.H., Tetteroo E., Heijns J.B., Yick C.Y., Luiten E.J.T.* Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study // Breast Cancer Res Treat. – 2021. – Jan. – Vol. 185, № 2. – P. 441–451.

14. *Montemurro F., Nuzzolese I., Ponzone R.* Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? // Expert Opin Pharmacother. – 2020. – Jun. – Vol. 21, № 9. – P. 1071–1082.
15. *Iwamoto T., Kajiwara Y., Zhu Y., Iha S.* Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer // Chin Clin Oncol. – 2020. – Jun. – Vol. 9, № 3. – P. 27.
16. *Wang H., Mao X.* Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer // Drug Des Devel Ther. – 2020. – Jun 18. – Vol. 14. – P. 2423–2433.
17. *Provenzano E.* Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age // Acta Med Acad. – 2021. – Apr. – Vol. 50, № 1. – P. 88–109.
18. *Takada M., Toi M.* Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer // Chin Clin Oncol. – 2020. – Jun. – Vol. 9, № 3. – P. 32.
19. *Chaudhary L.N., Wilkinson K.H., Kong A.* Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? // Surg Oncol Clin N Am. – 2018. – Jan. – Vol. 27, № 1. –P. 141–153.
20. *Negrão E.M.S, Souza J.A., Marques E.F., Bitencourt A.G.V.* Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy // Eur J Radiol. – 2019. – Nov. – Vol. 120. – P. 108701.
21. *Ahmed S.H.* Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer // Expert Opin Drug Saf. – 2019. – Sep. – Vol. 18, № 9. – P. 817–827.
22. *Tahmassebi A., Wengert G.J., Helbich T.H., Bago-Horvath Z., Alaei S., Bartsch R., Dubsky P., Baltzer P., Clauser P., Kapetas P., Morris E.A., Meyer-Baese A., Pinker K.* Impact of Machine Learning With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients // Invest Radiol. – 2019. – Feb. – Vol. 54, № 2. – P. 110–117.
23. *Kim R., Chang J.M., Lee H.B., Lee S.H., Kim S.Y., Kim E.S., Cho N., Moon W.K.* Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Breast MRI and US in Patients with Node-Positive Breast Cancer // Radiology. – 2019. – Oct. – Vol. 293, № 1. – P. 49–57.
24. *Murchison S., Truong P.* Locoregional therapy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Expert Rev Anticancer Ther. – 2021. – Aug. – Vol. 21, № 8. – P. 865–875.
25. *Hayashi M., Yamamoto Y., Iwase H.* Clinical imaging for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer // Chin Clin Oncol. – 2020. – Jun. – Vol. 9, № 3. – P. 31.
26. *Mieog J.S., van de Velde C.J.* Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – Jun. – Vol. 10, № 9. – P. 1423–34.
27. *Sun C., Shi L., Gu Y., Hu Y., Wang J., Liu Y., Meng W., Zhang W., Zhang X.* Clinical Effects of Neoadjuvant Chemotherapy in Treating Breast Cancer // Cancer Biother Radiopharm. – 2021. – Mar. – Vol. 36, № 2. – P. 174–179.
28. *Haque W., Verma V., Schwartz M.R., Lim B., Mangalampalli N., Butler E.B., Teh B.S.* Neoadjuvant Chemotherapy for Metaplastic Breast Cancer: Response Rates, Management, and Outcomes // Clin Breast Cancer. – 2022. – Jul. – Vol. 22, № 5. – P. e691–e699.
29. *Oikawa M.* The history, present situation, and future directions of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer // Chin Clin Oncol. – 2020. – Jun. – Vol. 9, № 3. – P. 29.
30. *Charalampoudis P., Karakatsanis A.* Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer // Lancet Oncol. – 2018. – Mar. – Vol. 19. № 3. – P. :e128.

References

1. [*Solodkiy V.A., Sherstneva T.V., Meskih E.V., Izmailov T.R.* The state of the issue of reconstructive plastic surgery for breast cancer in the Russian Federation and in the world. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2018; 13(3): 132-137. (In Russ.)] Doi:10.25881/BPNMSC.2018.78.94.028.
2. [*Bit-Sava E.M., Monogarova M.A., Vlasenko A.V., et al.* Reconstructive plastic surgery operations with usage of endoprostheses on patients with breast cancer. Training manual for doctors. Saint-Petersburg: SPbGPMU. 2021: 43 (In Russ)].
3. *Di Leone A., Franco A., Terribile D.A., et al.* Level II Oncoplastic Surgery as an Alternative Option to Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in the Neoadjuvant Setting: A MultidisДИplinary Single Center Experience. Cancers. 2022; 14: 1275. Doi: 10.3390/cancers14051275.
4. *Azzawi K., Ismail A., Earl H., Forouhi P., Malata C.M.* Influence of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2010 Jul; 126(1): 1-11. Doi: 10.1097/PRS.0b013e3181da8699. PMID: 20595827.
5. *Decker M.R., Greenblatt D.Y., Havlena J., Wilke L.G., Greenberg C.C., Neuman H.B.* Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. Surgery. 2012 Sep; 152(3): 382-8. Doi: 10.1016/j.surg.2012.05.001. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22739071; РМДИД: PMC3432709.
6. *Gulcelik M.A., Dogan L.* Feasibility of level II oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer after neoadjuvant treatment. Int J Clin Pract. 2021 May; 75(5): e13987. Doi: 10.1111/ijcp.13987. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33406297.
7. *Youssef M.M.G., Namour A., Youssef O.Z., Morsi A.* Oncologic and Cosmetic Outcomes of Oncoplastic Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy, Experience from a Developing Country. Indian J Surg Oncol. 2018 Sep; 9(3): 300-306. Doi: 10.1007/s13193-017-0689-3. Epub 2017 Aug 15. PMID: 30287987; РМДИД: PMC6154377.

8. *Beugels J., Meijvogel J.L.W., Tuinder S.M.H., et al.* The influence of neoadjuvant chemotherapy on complications of immediate DIEP flap breast reconstructions. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul; 176(2): 367-375. Doi: 10.1007/s10549-019-05241-9. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31030303; РМДИД: PMC6555777.

9. *Dupont E., Tsangaris T., GarДИа-Cantu C., et al.* Resection of Cavity Shave Margins in Stage 0-III Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Surgery: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2021 May 1; 273(5): 876-881. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003449. PMID: 31290763.

10. *van la Parra R.F.D., Clough K.B., Thygesen H.H., et al.* Oncological Safety of Oncoplastic Level II Mammoplasties After Neoadjuvant Chemotherapy for Large Breast Cancers: A Matched-Cohort Analysis. Ann Surg Oncol. 2021 Oct; 28(11): 5920-5928. Doi: 10.1245/s10434-021-09829-8. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33778905.

11. *Schaverien M.V., Munnoch D.A.* Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction. Eur J Surg Oncol. 2013. May; 39(5): 430-6. Doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.015. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23466245.

12. *Choi J., Laws A., Hu J., Barry W., Golshan M., King T.* Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. 2018 Nov; 25(12): 3541-3547. Doi: 10.1245/s10434-018-6702-4. Epub 2018 Aug 20. Erratum in: Ann Surg Oncol. 2018 Aug 25; PMID: 30128902.

13. *Simons J.M., Jacobs J.G., Roijers J.P., et al.* Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan; 185(2): 441-451. Doi: 10.1007/s10549-020-05966-y. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073303; РМДИД: PMC7867515.

14. *Montemurro F., Nuzzolese I., Ponzone R.* Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? Expert Opin Pharmacother. 2020 Jun; 21(9): 1071-1082. Doi: 10.1080/14656566.2020.1746273. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32237920.

15. *Iwamoto T., Kajiwara Y., Zhu Y., Iha S.* Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Jun; 9(3): 27. Doi: 10.21037/cco.2020.01.06. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32192349.

16. *Wang H., Mao X.* Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Drug Des Devel Ther. 2020 Jun 18; 14: 2423-2433. Doi: 10.2147/DDDT.S253961. PMID: 32606609; РМДИД: PMC7308147.

17. *Provenzano E.* Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. Acta Med Acad. 2021 Apr; 50(1): 88-109. Doi: 10.5644/ama2006-124.328. PMID: 34075766.

18. *Takada M., Toi M.* Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Jun; 9(3): 32. Doi: 10.21037/cco-20-123. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32527117.

19. *Chaudhary L.N., Wilkinson K.H., Kong A.* Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? Surg Oncol Clin N Am. 2018 Jan; 27(1): 141-153. Doi: 10.1016/j.soc.2017.08.004. PMID: 29132557.

20. *Negrão E.M.S., Souza J.A., Marques E.F., Bitencourt A.G.V.* Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol. 2019 Nov; 120: 108701. Doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108701. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31610321.

21. *Ahmed S.H.* Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer. Expert Opin Drug Saf. 2019 Sep; 18(9): 817-827. Doi: 10.1080/14740338.2019.1644318. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31305174.

22. *Tahmassebi A., Wengert G.J., Helbich T.H., et al.* Impact of Machine Learning With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. Invest Radiol. 2019 Feb; 54(2): 110-117. Doi: 10.1097/RLI.0000000000000518. PMID: 30358693; РМДИД: PMC6310100.

23. *Kim R., Chang J.M., Lee H.B., et al.* Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Breast MRI and US in Patients with Node-Positive Breast Cancer. Radiology. 2019 Oct; 293(1): 49-57. Doi: 10.1148/radiol.2019190014. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31407967.

24. *Murchison S., Truong P.* Locoregional therapy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Aug; 21(8): 865-875. Doi: 10.1080/14737140.2021.1903876. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33719866.

25. *Hayashi M., Yamamoto Y., Iwase H.* Clinical imaging for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Jun; 9(3): 31. Doi: 10.21037/cco-20-15. PMID: 32594748.

26. *Mieog J.S., van de Velde C.J.* Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2009 Jun; 10(9): 1423-34. Doi: 10.1517/14656560903002105. PMID: 19505212.

27. *Sun C., Shi L., Gu Y., et al.* Clinical Effects of Neoadjuvant Chemotherapy in Treating Breast Cancer. Cancer Biother Radiopharm. 2021 Mar; 36(2): 174-179. Doi: 10.1089/cbr.2019.3545. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32343602.

28. *Haque W., Verma V., Schwartz M.R., et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Metaplastic Breast Cancer: Response Rates, Management, and Outcomes. Clin Breast Cancer. 2022 Jul; 22(5): e691-e699. Doi: 10.1016/j.clbc.2022.01.006. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35193807.

29. *Oikawa M.* The history, present situation, and future directions of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Jun; 9(3): 29. Doi: 10.21037/cco-20-12. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32576021.

30. *Charalampoudis P., Karakatsanis A.* Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Lancet Oncol. 2018 Mar; 19(3): e128. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30115-3. PMID: 29508753.

© В.А. Ветошкин и др., 2024
УДК 616-006(048.8)
ББК 55.6в631.5
DOI: 10.31917/2502182

ГИБРИДНАЯ ОПУХОЛЬ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Ветошкин[1,5], Е.И. Семина[1], З.П. Асауленко[1], Д.В. Гладышев[1,2], С.А. Коваленко[1], С.В. Гладченко[1], И.А. Трусов[1], И.С. Рыженкова[1], М.А. Моисеев[1], В.Ю. Свитич[1], С.С. Гнедаш[1], А.С. Буторина[1], А.С. Скобаро[4], А.С. Коваленко[3]

HYBRID TUMOR ORIGINATING FROM THE SHEATHS OF PERIPHERAL NERVES: CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

[1] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

[5] Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

В.А. Ветошкин[1,5]
Врач-хирург операционного отделения для противошоковых мероприятий СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории интервенционный пульмонологии Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Минздрава РФ, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0000-0001-5346-9257.

Е.И. Семина[1]
Врач-хирург операционного отделения для противошоковых мероприятий СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0004-7941-3031.

З.П. Асауленко[1]
Врач патологоанатом СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». ORCID: 0000-0001-7062-065. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.

Д.В. Гладышев[1,2]
Заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; доцент кафедры госпитальной хирургии ГБ ВОУВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0000-0001-5318-2619.

С.А. Коваленко[1]
Врач-онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0000-0002-5850-0599.

С.В. Гладченко[1]
Заведующий патологоанатомическим отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0008-5984-4220.

И.А. Трусов[1]
Заведующий эндоскопическим отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0008-5984-5464.

И.С. Рыженкова[1]
Врач-эндоскопист СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0001-2226-5718.

М.Е. Моисеев[1]
Заведующий отделением опухолей мягких тканей СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0000-0002-6180-6695.

В.Ю. Свитич[1]
Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0002-2293-0527.

С.С. Гнедаш[1]
Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. ORCID: 0009-0003-4743-3014.

***А.С. Буторина*[1]**
Клинический ординатор по специальности «хирургия» медицинского факультета кафедры последипломного образования СПбГУ. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.
ORCID: 0000-0002-7342-9815.
***А.С. Скобаро*[4]**
Клинический ординатор по специальности «хирургия» медицинского факультета кафедры последипломного образования СПбГУ. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.
ORCID: 0009-0003-8641-9311.
***А.С. Коваленко*[3]**
Студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.
ORCID: 0009-0006-1990-7122.

***V.A. Vetoshkin*[1,5]**
Surgeon of the Department of Surgery for Anti-shock Measures, St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40, 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0000-0001-5346-9257.
***E.I. Semina*[1]**
Surgeon of the Department of Surgery for Anti-shock Measures, St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40, 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0004-7941-3031.
***P.Z. Asaulenko*[1]**
Pathologist of the Department of Anatomic pathology of St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0000-0001-7062-065X.
***D.V. Gladyshev*[1,2]**
Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID iD 0000-0001-5318-2619.
***S.A. Kovalenko*[1]**
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0000-0002-5850-0599.

***S.V. Gladchenko*[1]**
Pathologist of the Department of Anatomic pathology of St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0008-5984-4220.
***I.A. Trusov*[1]**
Endoscopist of the Department of Endoscopy St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0008-5984-5464.
I.S. Ryzhenkova
Endoscopist of the Department of Endoscopy St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0001-2226-5718.
***M.E. Moiseev*[1]**
Head o the Department of Soft Tissue Tumors St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 000-0002-6180-6695.
***V.Yu. Svitich*[1]**
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0002-2293-0527.
***S.S. Gnedash*[1]**
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0003-4743-3014.
***A.S. Butorina*[1]**
Surgical resident of the Medical Faculty of the Department of Postgraduate Education of St. Petersburg State University. Saint-Petersburg. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0000-0002-7342-9815.
***A.S. Skobaro*[4]**
Surgical resident of the Medical Faculty of the Department of Postgraduate Education of St. Petersburg State University. Saint-Petersburg. 197706, St. Petersburg, Sestroretsk. Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0003-8641-9311.
***A.S. Kovalenko*[3]**
Student of the faculty of medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 197065, St. Petersburg, Piskarevsky pr., 47
ORCID: 0009-0006-1990-7122.

В данной статье представлен обзор литературы, описывающей редкие доброкачественные новообразования из оболочек периферических нервов, локализованных в слизистой оболочке толстой кишки. В статью включено описание собственного наблюдения гибридной периневриомы/шванномы, выявленной в сигмовидной кишке.

Ключевые слова: *опухоль из оболочек периферических нервов, шваннома, периневриома, гибридная опухоль, доброкачественное подслизистое образование.*

The article provides a literature review describing rare benign neoplasms arising from the sheaths of peripheral nerves, localized in the mucosa of the large intestine. The article includes a description of our clinical case of a hybrid perineurioma/schwannoma identified in the sigmoid colon.

Key words: *tumor of peripheral nerve sheaths, schwannoma, perineurioma, hybrid tumor, benign submucosal formation.*

Введение

Гибридные опухоли из оболочек периферических нервов (код ICD-0: 9563/0) представляют собой доброкачественные новообразования, для которых характерна комбинация признаков нескольких опухолей из оболочек периферических нервов: нейрофибромы, шванномы или перineвриомы. Существуют следующие подтипы гибридных опухолей из оболочек периферических нервов: перineвриома/шваннома, шваннома/нейрофиброма и перineвриома/нейрофиброма. Шваннома представляет собой опухоль из шванновских клеток – это наиболее часто встречающийся вариант первичных опухолей оболочек периферических нервов [1]. Нейрофибромы встречаются реже и часто они ассоциированы с нейрофиброматозом первого типа [1]. Перineвриома – доброкачественная опухоль из оболочек периферических нервов, полностью состоящая из перineвральных клеток. Описаны внутриневральные перineвриомы и перineвриомы слизистых оболочек [2].

Обзор литературы

Гибридные опухоли из оболочек периферических нервов обнаруживают редко. Наиболее распространены опухоли с гибридными признаками шванномы и перineвриомы, а также гибридные нейрофибромы/шванномы, при этом частота выявления гибридной нейрофибромы/перineвромы значительно ниже [3]. Для гибридных опухолей оболочек нервов характерен широкий возрастной диапазон, с пиком у молодых людей и равным распределением по полу [4].

Первичные опухоли из оболочек периферических нервов толстой и прямой кишки представляют собой новообразования, произрастающие из мышечного сплетения Ауэрбаха, или, реже, из подслизистого сплетения Мейснера [5].

Опухоли из оболочек периферических нервов колоректальной области обычно протекают бессимптомно и являются случайной находкой во время плановой колоноскопии. После удаления новообразования гистологические и иммуногистохимические методы исследования позволяют верифицировать нозологическую форму [6].

Для патоморфологической дифференциальной диагностики необходимо иммуногистохимическое исследование. Для шванном характерна выраженная диффузная экспрессия S100 в шванновских клетках. Перineвральные фибробласты в капсуле опухоли могут быть декорированы EMA. В перineвриомах обнаруживают экспрессию EMA, claudin-1, и GLUT1. Дифференциация в группе опухолей из оболочек периферических нервов основана на совокупности гистологических признаков и результатов иммуногистохимического исследования. В гибридных опухолях могут быть выявлены различные варианты комбинаций иммуногистохимического окрашивания, характерных для разных типов опухолей [7, 8].

Шванномы толстой кишки

Шванномы ЖКТ встречаются крайне редко, они составляют около 1% среди всех опухолей, встречающихся в ЖКТ [9–11]. Впервые случай выявления шванномы ЖКТ был описан Y. Daimaru et al. в 1988 году [12]. По оценке разных авторов, в 60–80% случаев выявление шванномы в ЖКТ приходится на желудок, около 12% – на тонкую кишку, около 3% – на толстую кишку [13, 14].

Согласно данным систематического обзора A. Bohlok et al., по состоянию на 2018 год была опубликована 71 работа, в которых описывались 96 случаев выявления у пациентов шванномы толстой кишки. Среди пациентов было 40 мужчин (41,7%) и 56 женщин (58,3%), средний возраст которых составил 61,2 года (диапазон от 14 до 95 лет). Шваннома чаще всего встречалась в слепой и восходящей ободочной кишке – 30,5%, в сигмовидной кишке – 28,1%, в прямой кишке – 21,1%, в нисходящей ободочной кишке – 8,3%, в поперечной ободочной кишке – 5,3% и в аппендиксе – 1,1%. Размер опухоли колебался от 30 до 280 мм, в среднем 37,8 мм. Шваннома имела типичный вид подслизистого образования с гладкой поверхностью у 41 пациента (56,2%) и с изъязвленной слизистой у 5 (6,8%). У 15 пациентов (20,5%) опухоль описывалась как подслизистый полип, а у 9 пациентов (12,3%) опухоли были описаны как образования – грибовидные (8,2%) или полипоидные (4,1%). При иммуногистологическом исследовании образования были положительными на S100. Шваннома была признана доброкачественной у 93 из 96 пациентов (96,9%), а местные и печеночные рецидивы наблюдались у 3 пациентов (3,1%) и были описаны как «злокачественные» шванномы [15–18].

Перineвриомы толстой кишки

Колоректальные перineвриомы – это редкие доброкачественные новообразования толстой кишки, происходящие из мезенхимальных клеток слизистой оболочки и экспрессирующие перineвральные маркеры [7]. Впервые они были описаны в 2004 году F. Eslami-Varzaneh et al. [19]. В подавляющем большинстве случаев (85%) они возникают дистальнее селезеночного изгиба ободочной кишки [20] и описываются чаще всего как 0-Is-полипы [21–23]. Средний размер образований составляет 4,1 мм (1–30 мм). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза в 158 опубликованных случаях перineвриом толстой кишки составил 60 лет (от 35 до 87 лет), среди них было отмечено незначительное преобладание женщин (Ж:М = 1,3) [7]. Среди 74 случаев, в которых была указана причина проведения колоноскопии, 51 (69%) представляли собой плановые скрининговые ФКС, 3 (4%) – обследования пациентов с колоректальным раком в анамнезе, 10 (13%) – обследования пациентов с желудочно-кишечным кровотечением или скрытой кровью в стуле; остальные случаи были связаны с жалобами пациентов на боли в животе и

диарею. В одном случае ФКС проводилась в связи с наличием утолщения стенки толстой кишки при компьютерной томографии. В 86 из 156 случаев (55%) также были обнаружены полипы в других отделах желудочно-кишечного тракта (в основном, аденомы и/или гиперпластические полипы).

Типичным гистологическим проявлением шванном является разрастание в слизистой толстой кишки веретенообразных клеток, которые заполняют собственную пластинку слизистой, вызывая деформацию крипт. Для точной диагностики периневриом рекомендуется ИГХ-исследование с использованием по крайней мере двух периневриальных маркеров (GLUT1, claudin-1, EMA, коллаген IV типа, CD34) [24]. В некоторых случаях периневриомы также ассоциированы с BRAF-мутацией, в частности, когда морфологически они представлены зубчатым эпителием. При этом мутация выявляется только в эпителии, а стромальный компонент полипа оказывается BRAF-отрицательным [5, 11, 12]. В связи с этим существует предположение, что периневральный стромальный компонент формируется в результате взаимодействия эпителия и стромы полипа, еще недостаточно изученного [25].

Гибридные опухоли

Впервые гибридные опухоли из оболочек периферических нервов были описаны в 1998 году: в 9 случаях имели место признаки нейрофибромы и шванномы [26]. Позже стали появляться публикации о других сочетаниях: периневриома/шваннома, нейрофиброма/шваннома, нейрофиброма/периневриома, шваннома/нейрофиброма/периневриома [24]. Гибридные опухоли из оболочек периферических нервов были выделены в качестве отдельной нозологической формы в 4-м издании «Классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей» в 2013 г. [27]. В 5-м издании «Классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей» гибридные опухоли из оболочек периферических нервов вынесены в отдельный подраздел опухолей мягких тканей. Эти опухоли имеют широкое распространение в мягких тканях, чаще всего они поражают дерму и подкожную клетчатку. В редких случаях наблюдают поражения черепных нервов. Гибридную периневриому/шванному чаще всего обнаруживают на пальцах рук [28].

Гибридная периневриома/шваннома колоректальной области, как правило, представляет собой случайную находку, в то время как гибридная нейрофиброма/шваннома тесно связана с нейрофиброматозом 1-го типа, нейрофиброматозом 2-го типа и шванноматозом [29]. Описаны случаи гибридной нейрофибромы/периневриомы, ассоциированные с нейрофиброматозом 1-го типа [30].

Локализация в слизистой оболочке толстой кишки для данного вида опухолей нетипична, описаны единичные подобные случаи.

P. Emanuel et al. в 2006 году описали случай опухолевой непроходимости, вызванной периневриомой/шванномой сигмовидной кишки, у сорокавосьмилетнего мужчины гаитиняского происхождения. Это был первый зарегистрированный случай выявления периневриомы/шванномы за пределами мягких тканей [31]. В 2009 году J.L. Hornick et al. опубликовали результаты своих наблюдений, в которых описали 42 гибридные опухоли – из них только одна была обнаружена в толстой кишке [4]. В 2013 году X. Yang et al. опубликовали отчет о двух периневриомах/шванномах, выявленных в сигмовидной и прямой кишке [32]. В 2019 году группа авторов из Китая (X.B. Jiang et al.) описали еще 4 случая периневромы/шванномы толстой кишки, после повторного ИГХ-исследования ранее полученного материала [33].

Лечение опухолей из оболочек периферических нервов

Так как дооперационный диагноз часто неочевиден, единого стандарта лечения еще не разработано. Клинически считается, что обосновано активное хирургическое лечение [34]. По данным литературы, наиболее частым вариантом лечения колоректальных опухолей из оболочек периферических нервов является резекция кишки. Однако с развитием эндоскопической и лапароскопической техники наиболее предпочтительными способами радикального удаления этих новообразований служат эндоскопическая диссекция или лапароскопическая клиновидная резекция кишки. Лучевые и химиотерапевтические методы при данном заболевании не применяются [35].

Клинический случай

В данной работе представлен случай, при котором авторам успешно удалось выяснить гистогенез образования, поставить точный диагноз и выбрать оптимальный метод лечения. Авторы полагают, что описываемый клинический пример будет полезен и интересен читателям, так как локализация гибридной опухоли из периферических нервов (периневриомы/шванномы) в слизистой оболочке сигмовидной кишки нетипична и встречается весьма редко.

Пациент Л., мужчина 57 лет, поступил в плановом порядке в отделение абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница №40». В ходе диспансеризации был направлен на прохождение колоноскопии. При поступлении жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта не предъявлял. При объективном осмотре: состояние расценено как удовлетворительное, сознание – ясное, пульс 88 уд/мин, ритмичный, АД 120/75 мм.рт.ст. Дыхание жесткое, выслушивается над всеми легочными полями, ЧДД 16–17/мин. Живот не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах, кишечная перистальтика выслушивается.

Со слов пациента, все физиологические отправления были в норме.

В лабораторных данных при поступлении грубых изменений не определялось.

Видеоколоноскопия выполнялась аппаратом Olympus Evis Exera III (код CF-HQ190L\I) на стойке Olympus Lucera Elite CLV-290SL.

Эндосонография выполнялась на стойке Olympus EU- ME2 аппаратом EUS GF-UCT180.

При выполнении видеоколоноскопии было выявлено плоское образование в области сигмовидной кишки размерами 1,0х0,7х0,2 см, форма – 0-Is (рис. 1).



Рис. 1. *Плоское образование сигмовидной кишки на широком основании, форма 0-Is [36]*

Из образования была взята биопсия. Результаты гистологического исследования – фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с опухолью диффузного строения, которая окружает крипты желез и состоит из веретеновидных клеток с вытянутыми ядрами и обильной цитоплазмой. Признаки изъязвления слизистой оболочки, ядерная атипия и митотическая активность в объеме исследованного материала не обнаружены. Морфологическая картина расценена как доброкачественное образование из нервной ткани.

По данным иммуногистохимического исследования, иммунофенотип опухоли соответствует доброкачественному образованию из оболочек периферических нервов (шванноме).

Для определения дальнейшей тактики лечения пациенту была выполнена эндосонография, в результате которой признаков инвазии опухоли в мышечный слой не было выявлено, из чего можно предположить, что опухоль произрастала из подслизистого сплетения Мейснера. Было принято решение о выполнении эндоскопической диссекции в подслизистом слое с петлевой резекцией слизистой толстой кишки (рис. 2).

По результатам гистологического исследования, была выявлена двухкомпонентная опухоль из пучков шванновских клеток, окруженных перineвральным компонентом с ретикулярным характером роста (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании

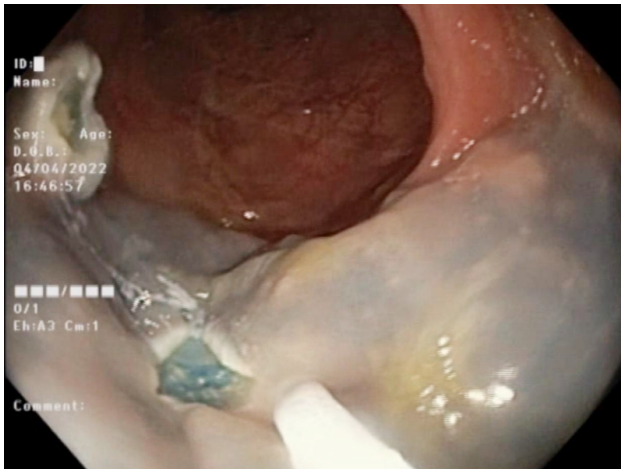


Рис. 2. *Пострезекционный дефект сигмовидной кишки*

были обнаружены S100-позитивные шванновские клетки и EMA-позитивные перineвральные клетки (рис. 4).

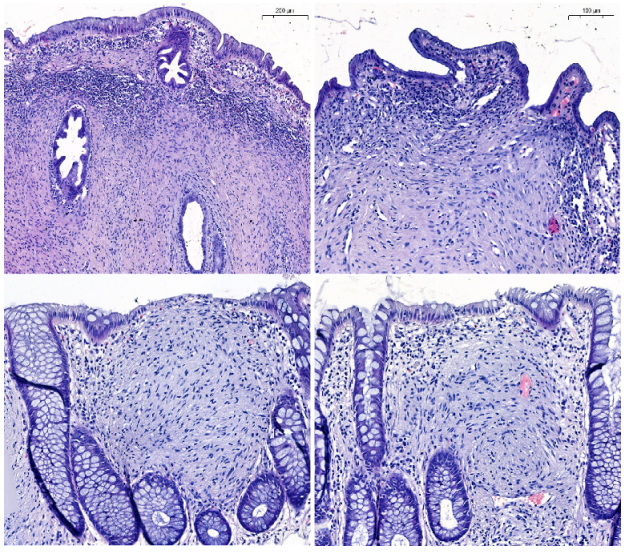


Рис. 3. *Гистологическое строение гибридной перineвриомы/шванномы толстой кишки*

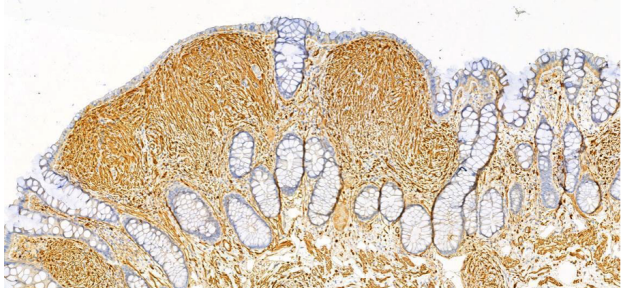


Рис. 4. *Результаты иммуногистохимического исследования*

В представленном материале не было выявлено экспрессии claudin-1 и GLUT1. По данным иммуногистохимического и гистологического исследования, выставлен диагноз: гибридная перineвриома/шваннома слизистой оболочки сигмовидный кишки. После

проведенного лечения пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение под наблюдение онкологом по месту жительства. За год наблюдения рецидива не было выявлено.

Обсуждение

В результате проводимых диагностических поисков, а именно: гистологического и иммуногистохимического исследований, был верифицирован точный клинический диагноз – гибридная периневрима/шваннома слизистой оболочки сигмовидный кишки. Локализация данного новообразования весьма нетипична, что вызывает трудности дифференциальной диагностики данного заболевания. Учитывая современные возможности эндоскопических методов диагностики и лечения, нам удалось минимизировать операционную травму и облегчить послеоперационный период пациента.

Заключение

Гибридная периневрима/шваннома толстой кишки – спорадическая находка, обнаруживаемая при скрининговой колоноскопии. Макроскопически эта опухоль обычно хорошо очерчена, имеет полиповидную форму, плотную консистенцию. Известно, что подобное образование имеет доброкачественную природу и характеризуется медленным ростом. Тем не менее данное новообразование без своевременного адекватного лечения может малигнизироваться [28, 37].

Подтвердить диагноз можно только с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований. Основными способами лечения являются эндоскопическое иссечение или клиновидная резекция. Эндосонография позволяет окончательно определиться с выбором того или иного вида оперативного пособия.

Список литературы:

1. *Мурзаева Д.А., и др.* Ретроспективное когортное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 29–38.

2. *Saggini A.* Soft tissue. Peripheral nerve. Other benign. Perineurioma. – [Electronic source]. – URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueperineurioma.html. Accessed at: 10.01.2024.

3. *Kuroda N., et al.* Hybrid peripheral nerve sheath tumor of the nasal cavity showing schwannomatous, neurofibromatous, and perineuriomatous areas // Medical molecular morphology. – 2010. – Vol. 43. – P. 82–85.

4. *Hornick J.L., Bundock E.A., Fletcher C.D.M.* Hybrid Schwannoma/Perineurioma // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – Vol. 33, № 10. – P. 1554–1561.

5. *Mokhtari M., et al.* Schwannoma of the Rectosigmoid Colon. // Adv. Biomed. Res. – 2022. – Vol. 11. – P. 5.

6. *Vyas A., et al.* A Rare Case of Schwannoma Presenting as a Polyp in Sigmoid Colon // Am. J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 116, № 1. – P. S865–S865.

7. *Van Wyk A.C., Van Zyl H., Rigby J.* Colonic perineurioma (benign fibroblastic polyp): case report and review of the literature // Diagnostic Pathology. – 2018. – Vol. 13. – P. 1–8.

8. WHO Classification of Tumours. Central Nervous System Tumours. 5th ed. – 2021. – Vol. 6. – 261–272 p.

9. *Çakır T., et al.* Schwannoma of the sigmoid colon // Case Reports. – 2015. – Vol. 2015. – P. bcr2014208934.

10. *Mokhtari M., et al.* Schwannoma of the rectosigmoid colon // Advanced Biomedical Research. – 2022. – Vol. 11. – P. 1–5.

11. *Khoury N., Doherty B., Notar-Francesco V.* S1896 A Rare Case of Colonic Schwannoma // Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2021. – Vol. 116. – P. S832.

12. *Daimaru Y., et al.* Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study // Human pathology. – 1988. – Vol. 19, № 3. – P. 257–264.

13. *Tsunoda C., et al.* A case of benign schwannoma of the transverse colon with granulation tissue // Case reports in gastroenterology. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 116–120.

14. *Zhang K., et al.* A case report of rectal schwannoma treated with laparoscopic proctectomy // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 7. – P. e9866–e9866.

15. *Bohlok A., et al.* Schwannoma of the colon and rectum: a systematic literature review // World Journal of Surgical Oncology. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1–12.

16. *Catania G., et al.* Malignant schwannoma of the rectum: a clinical and pathological contribution // Chirurgia italiana. – 2001. – Vol. 53, № 6. – P. 873–877.

17. *Schwartz D.A.* Malignant schwannoma occurring with Schistosoma japonicum: a case report // The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. – 1982. – Vol. 13, № 4. – P. 601–605.

18. *Bodner E., De los Santos E.V.* The malignant degeneration of a rectal neurinoma;" views on the tendency of the tumors of the nerve sheaths towards malignant degeneration" // Philippine Journal of Surgery and Surgical Specialties. – 1965. – Vol. 20, № 3. – P. 125–141.

19. *Eslami-Varzaneh F., et al.* Benign fibroblastic polyps of the colon: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study // The American journal of surgical pathology. – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 374–378.

20. Groisman G.M., et al. Colonic perineuriomas with and without crypt serration: a comparative study // The American Journal of Surgical Pathology. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 745–751.

21. Kalof A.N., et al. Benign fibroblastic polyp of the colorectum // Journal of clinical gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, № 9. – P. 778–781.
22. *Hornick J.L., Fletcher C.D.M.* Intestinal perineuriomas: clinicopathologic definition of a new anatomic subset in a series of 10 cases // The American journal of surgical pathology. – 2005. – Vol. 29, № 7. – P. 859–865.
23. *Iturriagagoitia A.C., et al.* Perineurioma intestinal // Revista Española de Patología. – 2008. – Vol. 41, № 4. – P. 271–277.
24. *Agaimy A., Michal M.* Hybrid Schwannoma-Perineurioma of the Gastrointestinal Tract // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2011. – Vol. 19, № 5. – P. 454–459.
25. *Yang X., Zeng Y., Wang J.* Hybrid Schwannoma/Perineurioma // Int. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 22–28.
26. *Feany, Fletcher.* Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge // Histopathology. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 405–410.
27. *Jo V.Y., Fletcher C.D.M.* WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition // Pathology. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 95–104.
28. *Michal M., et al.* A benign neoplasm with histopathological features of both schwannoma and retiform perineurioma (benign schwannoma-perineurioma): a report of six cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers // Virchows Arch. – 2004. – Vol. 445, № 4. – P. 347–353.
29. *Harder A., et al.* Hybrid Neurofibroma/Schwannoma is Overrepresented Among Schwannomatosis and Neurofibromatosis Patients // Am. J. Surg. Pathol. – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 702–709.
30. *Inatomi Y., et al.* Hybrid perineurioma-neurofibroma in a patient with neurofibromatosis type 1, clinically mimicking malignant peripheral nerve sheath tumor // Eur. J. Dermatology. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 412–413.
31. *Emanuel P., et al.* Benign hybrid perineurioma-schwannoma in the colon. A case report // Ann. Diagn. Pathol. – 2006. – Vol. 10, № 6. – P. 367–370.
32. *Yang X., Zeng Y., Wang J.* Hybrid schwannoma/perineurioma: report of 10 Chinese cases supporting a distinctive entity // International Journal of Surgical Pathology. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 22–28.
33. Jiang X.B., et al. Hybrid schwannoma/perineurioma: a clinicopathological analysis of 35 cases // Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology. – 2019. – Vol. 48, № 9. – P. 688–693.
34. *Qi Z., et al.* Current status of the diagnosis and treatment of gastrointestinal schwannoma (Review) // Oncol. Lett. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 384.
35. *Vohra R.R., et al.* Schwannoma of the Ascending Colon in a 22-Year-Old Male: A Case Report // Cureus. – 2022.
36. *Lambert R.* (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc, № 58. – P. S3–S43.
37. *Rekhi B., Jambhekar N.A.* Malignant transformation in a hybrid schwannoma/perineurioma: Addition to the spectrum of a malignant peripheral nerve sheath tumor // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 825.

References

1. *[Murzaeva D.A., Zabrodskaya Yu.M., Dolgushin A.A., Dobrogorskaya L.N., Orlov A.Y.* Retrospective cohort study of morphological features of recurrent schwannomas and neurofibromas. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 29-38. (In Russ)] Doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.4.29-38.
2. *Saggini A.* Soft tissue. Peripheral nerve. Other benign. Perineurioma. – [Electronic source]. – URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueperineurioma.html. Accessed at: 10.01.2024.
3. *Kuroda N., Kazakov D.V., Hes O., et al.* Hybrid peripheral nerve sheath tumor of the nasal cavity showing schwannomatous, neurofibromatous, and perineuriomatous areas. Med Mol Morphol. 2010; 43(2): 82-85. Doi:10.1007/s00795-008-0418-7.
4. *Hornick J.L., Bundock E.A., Fletcher C.D.* Hybrid schwannoma/perineurioma: clinicopathologic analysis of 42 distinctive benign nerve sheath tumors. Am J Surg Pathol. 2009; 33(10): 1554-1561. Doi:10.1097/PAS.0b013e3181accc6c.
5. *Mokhtari M., Iranpour P., Golbahar Haghighi A., Ghahramani L.* Schwannoma of the Rectosigmoid Colon. Adv Biomed Res. 2022; 11: 5. Published 2022 Jan 31. Doi: 10.4103/abr.abr_91_21.
6. *Vyas A., Husain K., Hafiz N., Abdehou S., Morris J., Jordan P.* S1978 a rare case of Schwannoma presenting as a polyp in sigmoid colon. American Journal of Gastroenterology. 2021; 116(1). Doi: 10.14309/01.ajg.0000781444.40310.c4.
7. *van Wyk A.C., van Zyl H., Rigby J.* Colonic perineurioma (benign fibroblastic polyp): case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2018; 13(1): 16. Published 2018 Feb 20. Doi: 10.1186/s13000-018-0694-z.
8. *Brat D.J., ed.* WHO Classification of Tumours Central Nervous System Tumours 5th ed 2021; 6: 261-272.
9. *Çakır T., Aslaner A., Yaz M., Gunduz U.* r. Schwannoma of the sigmoid colon. Case Reports. 2015; 2015(may14 1). Doi: 10.1136/bcr-2014-208934.
10. *Mokhtari M., Iranpour P., Golbahar Haghighi A., Ghahramani L.* Schwannoma of the Rectosigmoid Colon. Adv Biomed Res. 2022; 11: 5. Published 2022 Jan 31. Doi: 10.4103/abr.abr_91_21.
11. *Khoury N., Doherty B., Notar-Francesco V.* S1896 a rare case of Colonic Schwannoma. American Journal of Gastroenterology. 2021; 116(1). Doi: 10.14309/01.ajg.0000781116.70275.b6.
12. *Daimaru Y., Kido H., Hashimoto H., Enjoji M.* Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Hum Pathol. 1988; 19(3): 257-264. Doi: 10.1016/s0046-8177(88)80518-5.

13. *Tsunoda C., Kato H., Sakamoto T., et al.* A Case of Benign Schwannoma of the Transverse Colon with Granulation Tissue. Case Rep Gastroenterol. 2009; 3(1): 116-120. Published 2009 Apr 29. Doi: 10.1159/000214837.

14. *Zhang K., Qu S., Li J., Cheng Y., Shi J., Liu T.* A case report of rectal schwannoma treated with laparoscopic proctectomy. Medicine (Baltimore). 2018; 97(7): e9866. Doi:10.1097/MD.0000000000009866.

15. *Bohlok A., El Khoury M., Bormans A., et al.* Schwannoma of the colon and rectum: a systematic literature review. World J Surg Oncol. 2018; 16(1): 125. Published 2018 Jul 3. Doi: 10.1186/s12957-018-1427-1.

16. *Catania G., Puleo C., Cardì F., Catalano F., Iuppa A., Buffone A.* Malignant schwannoma of the rectum: a clinical and pathological contribution. Chir Ital. 2001; 53(6): 873-877.

17. *Schwartz D.A.* Malignant schwannoma occurring with Schistosoma japonicum: a case report. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1982; 13(4): 601-605.

18. *Bodner E., De los Santos E.V.* The malignant degeneration of a rectal neurinoma; "views on the tendency of the tumors of the nerve sheaths towards malignant degeneration". Philipp J Surg Surg Spec. 1965; 20(3): 125-141.

19. *Eslami-Varzaneh F., Washington K., Robert M.E., Kashgarian M., Goldblum J.R., Jain D.* Benign fibroblastic polyps of the colon: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Am J Surg Pathol. 2004; 28(3): 374-378. Doi: 10.1097/00000478-200403000-00010.

20. *Groisman G.M., Hershkovitz D., Vieth M., Sabo E.* Colonic perineuriomas with and without crypt serration: a comparative study. Am J Surg Pathol. 2013; 37(5): 745-751. Doi: 10.1097/PAS.0b013e318277a1a9.

21. *Kalof A.N., Pritt B., Cooper K., Hyman N.H., Blaszyk H.* Benign fibroblastic polyp of the colorectum. J Clin Gastroenterol. 2005; 39(9): 778-781. Doi: 10.1097/01.mcg.0000177242.51967.83.

22. *Hornick J.L., Fletcher C.D.* Intestinal perineuriomas: clinicopathologic definition of a new anatomic subset in a series of 10 cases. Am J Surg Pathol. 2005; 29(7): 859-865. Doi: 10.1097/01.pas.0000154130.87219.2c.

23. *Arrechea Irigoyen Ma A., Córdoba Iturriagagoitia A., Vicuña Arregui M., Martínez-Peñuela Virseda J.Ma.* Perineurioma intestinal. Revista Española de Patología. 2008; 41(4): 271-277. Doi: 10.1016/s1699-8855(08)70136-3.

24. *Agaimy A., Michal M.* Hybrid schwannoma-perineurioma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic study of 2 cases and reappraisal of perineurial cells in gastrointestinal schwannomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011; 19(5): 454-459. Doi: 10.1097/PAI.0b013e31820b9c5d.

25. *Yang X., Zeng Y., Wang J.* Hybrid schwannoma/perineurioma: report of 10 Chinese cases supporting a distinctive entity. Int J Surg Pathol. 2013; 21(1): 22-28. Doi: 10.1177/1066896912454566.

26. *Feany M.B., Anthony D.C., Fletcher C.D.* Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. Histopathology. 1998; 32(5): 405-410. Doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.00419.x.

27. *Jo V.Y., Fletcher C.D.* WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. Pathology. 2014; 46(2): 95-104. Doi: 10.1097/PAT.0000000000000050.

28. *Michal M., Kazakov D.V., Belousova I., Bisceglia M., Zamecnik M., Mukensnabl P.* A benign neoplasm with histopathological features of both schwannoma and retiform perineurioma (benign schwannoma-perineurioma): a report of six cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers. Virchows Arch. 2004; 445(4): 347-353. Doi: 10.1007/s00428-004-1102-5.

29. *Harder A., Wesemann M., Hagel C., et al.* Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. Am J Surg Pathol. 2012; 36(5): 702-709. Doi: 10.1097/PAS.0b013e31824d3155.

30. *Inatomi Y., Ito T., Nagae K., et al.* Hybrid perineurioma-neurofibroma in a patient with neurofibromatosis type 1, clinically mimicking malignant peripheral nerve sheath tumor. Eur J Dermatol. 2014; 24(3): 412-413. Doi: 10.1684/ejd.2014.2353.

31. *Emanuel P., Pertsemlidis D.S., Gordon R., Xu R.* Benign hybrid perineurioma-schwannoma in the colon. A case report. Ann Diagn Pathol. 2006; 10(6): 367-370. Doi: 10.1016/j.anndiagpath.2005.11.004.

32. *Yang X., Zeng Y., Wang J.* Hybrid schwannoma/perineurioma: report of 10 Chinese cases supporting a distinctive entity. Int J Surg Pathol. 2013; 21(1): 22-28. Doi: 10.1177/1066896912454566.

33. *Jiang X.B., Zhang L., Sun M., et al.* Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2019; 48(9): 688-693. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.09.005.

34. *Qi Z., Yang N., Pi M., Yu W.* Current status of the diagnosis and treatment of gastrointestinal schwannoma. Oncol Lett. 2021; 21(5): 384. Doi: 10.3892/ol.2021.12645.

35. *Vohra R.R., Bokhari S.F.H., Owais M., Haseeb M., Kharal F.* Schwannoma of the Ascending Colon in a 22-Year-Old Male: A Case Report. Cureus. 2022; 14(11): e31946. Published 2022 Nov 27. Doi: 10.7759/cureus.31946.

36. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc. 2003; 58(6 Suppl): S3-S43. Doi: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.

37. *Rekhi B., Jambhekar N.A.* Malignant transformation in a hybrid schwannoma/perineurioma: addition to the spectrum of a malignant peripheral nerve sheath tumor. Indian J Pathol Microbiol. 2011; 54(4): 825-828. Doi: 10.4103/0377-4929.91542.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 25, №2, 2024

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD.

CONTENTS

SURGICAL TREATMENT OF INTRAHEPATIC AND HILUS CHOLANGIOCARCINOMA
D.A. Granov, I.O. Rutkin, S.V. Shapoval 91
ACUTE LIVER FAILURE: MECHANISMS AND MANAGEMENT APPROACHES
K.M. Lebedinskii 102
EXTENDED AND TWO-STAGED LIVER RESECTIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL LIVER METASTASES
A.Yu. Navmatulya, F.R. Almukhametova, A.E. Tsaregorodtsev, A.I. Kuznetsov, A.S. Lisitcyn, F.V. Moiseenko, V.M. Moiseenko 111
METHODS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIVER TUMORS
E.G. Shachinov, N.A. Petrov, O.V. Fedun 118
THE USE OF NEOADJUVANT HORMONE THERAPY IN LOCALLY ADVANCED LUMINAL BREAST CANCER
Y.I. Kochetkova, M.B. Stenina, A.V. Petrovsky, T.A. Titova, Y.V. Vishnevskaya, M.A. Frolova 136
THE ROLE OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MARKERS IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER
M.A. Krasavina, F.V. Moiseenko 145
CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE NSCLC
M.A. Krasavina, E.V. Artemieva, A.S. Zhabina, S.A. Belukhin, M.L. Makarkina, I.R. Agranov, E.O. Elsakova, A.P. Oganesyan, V.A. Kheinstein, N.M. Volkov, V.V. Yegorenkov, F.V. Moiseenko, M.Yu. Fedyanin, V.M. Moiseyenko 154
VALIDATION OF THE 10-GENE EXPRESSION PROFILE FOR PREDICTION OF RESPONSE TO CHECKPOINT INHIBITOR IN PATIENTS WITH ADVANCED NSCLS
I.R. Agranov, A.G. Ievleva, M.A. Krasavina, E.V. Artemieva, A.S. Zhabina, S.A. Belukhin, M.L. Makarkina, E.O. Elsakova, A.P. Oganesian, V.A. Kheinstein, V.I. Tyurin, A.P. Chernyakova, S.V. Baskina, N.M. Volkov, V.V. Egorenkov, F.V. Moiseenko, E.N. Imyanitov, V.M. Moiseyenko 166
ONONCOPLASTIC SURGERY OF THE BREAST AFTER NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY
E.M. Bit-Sava, A.V. Brosse, M.A. Monogarova, M.G. Kurbanova, A.V. Vlasenko, B.N. Isich, A.E. Vanin, A.M. Habicheva, V.M. Moiseyenko 174
HYBRID TUMOR ORIGINATING FROM THE SHEATHS OF PERIPHERAL NERVES: CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE
V.A. Vetoshkin, E.I. Semina, P.Z. Asaulenko, D.V. Gladyshev, S.A. Kovalenko, S.V. Gladchenko, I.A. Trusov, I.S. Ryzhenkova, M.E. Moiseev, V.Yu. Svitich, S.S. Gnedash, A.S. Butorina, A.S. Skobaro, A.S. Kovalenko 182

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Science (Saint Petersburg)
Deputy Chief Editor –
S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow)
Executive Secretary of the journal –
N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
A.A. Bogdanov, PhD (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Saint Petersburg)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
The magazine was founded in 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 14.06.2024
Circulation is 1000 copies.
Volume is 12,4 printer's sheets.
Distributed by subscription.